

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 36, No. 3 - Septiembre de 2016

Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



**Portada:** Seta ubicada en el fémur de la pata media de un macho de *Belminus ferroae*  
Microscopio electrónico de barrido Hitachi S-2500 a 20 kV

Elis José Aldana y Francys Avendaño-Rangel

Laboratorio de Entomología "Herman Lent", Departamento de Biología, Facultad de Ciencias,  
Universidad de Los Andes, Mérida, República Bolivariana de Venezuela

Claudia Magaly Sandoval

Laboratorio de Ecología Sensorial, Centro Multidisciplinario de Ciencias, Instituto Venezolano de  
Investigaciones Científicas, Mérida, República Bolivariana de Venezuela

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 36, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre de 2016

---

## Comité Editorial

### EDITORES

LUIS ALBERTO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C., Colombia

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ  
Bogotá, D.C., Colombia

RUBÉN SANTIAGO NICHOLLS  
Organización Panamericana de la Salud  
Washington, D.C., Estados Unidos

### EDITORES ASOCIADOS

ENRIQUE ARDILA  
Bogotá, D.C., Colombia

MIGUEL A. GUZMÁN  
Investigador Emérito  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C., Colombia

NANCY GORE SARAVIA  
Centro Internacional de Entrenamiento  
e Investigaciones Médicas  
Cali, Colombia

RAÚL PARDO  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C., Colombia

LEONARD MUNSTERMANN  
Yale University School of Medicine  
New Haven, CT, Estados Unidos

GUSTAVO C. ROMÁN  
Methodist Neurological Institute  
Houston, TX, Estados Unidos

OMAR SEGURA  
Federación Médica Colombiana  
Bogotá, D.C., Colombia

ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C., Colombia

---

## Comité Científico

ARNOLDO BARBOSA  
Universidad del Tolima  
Ibagué, Colombia

ANTONIO BERMÚDEZ  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE H. BOTERO  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia

VÍCTOR CÁRDENAS  
University of Texas  
El Paso, TX, Estados Unidos

ALBERTO CONCHA-EASTMAN  
Guatapé, Colombia

ZOILO CUÉLLAR  
Academia Nacional de Medicina  
Bogotá, D.C., Colombia

LUIS GABRIEL CUERVO  
Organización Panamericana  
de la Salud  
Washington, D.C., Estados Unidos

PATRICIA DEL PORTILLO  
Corpogén  
Bogotá, D.C., Colombia

ANDRÉS DE FRANCISCO  
Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, Suiza

FERNANDO DE LA HOZ  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá, D.C., Colombia

JOSÉ LUIS DI FABIO  
Organización Panamericana de la Salud  
Washington, D.C., Estados Unidos

JORGE HERNANDO DONADO  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Medellín, Colombia

JOSÉ FIGUEROA  
World Health Organization  
Ginebra, Suiza

LUIS FERNANDO GARCÍA  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia

ALBERTO GÓMEZ  
Pontificia Universidad Javeriana  
Bogotá, D.C., Colombia

ENRIQUE GONZÁLEZ  
University of Texas Health Science Center  
at San Antonio  
San Antonio, TX, Estados Unidos

JOHN MARIO GONZÁLEZ  
Universidad de los Andes  
Bogotá, D.C., Colombia

FELIPE GUHL  
Universidad de los Andes  
Bogotá, D.C., Colombia

ANTONIO IGLESIAS  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE JARA  
Centers for Disease Control and  
Prevention, Regional Office for  
Central America and Panama,  
CDC-CAP  
Ciudad de Guatemala, Guatemala

ERNESTO JARAMILLO  
Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, Suiza

MARCELO LABRUNA  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, Brasil

JAIRO LIZARAZO  
Hospital Universitario Erasmo  
Meoz  
Cúcuta, Colombia

JUAN GUILLERMO McEWEN  
Corporación para Investigaciones  
Biológicas  
Medellín, Colombia

ROBERTO MENDOZA  
The Hospital for Sick Children  
Toronto, Ontario, Canada

ÁLVARO MONCAYO  
Universidad de los Andes  
Bogotá, D.C., Colombia

RICARDO NEGRONI  
Hospital de Infecciosas  
Francisco Javier Muñiz  
Buenos Aires, Argentina

MARÍA TERESA OCHOA  
University of California Los Ángeles  
Los Ángeles, CA, Estados Unidos

JUAN P. OLANO  
University of Texas Medical Branch  
Galveston, TX, Estados Unidos

BLANCA RESTREPO  
University of Texas  
Brownsville, TX, Estados Unidos

VÍCTOR E. REYES  
University of Texas Medical Branch  
Galveston, TX, Estados Unidos

PEDRO ROMERO  
Ludwig Center for Cancer Research  
University of Lausanne  
Lausana, Suiza

GERZAÍN RODRÍGUEZ  
Investigador Emérito  
Instituto Nacional de Salud  
Universidad de la Sabana  
Bogotá, D.C., Colombia

ÁLVARO RUIZ  
Pontificia Universidad Javeriana  
Bogotá, D.C., Colombia

GIOCONDA SAN BLAS  
Instituto Venezolano de  
Investigaciones Científicas  
Caracas, Venezuela

ÁLVARO SANABRIA  
Hospital Pablo Tobón Uribe  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia  
Universidad de la Sabana  
Chía, Colombia

RICARDO SÁNCHEZ  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá, D.C., Colombia

ROBERT TESH  
University of Texas  
GALVESTON, TX, ESTADOS UNIDOS

BRUNO TRAVI  
University of Texas  
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO VALBUENA  
University of Texas  
Galveston, TX, Estados Unidos

JUAN MIGUEL VILLALOBOS  
Universidade Federal de Rondônia  
Porto Velho, Brasil

MOISÉS WASSERMAN  
Investigador Emérito  
Instituto Nacional de Salud  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá, D.C., Colombia

---

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ  
Edición y corrección de estilo

LINDA GRACE MOLANO  
Asistencia editorial

MARTHA RENZA  
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN  
Mercadeo digital

JOHANNA MORALES  
Diagramación

---

© Instituto Nacional de Salud

La revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud es una publicación trimestral, eminentemente científica. Está amparada por la resolución número 003768 de 1981, emanada del Ministerio de Gobierno, y con tarifa postal reducida según resolución número 1128 del 5 de mayo de 1982.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir sus artículos ni sus resúmenes sin previa autorización escrita del editor. Ni la revista, ni el Instituto asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores. La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales y productos manufacturados que eventualmente puedan mencionarse, no implican recomendación ni propaganda para su uso y sólo se mencionan como identificación genérica.

La revista *Biomédica* aparece reseñada en *Index Medicus/Medline de la National Library of Medicine*, en el *Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)* y *Journal Citation Reports/Science Edition de Thomson Scientific*, en *SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online)*, en el índice de la *Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)*, en la Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (*RedAlyC*), en el *Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed)*, en *Scopus* de Elsevier B.V., en el *Sistema de Información Bibliográfica Regional Andina (SIBRA)*, en *CAB Abstracts*, *Review of Medical and Veterinary Entomology*, y forma parte del *Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
Avenida Calle 26 No. 51-20  
Apartado aéreo 80334 y 80080  
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

URL: <http://www.ins.gov.co>  
[biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co)

Impresión: Imprenta Nacional de Colombia

## Contenido

### Editorial

- Suicidio en niños y adolescentes  
*Rodrigo Nel Córdoba* ..... 341

### Artículo original

- Análisis de la adiposidad y la condición física en escolares colombianos  
*Constanza Palomino-Devia, Fernando Manuel Otero-Saborido, José Antonio González-Jurado* ..... 343

- Descripción de setas cuticulares externas de cabeza, tórax, patas, abdomen y genitales en cuatro especies de Triatominae  
*Francys Avendaño-Rangel, Claudia Magaly Sandoval, Elis José Aldana* ..... 354

- Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008  
*Sandra Patricia Misnaza, Claudia Patricia Roncancio, Isabel Cristina Peña, Franklin Edwin Prieto* ..... 359

- Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014  
*Claudia Marcela Muñoz, José Orlando Castillo, Daniela Salas, Milena Alexandra Valderrama, Claudia Teresa Rangel, Heidy Patricia Vargas, Diana Carolina Silva* ..... 368

- Predicción de la epidemia del virus sincitial respiratorio en Bogotá, D.C., utilizando variables climatológicas  
*Gilberto González-Parra, José F. Querales, Diego Aranda* ..... 378

- Caracterización fenotípica y molecular de una familia colombiana con fenilcetonuria  
*Nancy Gélvez, Johanna Acosta, Greizy López, Derly Castro, Juan Carlos Prieto, Martha Bermúdez, Marta L. Tamayo* ..... 390

- Tendencia de la mortalidad y la morbilidad por tos ferina en Colombia, 2002-2012  
*Doris Cardona, Ángela Segura, María Osley Garzón, Mateo Calle, Maite Catalina Agudelo* ..... 397

- Estrategia más costo-efectiva para el diagnóstico de la infección bacteriana grave en lactantes con síndrome febril sin foco  
*Jefferson Antonio Buendía, Juana Patricia Sánchez-Villamil, Gabriela Urman* ..... 406

- Mortalidad por suicidios en Colombia y México: tendencias e impacto entre 2000 y 2013  
*Claudio Alberto Dávila, Ana Melisa Pardo* ..... 415

- Factores relacionados con el cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis, Pereira, Colombia, 2012-2013  
*Magally Dueñas, Dora Cardona* ..... 423

### Comunicación breve

- Primer reporte de la mutación F1534C asociada con resistencia cruzada a DDT y piretroides en *Aedes aegypti* en Colombia  
*María Claudia Atencia, María de Jesús Pérez, María Cristina Jaramillo, Sandy Milena Caldera, Suljei Cochero, Eduar Elías Bejarano* ..... 432

- Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en el municipio de Istmina, Chocó, Colombia  
*José Joaquín Carvajal, Nildimar Alves Honorio, Silvia Patricia Díaz, Edinso Rafael Ruiz, Jimmy Asprilla, Susanne Ardila, Gabriel Parra-Henao* ..... 438

- Evaluación de la accesibilidad espacial a los puestos de la campaña de vacunación antirrábica en Bogotá, Colombia  
*Stefany Monsalve, Daniel Santiago Rucinke, Luis Polo, Gina Polo* ..... 447

### Revisión de tema

- Recomendaciones para la vigilancia de *Aedes aegypti*  
*Roberto Barrera* ..... 454

- Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico  
Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología  
*Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Luis Caraballo, Carlos Serrano, Ruth Ramírez, Susana Díez, Elizabeth García, Ana María Segura, Alfonso Cepeda, María Minotas* ..... 463

### Nota técnica

- Cuantificación en tiempo real de un conjunto de muestras colombianas de relevancia histórica mediante la detección de un fragmento corto de la región hipervariable II del ADN mitocondrial  
*Luz Adriana Pérez, Freddy Rodríguez, Carl Henrik Langebaek, Helena Groot* ..... 475

### Cartas al editor

- In memoriam ..... 483

- Instrucciones a los autores



# Contents

## Editorial

- Suicide in children and adolescents  
*Rodrigo Nel Córdoba* ..... 341

## Original articles

- Analysis of adiposity and physical fitness in young Colombian students  
*Constanza Palomino-Devia, Fernando Manuel Otero-Saborido, José Antonio González-Jurado* ..... 343
- Description of external cuticular setae of head, thorax, legs, abdomen and genitalia of four Triatominae species  
*Francys Avendaño-Rangel, Claudia Magaly Sandoval, Elis José Aldana* ..... 354
- Geographic distribution of perinatal mortality due to congenital malformations in Colombia, 1999-2008: An analysis of vital statistics data  
*Sandra Patricia Misnaza, Claudia Patricia Roncancio, Isabel Cristina Peña, Franklin Edwin Prieto* ..... 359
- Atypical mucocutaneous manifestations in neonates and infants with chikungunya fever in the municipalities of Cúcuta, Los Patios and Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014  
*Claudia Marcela Muñoz, José Orlando Castillo, Daniela Salas, Milena Alexandra Valderrama, Claudia Teresa Rangel, Heiddy Patricia Vargas, Diana Carolina Silva* ..... 368
- Prediction of the respiratory syncytial virus epidemic using climate variables in Bogotá, D.C.  
*Gilberto González-Parra, José F. Querales, Diego Aranda* ..... 378
- Phenotypic and molecular characterization of a Colombian family with phenylketonuria  
*Nancy Gélvez, Johanna Acosta, Greizy López, Derly Castro, Juan Carlos Prieto, Martha Bermúdez, Marta L. Tamayo* ..... 390
- Trends in pertussis mortality and morbidity in Colombia, 2002-2012  
*Doris Cardona, Ángela Segura, María Osley Garzón, Mateo Calle, Maite Catalina Agudelo* ..... 397
- Cost-effectiveness of diagnostic strategies of severe bacterial infection in infants with fever without a source  
*Jefferson Antonio Buendía, Juana Patricia Sánchez-Villamil, Gabriela Urman* ..... 406
- Suicide mortality in Colombia and México: Trends and impact between 2000 and 2013  
*Claudio Alberto Dávila, Ana Melisa Pardo* ..... 415

- Factors related to treatment adherence in patients with tuberculosis in Pereira, Colombia, 2012-2013  
*Magally Dueñas, Dora Cardona* ..... 423

## Brief communication

- First report of the F1534C mutation associated with cross-resistance to DDT and pyrethroids in *Aedes aegypti* from Colombia  
*María Claudia Atencia, María de Jesús Pérez, María Cristina Jaramillo, Sandy Milena Caldera, Suljey Cochero, Eduar Elías Bejarano* ..... 432
- Detection of *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) in the municipality of Istmina, Chocó, Colombia  
*José Joaquín Carvajal, Nildimar Alves Honorio, Silvia Patricia Díaz, Edinso Rafael Ruiz, Jimmy Asprilla, Susanne Ardila, Gabriel Parra-Henao* ..... 438
- Assessment of the spatial accessibility to the rabies vaccination campaign in Bogotá, Colombia  
*Stefany Monsalve, Daniel Santiago Rucinque, Luis Polo, Gina Polo* ..... 447

## Topic review

- Recommendations for the surveillance of *Aedes aegypti*  
*Roberto Barrera* ..... 454
- Allergen immunotherapy: Mechanisms of action, and therapeutic and socioeconomic impact  
Consensus of the *Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología*  
*Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Luis Caraballo, Carlos Serrano, Ruth Ramírez, Susana Díez, Elizabeth García, Ana María Segura, Alfonso Cepeda, María Minotas* ..... 463

## Technical note

- Real-time quantification to analyze historical Colombian samples detecting a short fragment of hypervariable region II of mitochondrial DNA  
*Luz Adriana Pérez, Freddy Rodríguez, Carl Henrik Langebaek, Helena Groot* ..... 475

## Letters to editor

- In memoriam ..... 489

Instructions for authors

## Editorial

### Suicidio en niños y adolescentes

El suicidio es la segunda causa de muerte en la población mundial de 10 a 24 años de edad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente 100.000 adolescentes se suicidan en el mundo, y por cada suicidio se registran entre 10 y 20 intentos (1,2).

En el 2015 se presentaron en Colombia 2.068 suicidios, 10 % más que en el año anterior, y 48,74 % de ellos se presentaron en el grupo de edad de 15 a 34 años. En el rango de edad de los 10 a los 14 años, la tasa por 100.000 habitantes fue de 1,73, y en el de 15 a 17 años, de 5,72 por 100.000 habitantes (3).

Latinoamérica presenta tasas inferiores a las de Europa y Norteamérica; sin embargo, la situación no deja de ser preocupante ya que, según los reportes del 2009, solo en Colombia el subregistro pudo ser del 21,9 % (4).

Al revisar la tasa de suicidio por 100.000 habitantes por grupos de edad en los países de las Américas entre el 2005 y el 2009, se observa que Colombia presentó una tasa de 0,07 en el grupo de edad de 5 a 9 años y de 4,74 en el de 10 a 19 años, lo cual evidencia un incremento en los últimos años. No podemos pasar por alto el hecho de que se registren casos de suicidio desde tan temprana edad, y que nuestros niños y adolescentes estén considerando la muerte como una opción para la solución de sus conflictos y problemas.

La conducta suicida incluye la ideación suicida, la planeación del suicidio, los intentos de llevarlo a cabo y el suicidio consumado (5). La ideación suicida generalmente se presenta en mayor medida entre los adolescentes. En los países europeos, la prevalencia de la ideación suicida en adolescentes fluctúa entre 15 y 31 % en la población de 15 a 16 años (6).

Los investigadores en este campo buscan entender lo que está sucediendo para implementar las medidas de prevención adecuadas. El desarrollo del concepto de muerte depende de la edad y del desarrollo emocional y cognitivo, así como de las experiencias personales y familiares relacionadas con la muerte. El psiquiatra infantil Julián Ajuriaguerra (7) establece cuatro etapas en esta construcción del concepto de muerte: la primera, que va hasta los dos años de edad, se caracteriza por el desconocimiento y la indiferencia; en la segunda, de los 2 hasta los 4 o 6 años de edad, se tiene una percepción mítica de la muerte, como algo temporal y reversible; en la tercera etapa, hasta los 9 años de edad, se piensa que tras la muerte la persona sigue existiendo en otro tipo de vida, y en la cuarta etapa, a partir de los 12 años de edad, se comprende la irreversibilidad de la muerte y se piensa en la posibilidad de la propia muerte. Teniendo en cuenta estas etapas, hasta los 9 años se considera que el niño piensa en la muerte como algo temporal, no irreversible, y por ello surge la pregunta de por qué piensan en la muerte (8).

Entre los 9 y los 16 años de edad, las causas del suicidio y los factores que lo determinan son variados e incluyen los síntomas depresivos (9), tener un diagnóstico clínico, la disfunción familiar caracterizada por la agresividad y la soledad de los miembros del grupo, el abuso sexual y los trastornos por abuso de sustancias. En los escolares con una personalidad impulsiva, la pérdida del año escolar o el bajo rendimiento académico son factores determinantes, así como el acoso escolar, aspecto que se ha hecho más relevante en los últimos tiempos. Además, un factor asociado clave son los antecedentes de intento de suicidio, o los suicidios consumados por familiares o amigos.

Es importante señalar que, con el incremento de la violencia en nuestro país, también aumentó la tasa de suicidios en adolescentes. La violencia, entonces, constituye un factor causante de desesperanza, ansiedad y pérdida de ilusiones. En este sentido, cabe resaltar el elevado número de suicidios en adolescentes indígenas en los últimos años (2).

La lucha contra este problema de salud pública ya no implica únicamente el manejo de los casos de depresión o intentos de suicidio que se detecten, sino también la implementación de programas de psicopatología para la detección temprana de eventuales riesgos de suicidio en niños y adolescentes mediante el trabajo conjunto de los ministerios de Salud y Educación, así como del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) y las asociaciones científicas, con el fin de adelantar actividades de tamización y campañas de prevención y educación sobre la violencia intrafamiliar en los colegios. Asimismo, deben promoverse programas de detección temprana e intervención precoz de los diferentes trastornos mentales, los cuales constituyen el mayor riesgo de suicidio en todos los grupos de edad. En salud mental, la prevención primaria es prevención secundaria.

El 10 de septiembre se ha establecido como el Día Mundial para la Prevención del Suicidio, con lo cual se busca fomentar compromisos y medidas prácticas para prevenir los suicidios, e implementar actividades de prevención y educación entre la población.

Rodrigo Nel Córdoba

Médico psiquiatra; presidente de la Asociación de Psiquiatría de América Latina, APAL

## Referencias

1. **Organización Mundial de la Salud.** Prevención del suicidio (SUPRE). Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2013. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/es/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/es/).
2. **Lozano-Mancera N.** Quitarse la vida cuando ésta aún comienza. Suicidios NNA\* en Colombia en el año 2013. Boletín Epidemiológico Trimestral, Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. 2013;8:1-14.
3. **Montoya-Gómez B.** Comportamiento del suicidio. Colombia, 2015. Violencia autoinfligida, desde un enfoque forense. Centro de Referencia Regional Sobre Violencia, Medellín. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Forensis. 2016;1: 421-78.
4. **Organización Panamericana de la Salud.** Mortalidad por suicidio en las Américas. Informe regional. Washington, D.C.: OPS; 2014. p. 92.
5. **Organización Mundial de la Salud.** Prevención del suicidio: un imperativo global. Washington, D.C.: OPS; 2014. p. 94.
6. **McKinnon B, Gariépy G, Sentenac M, Elgara FJ.** Adolescent suicidal behaviours in 32 low- and middle-income countries. Bull World Health Organ. 2016;94:340-50F.
7. **Ajuriaguerra J.** Manual de Psiquiatría Infantil. Cuarta edición. Barcelona: Elsevier-Masson; 2007.
8. **Ulloa F.** Tentativas y consumación de suicidio en niños y adolescentes. Revista Chilena de Pediatría. 1993;64:272-6.
9. **Consoli A.** Risk and protective factors for suicidality at 6-month follow-up in adolescent inpatients who attempted suicide: An exploratory model. Can J Psychiatry. 2015;60(2Suppl.1):S27-36.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Análisis de la adiposidad y la condición física en escolares colombianos

Constanza Palomino-Devia<sup>1</sup>, Fernando Manuel Otero-Saborido<sup>2</sup>, José Antonio González-Jurado<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

**Introducción.** El índice de masa corporal y la condición física son indicadores de un estilo de vida saludable.

**Objetivo.** Analizar el grado de adiposidad y la condición física en estudiantes de instituciones educativas públicas de Armenia, Colombia, y estudiar las diferencias por sexo y edad.

**Materiales y métodos.** Participaron 1.150 estudiantes, de los cuales 46,6 % eran de sexo masculino (n=536) y 53,4 % (n=614) de sexo femenino; el rango de edad fue de 10 a 20 años (15,45 ± 2,52). Las pruebas de condición física usadas fueron el test de Course-Navette, el de salto horizontal, el de la carrera de 20 m y el de Wills y Dillon. También, se evaluaron el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa.

**Resultados.** En comparación con los hombres, las mujeres tenían mayor adiposidad, índice de masa corporal (20,4 Vs. 19,5) y porcentaje de grasa (23 Vs. 11 %). En cuanto a la condición física, los hombres registraron un mejor rendimiento en todas las variables estudiadas, con diferencias significativas (p<0,001), excepto en la flexibilidad, en la que las mujeres alcanzaron mejores resultados (3,1 Vs. 1,3 cm; p=0,003). En ambos sexos, el índice de masa corporal aumentó con la edad (p<0,001); en los hombres, el porcentaje de grasa disminuyó con la edad (p<0,0001) y en las mujeres aumentó (p<0,001). La condición física de los hombres mejoró con la edad en todas las variables, mientras que en las mujeres no hubo diferencias significativas entre los grupos de edad, salvo en el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2máx</sub>) (p<0,001).

**Conclusión.** La adiposidad fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Los hombres tuvieron una mejor condición física en todas las variables, excepto en la flexibilidad. En los hombres la condición física mejoró significativamente con la edad, en tanto que en las mujeres no cambió.

**Palabras clave:** composición corporal, índice de masa corporal, consumo de oxígeno, actividad motora, sexo, grupos de edad.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3148>

### Analysis of adiposity and physical fitness in young Colombian students

**Introduction:** Body mass index and physical fitness are important markers of a healthy life style.

**Objective:** To analyze adiposity and physical fitness in young students from public schools in Armenia, Colombia, and examine differences between sex and age groups.

**Materials and methods:** We analyzed 1,150 students: 46.6% (n=536) males and 53.4% (n=614) females, with an age range of 10 to 20 years (15.45 ± 2.52). Physical fitness was evaluated by the Course-Navette test, the Horizontal Jump test, the 20-meter run test and the Sit-and-Reach test. Body mass index and body fat were also assessed.

**Results:** Compared with males, females had significantly higher adiposity levels, body mass index (20.4 vs. 19.5) and body fat (23% vs. 11%). Males had higher levels of physical fitness in all the variables analyzed, with statistically significant differences (p<0.001), except in flexibility, where females achieved better results (3.1cm vs. 1.3cm; p=0.003). In both sexes, body mass index increased with age (p<0.001). However, body fat decreased with age in males (p<0.001) and increased in females (p<0.001). In males, physical fitness improved with age in all variables. In females, no significant differences were found between age groups except in the maximal oxygen uptake (VO<sub>2max</sub>, p<0.001).

#### Contribución de los autores:

Constanza Palomino-Devia: trabajo de campo

Ambos autores participaron en la concepción y el diseño, la revisión y la búsqueda bibliográfica, la tabulación, el análisis y la interpretación de los datos, la redacción y la revisión crítica del manuscrito, y la aprobación de su versión final.

**Conclusion:** Adiposity was significantly higher in women than in men. Males had a better level of physical fitness than females, except in flexibility. Physical fitness improved significantly with age in males, but did not change in females.

**Key words:** Body composition, body mass index, oxygen consumption, motor activity, sex, age groups.  
doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3148>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y debe tratarse como una enfermedad crónica, la cual es el resultado de la combinación de factores biológicos, genéticos y ambientales (1). El aumento de la obesidad infantil responde a los hábitos alimentarios y a un estilo de vida que la fomenta, pues los niños no practican regularmente ejercicio físico y le roban horas al sueño para dedicarlas al ocio pasivo; estos hábitos forman parte de los estilos de vida predominantes en la actualidad (2). Asimismo, el entorno de los adolescentes, en el cual el comportamiento sedentario no encuentra oposición en los padres, es determinante en el aumento de la obesidad en los jóvenes (3). Los hábitos de vida inculcados en edades tempranas marcan y establecen patrones de comportamiento en la vida adulta, incluso en lo relacionado con el nivel y la cantidad de ejercicio físico (4).

Las estrategias para combatir los hábitos contrarios a una vida saludable incluyen la promoción de la participación en programas de ejercicio físico regular, en condiciones programadas y sujetas a evaluación, cuyo objetivo es mantener el peso dentro de los niveles deseables, prevenir y tratar el sobrepeso, y garantizar una mejor calidad de vida con base en hábitos saludables (5-8). Las acciones encaminadas a disminuir los hábitos sedentarios incluyen tanto los aspectos prácticos como los teóricos. En la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) de 2010 en Colombia, se evidenció que uno de cada dos colombianos presentaba exceso de peso y que estas cifras habían aumentado en los últimos cinco años, pasando de 45,9 % en 2005 a 51,2 % en 2010. También, se encontró que el peso corporal

era mayor en las mujeres que en los hombres, así como una mayor prevalencia de sobrepeso en las zonas urbanas (9).

En un estudio de población adulta recientemente publicado en Colombia, en el cual se hizo un análisis secundario de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional, 2005-2010, se señalaron las desigualdades en la práctica de actividad física durante el tiempo libre y como medio de transporte, según el sexo y el nivel socioeconómico. Además, se determinó que la edad, la escolaridad y la ocupación eran factores asociados a la actividad física en el tiempo libre tanto en hombres como en mujeres, y se concluyó que las bajas prevalencias de cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física en el tiempo libre en las mujeres y en las personas de menor nivel socioeconómico eran preocupantes (10). En una reciente investigación llevada a cabo con niños y jóvenes colombianos, se informó sobre la importancia de hacer mediciones fiables de las cualidades determinantes de la condición física relacionadas con la salud (11). En este sentido, también se ha demostrado en los niños y adolescentes colombianos la asociación entre una menor fuerza muscular y el deterioro en el bienestar físico, lo cual permitió sugerir la inclusión de la evaluación de la fuerza muscular, además de la determinación de los factores de riesgo usuales, en la prevención y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles en el contexto escolar, así como en los programas que promueven hábitos de vida saludable (12).

La condición física incluye múltiples dimensiones y componentes, como la aptitud cardiorrespiratoria y la fuerza muscular, las cuales se consideran indicadores muy claros de la salud de niños y adolescentes (13). Una mala condición física suele tener, entre otras consecuencias, la aparición de sobrepeso en niños y jóvenes como resultado de un aumento en el uso de las tecnologías que potencian el sedentarismo, la falta de ejercicio y la disminución de la calidad del sueño (14,15).

En diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado que el ejercicio físico evita la mortalidad prematura y que, por ende, las personas físicamente activas viven más tiempo que las sedentarias, por

Correspondencia:

José Antonio González-Jurado, Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Carretera Sevilla-Utrera km 1, C.P. 41013, Sevilla, España  
Teléfono: (0034) 651 517 571; fax: 954 348 377  
[jagonjur@upo.es](mailto:jagonjur@upo.es)

Recibido: 30/11/15; aceptado: 10/03/16

lo cual el ejercicio físico practicado de forma regular se considera un componente importante del estilo de vida saludable (16,17).

Igualmente, en varias revisiones sistemáticas se ha señalado la necesidad de desarrollar políticas que fomenten el ejercicio físico, con el objetivo de aumentar la masa libre de grasa, mantener un peso corporal saludable y prevenir enfermedades en niños y jóvenes (18,19). A pesar de los avances en la divulgación de información y de las campañas y políticas públicas de prevención de la obesidad y de promoción de estilos de vida saludables y activos, en la sociedad actual se evidencia una elevada inactividad física, que ya se considera un problema de salud pública a escala global y que se perfila como el mayor del siglo XXI (20-22).

La inactividad física y la obesidad aumentan la morbilidad de muchas enfermedades cuyo tratamiento tiene costos elevados, entre ellas la diabetes de tipo 2, el accidente cerebrovascular, la enfermedad isquémica del corazón y la depresión, así como las caídas y las fracturas de cadera. No es de extrañar que la inactividad física, además de una gran carga para la salud, entrañe también una carga en términos de su costo económico directo e indirecto, que difícilmente pueden asumir los sistemas de salud (21-24). En este sentido, algunos autores defienden que en futuros estudios se deben emplear diseños metodológicos óptimos para explorar mejor las respuestas en torno a “cuándo”, “dónde”, “por qué” y “cómo” los costos de la asistencia a la población obesa se acumulan, con el fin de facilitar las intervenciones en salud y política social (25).

En estudios recientes se ha evidenciado la asociación entre la condición física y la salud de los jóvenes. Se ha demostrado que la mejoría en la capacidad cardiorrespiratoria reduce el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad durante la pubertad (26). Asimismo, se ha informado de una asociación inversa entre la fuerza muscular y la adiposidad total y central, y entre las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgos metabólicos en niños y jóvenes (27).

En diversos estudios se ha reportado cómo la medición de la composición corporal mediante el método de compartimentos y el índice de masa corporal de una población, permiten conocer su estado nutricional y su estructura morfológica (28). Así, para evaluar el grado de adiposidad en niños de países de bajos recursos, se emplean medidas

antropométricas como la talla, el peso y los pliegues cutáneos (29). Concretamente, el porcentaje de grasa y su distribución se pueden determinar a partir de la estimación de los principales depósitos de grasa en el tejido adiposo subcutáneo, utilizando los métodos antropométricos tradicionales, es decir, el espesor de los pliegues cutáneos como el del tríceps y el subscapular (30).

El principal objetivo de este trabajo fue analizar la adiposidad y la condición física de los estudiantes de las instituciones educativas públicas de Armenia (Colombia), así como examinar la existencia de diferencias entre sexos y grupos de edad.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un estudio descriptivo transversal con una población de 1.150 estudiantes de los grados 6 a 11 de instituciones educativas públicas en Armenia. Los participantes no presentaban problemas físicos; 46,6 % de ellos eran de sexo masculino (n=536) y 53,39 %, de sexo femenino (n=614), y sus edades fluctuaban entre los 10 y los 20 años ( $15,45 \pm 2,52$ ).

Se hizo un muestreo probabilístico por conglomerados. Según Hernández, *et al.* (31), en este tipo de muestreo se debe diferenciar entre la unidad de análisis y la unidad muestral, ya que la primera indica cuáles son los sujetos en quienes se usará el instrumento de medición y la segunda se refiere al conglomerado en el cual se inscriben dichos sujetos. La selección se llevó a cabo en dos etapas con procedimientos probabilísticos. En una primera etapa se seleccionaron los conglomerados siguiendo los mismos pasos que se dan en la selección de una muestra aleatoria simple o estratificada, y en la segunda etapa se seleccionaron los sujetos que se iban a incluir en los conglomerados. Con este procedimiento se garantizó que todos los elementos del conglomerado tuvieran la misma probabilidad de ser seleccionados. Finalmente, el muestreo se obtuvo con un error menor del 3 % y un intervalo de confianza del 95 %.

Se solicitó la firma del consentimiento informado a los tutores legales de los participantes. El estudio cumplió con los requisitos de la Declaración de Helsinki, así como con los requisitos éticos de la investigación en seres humanos adoptados por el Gobierno de Colombia (32), y fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

Todos las pruebas estuvieron a cargo del mismo investigador, y se hicieron con los mismos instrumentos y en horario escolar. Las pruebas de evaluación de la condición física se describen a continuación.

### **Test de Course-Navette**

El cálculo indirecto del consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) se hace con esta prueba, la cual es parte del conjunto de pruebas Eurofit (1993), empleadas para valorar la aptitud cardiorrespiratoria. Este test es de incrementos y continuo (sin pausas) y de aceleración y desaceleración (ir y volver), y ha sido validado y descrito en varias publicaciones (33-38). Consiste en correr el mayor tiempo posible en doble sentido (ida y vuelta) y entre dos líneas separadas por 20 m, a un ritmo impuesto por una señal sonora. Las primeras etapas se corren a velocidad baja y tienen como objetivo familiarizarse con el test y entrar en calor. El sujeto debe detenerse detrás de la línea de 20 m, en el momento justo en que se emite la señal sonora. La prueba finaliza cuando el sujeto se detiene por fatiga, o cuando por dos ocasiones consecutivas no logra parar detrás de la línea en el momento de la señal sonora. A cada evaluador se le asignaron 10 sujetos. La velocidad alcanzada en la última etapa completa se consideró como la velocidad final alcanzada. La velocidad inicial de 8,5 km/hora se incrementó en 0,5 km/hora cada minuto. En este estudio se hizo un único intento y se usó la siguiente ecuación, donde V corresponde a la velocidad máxima alcanzada y E a la edad del sujeto:  $VO_2$  (ml/kg/minuto) =  $31,025 + (3,238 \times V) - (3,248 \times E) + (0,1536 \times V \times E)$ .

### **Test del salto horizontal**

Este test, que también es parte del conjunto Eurofit (1993), se utilizó para valorar la fuerza explosiva de los miembros inferiores. Se hizo sobre una alfombra de caucho señalada con una línea de partida. Para la medición se utilizó una cinta métrica en milímetros. Se le indicó a los participantes que se ubicaran detrás de la línea de partida sin tocarla, flexionaran las rodillas, balancearan los brazos hacia adelante y saltaran con los dos pies unidos, estirándose lo máximo posible en el aire. La distancia obtenida se registró midiendo desde la línea de partida hasta el talón del pie más atrasado. Si la persona se caía o resbalaba después del primer contacto, la prueba se repetía. Se registraron dos intentos y se tomó el mejor resultado.

### **Carrera de 20 metros planos**

En esta prueba se evalúa la máxima velocidad de desplazamiento. Los tiempos se midieron mediante dos células fotoeléctricas (*Microgate®*, Italy). Cada persona debía colocarse en posición detrás de la línea de salida frente al primer haz de células y empezar la carrera a máxima velocidad, hasta sobrepasar el segundo haz de células fotoeléctricas. Se registraron dos intentos con cinco minutos de recuperación entre uno y otro, y se registró el mejor tiempo de los dos.

### **Prueba de sentarse y alcanzar**

En esta prueba se evalúa la extensibilidad de la musculatura isquiosural. Los participantes debían llevar ropa deportiva y estar descalzos. Al comienzo de la prueba se sentaban con las piernas y los brazos extendidos sobre una superficie marcada con una regla, y frente a la caja dispuesta para tal fin. A continuación, debían flexionar el tronco hacia adelante lenta y progresivamente para llegar lo más lejos posible y permanecer inmóviles durante, al menos, dos segundos. El valor cero correspondió al punto en el cual la persona alcanzaba los dedos de sus pies con las manos. Cada participante ejecutó esta acción dos veces, con un minuto de intervalo, y se registró la puntuación promedio. Esta prueba ha demostrado confiabilidad y validez en población joven (39).

Las medidas antropométricas tomadas incluyeron la masa corporal (kg), la estatura (m), el perímetro del brazo (cm) y tres pliegues cutáneos (subescapular, tríceps y pierna media). El porcentaje de grasa se estimó utilizando los pliegues del tríceps y la pierna media, mediante las siguientes ecuaciones (40): porcentaje de grasa =  $0,735 \times (\text{suma de pliegues}) + 1$ , en hombres, y porcentaje de grasa =  $0,610 \times (\text{suma de pliegues}) + 5,0$ , en mujeres.

El índice de masa corporal se obtuvo mediante la siguiente ecuación: masa (kg)/talla ( $m^2$ ). La masa corporal se pesó en una báscula *Fitscan Body Monitor* (BF-679F) y la estatura se midió con un tallímetro en milímetros. Para la medición del perímetro y los pliegues, se utilizaron un plicómetro (*Slim Guide*) y una cinta métrica (Cinta Bmi Vv4). Todas las medidas antropométricas fueron tomadas por el mismo investigador y en las mismas condiciones, según los protocolos internacionales para la valoración antropométrica de la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) (41).



Los datos se analizaron con el paquete estadístico IBM-SPSS®, versión 20.

Para el análisis descriptivo se calcularon la media y la desviación o error estándar, según el grupo de edad y el sexo. Se obtuvieron los intervalos de confianza de 95 % de las medias para verificar la confiabilidad de las mediciones. Para comparar las diferencias entre grupos, se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple. Para discriminar las diferencias entre los grupos de edad distribuidos en pares, se hicieron ajustes con el método de Bonferroni. Para analizar la magnitud de las diferencias entre hombres y mujeres, se calculó el tamaño del efecto de las diferencias entre medias mediante la prueba parcial de eta al cuadrado. La significación estadística se estableció con un valor de p menor de 0,05.

## Resultados

En el cuadro 1 se presentan los resultados de toda la muestra y las comparaciones por sexo. Las mujeres presentaron valores significativamente mayores que los hombres en las variables relacionadas con la adiposidad, es decir, el índice de masa corporal (20,4 frente a 19,5 kg/m<sup>2</sup>) y el porcentaje de grasa (23 % frente a 11 %). En las variables relacionadas con la condición física, los hombres registraron puntuaciones más altas en todas las variables analizadas, con diferencias estadísticamente significativas (p<0,001), excepto en la prueba de flexibilidad, en la cual las mujeres obtuvieron mejores resultados (3,1 frente a 1,3), también con diferencias significativas (p=0,003).

En el cuadro 2 se comparan los resultados entre los cuatro grupos de edad y según el sexo; se calculó el valor de p para la comparación general. Cuando se hallaron diferencias significativas (p<0,05) entre los

cuatro grupos en alguna variable, se compararon todos con todos y por pares, haciendo ajuste mediante el método de Bonferroni, con el cual se pueden establecer dichas diferencias de forma exacta. En la comparación pareada (cuadro 2), los grupos de edad con diferencias estadísticamente significativas aparecen con la misma letra en superíndice en la variable correspondiente.

En la comparación por pares, el grupo de hombres de menor edad (10 a 12 años) presentó más diferencias en cuanto al índice de masa corporal, la velocidad y el salto, comparado con el resto de los grupos de edad. En cuanto a la flexibilidad y el porcentaje de grasa, el grupo de hombres de menor edad registró diferencias con respecto a los dos grupos mayores (15 a 16 años y 17 a 20 años), pero no con el grupo de 13 a 14 años.

En cuanto al sentido de estas diferencias, el grupo de hombres de mayor edad (17 a 20 años) obtuvo mejores resultados en todas las variables de condición física, excepto en el VO<sub>2</sub>max<sup>1</sup>, en el cual registró los peores resultados de los cuatro grupos de edad. El VO<sub>2</sub>max fue significativamente menor en el grupo de 17 a 20 años, que en los dos grupos de edad intermedia (13 a 14 años y 15 a 16 años) (cuadro 2).

En las mujeres no se registraron diferencias significativas entre los grupos de edad en cuanto a la condición física, la flexibilidad, la velocidad y el salto (p>0,05 en todas ellas, salvo en el VO<sub>2</sub>max<sup>1</sup>; p<0,001). A diferencia de lo hallado en los hombres, el grupo de menor edad sí presentó diferencias significativas en el consumo máximo de oxígeno, el cual fue mayor que en el resto de grupos (39,8 ml/kg/minuto). En las mujeres se observó que, a mayor edad, menor era el consumo máximo de oxígeno.

**Cuadro 1.** Grado de adiposidad y condición física, comparación por sexo

	Todos (n=1.150)		Mujeres (n=614)		Hombres (n=536)		p*	Eta <sup>2</sup> parcial
	$\bar{X} \pm DE$	IC <sub>95%</sub>	$\bar{X} \pm DE$	IC <sub>95%</sub>	$\bar{X} \pm DE$	IC <sub>95%</sub>		
IMC	19,9 ± 3,2	19,8 - 20,1	20,4 ± 3,3	20,1 - 20,6	19,5 ± 3,1	19,2 - 19,8	0,000	0,015
Porcentaje de grasa	17,9 ± 9,5	17,4 - 18,5	23,9 ± 6,5	23,4 - 24,5	11,1 ± 7,5	10,5 - 11,7	0,000	0,432
Flexibilidad (cm)	2,3 ± 7,8	1,8 - 2,7	3,1 ± 7,9	2,5 - 3,7	1,3 ± 7,4	0,7 - 1,9	0,003	0,008
Velocidad (s)	4,5 ± 0,7	4,4 - 4,5	4,8 ± 0,7	4,8 - 4,9	4,1 ± 0,48	4,02 - 4,12	0,000	0,294
Salto (cm)	150 ± 34,1	148 - 152	129,2 ± 22,8	127,2 - 131,3	173,8 ± 28,8	171,6 - 175,9	0,000	0,455
VO <sub>2</sub> max <sup>1</sup>	39,5 ± 7,8	39,1 - 39,9	36 ± 6,2	35,5 - 36,5	43,6 ± 7,5	43,03 - 44,2	0,000	0,217

\*Modelo lineal de múltiples variables. Nivel de significación entre promedios por sexo ajustado mediante el método de Bonferroni

$\bar{X} \pm DE$ : media ± desviación estándar

IMC: índice de masa corporal

VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxígeno (ml/kg/minuto)

Eta<sup>2</sup> parcial: tamaño del efecto



Al igual que en los hombres, el índice de masa corporal aumentó con la edad: el grupo de 17 a 20 años registró un índice mayor (21,9). En cuanto al porcentaje de grasa, en las mujeres se observó una tendencia contraria a los hombres dependiente de la edad, pues el grupo de más edad registró 25,7 % y, el grupo más joven, 21,5 %.

En el cuadro 3 se presenta la comparación de las diferencias de las medias entre sexos en cada grupo de edad. En el porcentaje de grasa se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en todos los grupos

de edad ( $p < 0,001$ ), siendo mayor el grado de adiposidad en las mujeres en todos los grupos de edad. También, se observó que esta diferencia entre sexos aumentó con la edad, así, en el grupo de 10 a 12 años fue de -9,1, y aumentó hasta llegar a -16,9 en el grupo de 17 a 20 años.

Con respecto al índice de masa corporal, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos en los dos grupos de edad más jóvenes, siendo siempre mayores los valores de dicho índice en las mujeres en todos los grupos de edad.

**Cuadro 2.** Comparación entre grupos de edad (años)\* diferenciados por sexo

Hombres	10-12 (n=139)		13-14 (n=194)		15-16 (n=144)		17-20 (n=59)		p
	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	
IMC	18,2 ± 0,3 <sup>abc</sup>	17,7 - 18,7	19,4 ± 0,2 <sup>ade</sup>	18,9 - 19,8	20,3 ± 0,3 <sup>bd</sup>	19,8 - 20,8	21,1 ± 0,4 <sup>cd</sup>	20,2 - 21,7	0,000
Porcentaje de grasa	12,5 ± 0,6 <sup>ab</sup>	11,3 - 13,6	12,1 ± 0,5 <sup>cd</sup>	11 - 12,9	9,6 ± 0,6 <sup>ac</sup>	8,4 - 10,7	8,8 ± 0,9 <sup>bd</sup>	7,1 - 10,6	0,000
Flexibilidad (cm)	-0,3 ± 0,7 <sup>ab</sup>	-1,5 - 1,0	1,01 ± 0,6	-0,5 - 2,1	2,5 ± 0,6 <sup>a</sup>	1,2 - 3,7	3,4 ± 1,1 <sup>b</sup>	1,4 - 5,3	0,004
Velocidad (s)	4,4 ± 0,1 <sup>abc</sup>	4,3 - 4,5	4,01 ± 0,1 <sup>a</sup>	3,9 - 4,1	3,9 ± 0,1 <sup>b</sup>	3,8 - 4,01	3,9 ± 0,1 <sup>c</sup>	3,7 - 4,1	0,000
Salto (cm)	149 ± 2,1 <sup>abc</sup>	146 - 153	172 ± 1,7 <sup>ade</sup>	169 - 175	192 ± 1,9 <sup>bd</sup>	187 - 195	194 ± 3,1 <sup>cd</sup>	188 - 200	0,000
VO <sub>2</sub> max <sup>f</sup>	43,3 ± 0	42,2 - 44,4	44,1 ± 0,5 <sup>a</sup>	43,1 - 44,9	44,4 ± 0,5 <sup>b</sup>	43,3 - 45,4	41,2 ± 0,8 <sup>ab</sup>	39,5 - 42,8	0,011

Mujeres	10-12 (n=146)		13-14 (n=209)		15-16 (n=200)		17-20 (n=59)		p
	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub> <sup>g</sup>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub> <sup>g</sup>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub> <sup>g</sup>	$\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub> <sup>g</sup>	
IMC <sup>h</sup>	19,1 ± 0,3 <sup>abc</sup>	18,5 - 19,5	20,4 ± 0,2 <sup>ad</sup>	19,9 - 20,8	20,9 ± 0,2 <sup>b</sup>	20,5 - 21,4	21,9 ± 0,4 <sup>cd</sup>	21,1 - 22,7	0,000
Porcentaje de grasa	21,5 ± 0,6 <sup>abc</sup>	20,4 - 22,6	24,1 ± 0,5 <sup>a</sup>	23,1 - 25,0	25 ± 0,5 <sup>b</sup>	24,0 - 25,9	25,7 ± 0,9 <sup>c</sup>	23,9 - 27,5	0,000
Flexibilidad (cm)	2,1 ± 0,6	0,8 - 3,3	3,7 ± 0,5	2,6 - 4,7	2,9 ± 0,5	1,9 - 4,01	4,1 ± 1,1	2,1 - 5,9	0,198
Velocidad (s)	4,9 ± 0,1	4,8 - 4,9	4,8 ± 0,01	4,7 - 4,9	4,8 ± 0,1	4,8 - 4,9	4,9 ± 0,1	4,8 - 5,01	0,205
Salto (cm)	126 ± 1,9	122 - 130	129 ± 1,6	125 - 132	131 ± 1,6	128 - 134	132 ± 3	126 - 138	0,183
VO <sub>2</sub> max <sup>f</sup>	39,8 ± 0,5 <sup>abc</sup>	38,8 - 40,9	36,5 ± 0,5 <sup>ade</sup>	35,6 - 37,3	33,9 ± 0,5 <sup>bd</sup>	34,8 - 31,9	32 ± 0,8 <sup>cd</sup>	30,3 - 33,6	0,000

\*Modelo lineal general, factor del grupo de edad;  $p < 0,05$  indica que hubo diferencias significativas al comparar los promedios de los cuatro grupos de edad. Comparaciones por pares (dos a dos) ajustadas mediante el método de Bonferroni: el mismo superíndice en dos grupos de edad indica diferencias significativas entre esos dos grupos.

<sup>g</sup>  $\bar{X} \pm ES$ : media ± error estándar; IMC: índice de masa corporal; VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxígeno (ml/kg/minuto)

**Cuadro 3.** Comparación de las diferencias de las medias entre sexos en cada grupo de edad

	10-12 años (n=285)			13-14 años (n=403)			15-16 años (n=344)			17-20 años (n=118)		
	D $\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	p*	D $\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	p*	D $\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	p*	D $\bar{X} \pm ES$	IC <sub>95%</sub>	p*
IMC	-0,9 ± 0,4	-1,6 a -0,1	0,020	-1,1 ± 0,3	-1,6 a -0,4	0,001	-0,7 ± 0,3	-1,3 a 0,1	0,053	-0,9 ± 0,6	-2,0 a 0,2	0,109
Porcentaje de grasa	-9,1 ± 0,8	-10,6 a -7,5	0,000	-12,1 ± 0,7	-13,5 a -10,8	0,000	-15,5 ± 0,8	-16,9 a -14	0,000	-16,9 ± 1,3	-19,4 a -14,4	0,000
Flexibilidad (cm)	-2,3 ± 0,9	-4,1 a -0,5	0,010	-2,6 ± 0,8	-4,1 a -1,1	0,001	-0,5 ± 0,8	-2,1 a 1,2	0,556	-0,6 ± 1,4	-3,4 a 2,1	0,656
Velocidad (s)	-0,5 ± 0,1	-0,6 a -0,3	0,000	-0,8 ± 0,1	-0,9 a -0,7	0,000	-0,9 ± 0,1	-1,1 a -0,8	0,000	-1,1 ± 0,1	-1,3 a -0,9	0,000
Salto (cm)	23,3 ± 2,7	17,9 a 28,6	0,000	43,7 ± 2,3	39,1 a 48,2	0,000	59,6 ± 2,5	54,6 a 64,6	0,000	62,5 ± 4,3	54,1 a 70,8	0,000
VO <sub>2</sub> max	3,5 ± 0,8	1,9 a 5,0	0,000	7,6 ± 0,6	6,3 a 8,8	0,000	10,4 ± 0,7	9,0 a 11,8	0,000	9,2 ± 1,2	6,9 a 11,6	0,000

<sup>h</sup> D $\bar{X} \pm ES$ : diferencias de medias ± error estándar

\*Modelo lineal general de dos factores (interacción entre sexo y edad); comparación por parejas ajustada mediante el método de Bonferroni

IMC: índice de masa corporal

VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxígeno (ml/kg/minuto)

En cuanto a la condición física, se encontraron diferencias muy significativas entre hombres y mujeres en todos los grupos de edad y en todas las variables ( $p < 0,001$ ), excepto en la flexibilidad (cuadro 3). Salvo en esta última, los rendimientos registrados en las pruebas físicas fueron mejores en los hombres que en las mujeres en todos los grupos de edad. Asimismo, se observó que estas diferencias entre sexos en la condición física aumentaban con la edad de los participantes.

### Discusión

El análisis de estos resultados permitió establecer el grado de adiposidad y el estado físico de los estudiantes de secundaria de Armenia, así como establecer si existían diferencias entre los sexos y entre los grupos de edad en la población estudiada.

En el estudio se registraron diferencias significativas en el grado de adiposidad entre hombres y mujeres, independientemente de la edad (cuadro 1). En este sentido, las mujeres presentaron valores de adiposidad significativamente mayores que los hombres, y lo mismo sucedió con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa; además, en esta última variable el tamaño del efecto fue considerable ( $\eta^2 = 0,432$ ). Estos resultados coinciden con los reportados en otros estudios; por ejemplo, en un estudio de Estados Unidos en el que se compararon hombres y mujeres con edades entre los 17 y los 18 años, las mujeres registraron grados de adiposidad más elevados que los hombres (42). En otro estudio reciente en adolescentes brasileños de 11 a 16 años de edad y de ambos sexos (43), se encontró que el índice de masa corporal y el grado de grasa corporal fueron mayores en las chicas que en los chicos, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los sexos a pesar de que la muestra analizada fue mucho más pequeña que la de este estudio (104 mujeres y 94 hombres). Resultados similares se obtuvieron en otro estudio llevado a cabo con adolescentes brasileños (44), en el cual las diferencias entre chicos y chicas en la suma de pliegues cutáneos sí fueron significativas, aunque, como en el caso anterior, la muestra fue incluso más pequeña (49 chicos y 40 chicas).

En cuanto a las variables relacionadas con el rendimiento físico, también se han hallado diferencias significativas entre sexos, con un registro de mayores distancias en el salto horizontal en los chicos que en las chicas (173,8 cm frente a 129 cm), más velocidad de carrera (4,1 segundos en

chicos frente a 4,8 en chicas) y mayor potencia aeróbica (43,6 ml/kg/minuto frente a 36 ml/kg/minuto) (cuadro 1).

En las tres variables relacionadas con la condición física se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) y un considerable tamaño del efecto. Sin embargo, en la prueba de flexibilidad, las mujeres obtuvieron mejores registros que los chicos: 3,1 frente a 1,3 cm en promedio ( $p = 0,003$ ), aunque el tamaño del efecto en esta variable no fue acentuado (0,008) (cuadro 1).

Estos resultados son de esperar, ya que los chicos suelen tener mejor rendimiento en las variables físicas relacionadas con la fuerza muscular o la potencia aeróbica, como se comprobó en el estudio llevado a cabo con jóvenes de entre 17 y 18 años en los que los varones registraron valores de  $VO_{2\text{máx}}$  significativamente mayores (42). Sin embargo, las mujeres suelen destacarse frente a los hombres en cuanto a la amplitud del movimiento articular, como se demostró en un estudio llevado a cabo en estudiantes brasileños de 11 a 16 años de edad (43). En este estudio también se compararon los grados de adiposidad y la condición física en función de la edad, pero en los hombres entre sí y las mujeres entre sí. En los hombres se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de menor edad y los grupos de mayor edad en lo relacionado con los indicadores de adiposidad (cuadro 2). Se encontró que, mientras el índice de masa corporal aumentaba con la edad, el porcentaje de grasa disminuía significativamente. Estos resultados coinciden con lo reportado en estudios llevados a cabo en jóvenes de edades parecidas (45-48), probablemente por el desarrollo muscular debido a la maduración biológica a partir de los 14 años, de tal modo que, a pesar de que el índice de masa corporal aumentó con la edad, el porcentaje de grasa disminuyó.

En cuanto a las cualidades físicas valoradas, se encontró que en aquellas que dependían de mayor medida de la potencia muscular, se presentó un mejor rendimiento en los grupos de mayor edad. Así, por ejemplo, los sujetos más jóvenes (10 a 12 años) mostraron un rendimiento significativamente menor en la velocidad de desplazamiento (4,4 segundos) que el resto de grupos de edad, cuyos registros fueron mejores cuanto mayor era la edad: 4,01 segundos en el grupo de 13 a 14 años; 3,9 segundos en el de 15 a 16 años, y 3,9 segundos en el de 17 a 20 años. Resultados similares se encontraron en el salto horizontal, es decir, el grupo

más joven obtuvo resultados significativamente menores que el resto de grupos de edad (149 cm, 172 cm, 192 cm, 194 cm, respectivamente), y los sujetos de más edad alcanzaron mejores resultados (cuadro 2), lo cual coincide con lo obtenido en estudios publicados recientemente (43,45,49,50). Sin embargo, la potencia aeróbica tuvo un comportamiento contrario, pues se encontró que el grupo de más edad registraba los valores más bajos (41,2 ml/kg/minuto), siendo estas diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de 13 a 14 años (44,1 ml/kg/minuto) y al de 15 a 16 años (44,4 ml/kg/minuto) (cuadro 2).

En el estudio de Welk, *et al.* (45), la relación entre el  $VO_{2max}$  y la edad fue diferente a la encontrada en este trabajo, pero debe señalarse que el test empleado fue diferente. En cuanto a la flexibilidad, aunque el rendimiento mejoró con la edad, dicha mejoría solo fue significativa al comparar los grupos de menor edad con los de mayor edad, lo cual coincide con lo reportado en investigaciones similares (51).

En las mujeres solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad en la potencia aeróbica, y el grupo más joven registró los mejores resultados (39,8 ml/kg/minuto); además, se observó claramente la tendencia a un menor  $VO_{2max}$  al aumentar la edad (cuadro 2). Estos resultados coinciden con la mayoría de los trabajos publicados, aunque en un estudio del 2015 (49) se reportó que esta cualidad mejoraba con la edad, pero la edad y el número de participantes fueron considerablemente menores que en este trabajo. En cuanto al resto de cualidades físicas, se apreció una tendencia al aumento en el rendimiento con la edad, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar los grupos de edad. Estos resultados coinciden con la mayoría de los estudios publicados, en los cuales se compara la condición física en mujeres en función de la edad (45,48,50).

En los indicadores de adiposidad, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres según la edad: cuanto más jóvenes eran las chicas, menor era el índice de masa corporal, lo cual coincide con lo reportado en otras investigaciones llevadas a cabo en mujeres jóvenes (52). Aunque el índice de masa corporal tuvo el mismo comportamiento en las mujeres que en los hombres, el porcentaje de grasa en las mujeres evolucionó en sentido contrario al de los hombres

(cuadro 2), es decir, fue mayor en las mujeres de más edad, aunque solo en el grupo más joven se registraron valores de adiposidad significativamente menores que en los otros tres grupos de edad, resultados coincidentes con lo reportado en varias publicaciones recientes (45-47). El análisis de los resultados indicó que la condición física y el grado de adiposidad fueron diferentes en los hombres y en las mujeres.

Otro objetivo de este estudio fue comprobar si estas diferencias entre sexos se mantenían en los diferentes grupos de edad. En el cuadro 3 se presentan los resultados obtenidos al comparar a hombres y mujeres en cada grupo de edad. Se pudo apreciar cómo el grado de adiposidad de los chicos registraba mejores valores que los de las chicas en todos los grupos de edad. Es decir, el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa en los hombres registraron valores menores que en las mujeres, lo cual coincide con los reportados en varios estudios llevados a cabo en muestras de diferentes grupos de edad (44,53). En el porcentaje de grasa, estas diferencias entre sexos tendieron a ser mayores al aumentar la edad (10 a 12 años: -9,1; 13 a 14 años: -12,1; 15 a 16 años: -15,5, y 17 a 20 años: -16,9), y fueron estadísticamente significativas en todos los grupos de edad ( $p < 0,0001$ ). En un estudio llevado a cabo en adolescentes brasileños, también se reportaron diferencias significativas entre chicos y chicas; en este caso, en la suma de los pliegues subcutáneos (44). En este sentido, también se encontraron importantes diferencias entre niños y niñas en el porcentaje de grasa en otro estudio llevado a cabo con escolares entre los 10 y los 11 años en Nueva Zelanda (54). Por el contrario, las diferencias más importantes y significativas en el índice de masa corporal se presentaron en los grupos más jóvenes (10 a 12 años: -0,9; 13 a 14 años: -1,1), mientras que en los grupos de mayor edad, no fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados son diferentes a los reportados en otros estudios llevados a cabo con escolares de edades similares, en los cuales estas diferencias no fueron significativas, aunque las chicas presentaron un mayor índice de masa corporal (6,44,54,55).

En cuanto a la condición física, se encontró que las diferencias entre sexos fueron prácticamente idénticas a las obtenidas sin tener en cuenta la edad (cuadro 1), ya que los hombres presentaron mejores resultados en todas las variables condicionales y en todos los grupos de edad, excepto en la flexibilidad (cuadro 3): se hallaron

diferencias significativas notables en la velocidad de desplazamiento, el salto horizontal y la potencia aeróbica ( $p < 0,001$ ). En la mayoría de los estudios en los cuales se han comparado diferentes indicadores de condición física en chicos y chicas de diferentes edades, se han encontrado resultados similares (42,54,56). En general, las mujeres muestran mejores resultados de flexibilidad que los hombres y, aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los grupos más jóvenes ( $p = 0,01$  en el grupo de 10 a 12 años y  $p = 0,001$  en el grupo de 13 a 14 años), disminuyeron hasta no ser estadísticamente significativas al comparar los grupos de mayor edad ( $p = 0,556$  en el grupo de 15 a 16 años y  $p = 0,656$  en el grupo de 17 a 20 años). En cuanto a la flexibilidad, los resultados obtenidos en las chicas coincidieron con diversos estudios llevados a cabo con jóvenes y adolescentes (51,56).

En cuanto a la comparación por sexos, se puede concluir que la adiposidad fue significativamente mayor en las estudiantes que en los estudiantes de secundaria en los centros educativos públicos de Armenia, en tanto que los estudiantes presentaron mejores niveles de condición física que las estudiantes, excepto en la flexibilidad.

Con respecto al factor de la edad, la condición física de los chicos mejoró significativamente con la edad, lo cual no fue así en las chicas, en quienes no cambió o, incluso, empeoró, como en el caso de la potencia aeróbica. En cuanto al grado de adiposidad tanto en hombres como en mujeres, el índice de masa corporal aumentó con la edad y el porcentaje de grasa evolucionó de forma contraria, pues con la edad aumentó en las mujeres y disminuyó en los hombres.

La comparación por sexos en cada grupo de edad evidenció que la condición física presentaba mejores niveles en los hombres en todos los grupos de edad y con respecto a todas las cualidades físicas evaluadas, salvo la flexibilidad, la cual fue mayor en las chicas que en los chicos en los grupos de edad más jóvenes, aunque dichas diferencias en la flexibilidad se van igualando con la edad. En cuanto a la adiposidad, se puede concluir que el porcentaje de grasa fue mayor en las mujeres que en los hombres en todos los grupos de edad, pero, contrariamente a lo sucedido con el índice de masa corporal, el cual se fue igualando con la edad, las diferencias en el porcentaje de grasa entre sexos fue mayor cuanto mayor era la edad de los estudiantes.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no haber tenido ningún conflicto de intereses en ninguna de las fases de este estudio.

## Financiación

El estudio no requirió financiamiento.

## Referencias

1. **Organización Mundial de la Salud.** Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Fecha de consulta: 1º de febrero de 2016. 2004. Disponible en: <http://www.who.int/publications/list/9241592222/es/>
2. **Vázquez IA, Zapico RB, Rodríguez CF.** Childhood obesity as result of an obesogenic lifestyle. *Endocrinología y Nutrición.* 2007;54:530-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71500-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71500-0)
3. **Nesbit KC, Kolobe TA, Arnold SH, Sisson SB, Anderson MP.** Proximal and distal environmental correlates of adolescent obesity. *J Phys Act Health.* 2014;11:1149-86. <http://dx.doi.org/10.1123/jpah.2012-0245>
4. **Patnode CD, Lytle LA, Erickson DJ, Sirard JR, Barr-Anderson DJ, Story M.** Physical activity and sedentary activity patterns among children and adolescents: A latent class analysis approach. *J Phys Act Health.* 2011;8:457-67.
5. **Hoseini R, Hoseini Z, Hoseini M.** Effects of aerobic exercise training on body composition and metabolic syndrome factors in obese male college student. *J Biol Exerc.* 2014;10:57-68. <http://dx.doi.org/10.4127/jbe.2014.0078>
6. **Grydeland M, Bjelland M, Anderssen SA, Klepp KI, Bergh IH, Andersen LF, et al.** Effects of a 20-month cluster randomised controlled school-based intervention trial on BMI of school-aged boys and girls: The HEIA study. *Br J Sports Med.* 2014;48:768-73. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-092284>
7. **Brener ND, Eaton DK, Kann LK, McManus TS, Lee SM, Scanlon KS, et al.** Behaviors related to physical activity and nutrition among U.S. high school students. *J Adolesc Health.* 2013;53:539-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.05.006>
8. **Moschonis G, Mavrogianni C, Karatzi K, Iatridi V, Chrousos GP, Lionis C, et al.** Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. *The Healthy Growth Study.* *Eur J Nutr.* 2013;52:1135-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0424-3>
9. **Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional. Bogotá, D.C.: ICBF; 2010. p. 1-513.
10. **González S, Sarmiento O, Lozano Ó, Ramírez A, Grijalba C.** Niveles de actividad física de la población colombiana: desigualdades por sexo y condición socioeconómica. *Biomédica.* 2014;34:447-59. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2258>
11. **Ramírez-Vélez R, Rodríguez-Bezerra D, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, Lobelo F.** Reliability of health-related physical fitness tests among Colombian children and adolescents: The Fuprecol study. *PLoS One.* 2015;10:e0140875. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140875>



12. **Rodríguez-Valero FJ, Gualteros JA, Torres JA, Umbarila-Espinosa LM, Ramírez-Vélez R.** Association between muscular fitness and physical health status among children and adolescents from Bogotá, Colombia. *Nutr Hosp.* 2015;32:1559-66. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9310>
13. **Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M.** Physical fitness in childhood and adolescence: A powerful marker of health. *Int J Obes.* 2008;32:1-11. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803774>
14. **LeBlanc AG, Katzmarzyk PT, Barreira TV, Broyles ST, Chaput JP, Church TS, et al.** Correlates of total sedentary time and screen time in 9-11 year-old children around the world: The international study of childhood obesity, lifestyle and the environment. *PLoS One.* 2015;10:e0129622. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129622>
15. **Santaliestra-Pasías AM, Rey-López JP, Moreno Aznar LA.** Obesity and sedentarism in children and adolescents: What should be done? *Nutr Hosp.* 2013;28:99-104. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup5.6924>
16. **Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I.** Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40:121-38. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq104>
17. **Organización Mundial de la Salud.** Inactividad física: un problema de salud pública mundial. Fecha de consulta: 1º de febrero de 2016. Disponible en: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_inactivity/es/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/es/)
18. **Hills AP, Andersen LB, Byrne NM.** Physical activity and obesity in children. *Br J Sports Med.* 2011;45:866-70. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090199>
19. **Williams AJ, Henley WE, Williams CA, Hurst AJ, Logan S, Wyatt KM.** Systematic review and meta-analysis of the association between childhood overweight and obesity and primary school diet and physical activity policies. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:101. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5868-10-101>
20. **Blair SN.** Physical inactivity: The biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med.* 2009;43:1-2.
21. **Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al.** The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet.* 2012;380:294-305. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60898-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60898-8)
22. **Trost SG, Blair SN, Khan KM.** Physical inactivity remains the greatest public health problem of the 21st century: Evidence, improved methods and solutions using the '7 investments that work' as a framework. *Br J Sports Med.* 2014;48:169-70. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-093372>
23. **James WP.** Obesity-a modern pandemic: The burden of disease. *Endocrinología y Nutrición.* 2013;60:3-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(13\)70015-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(13)70015-9)
24. **Pratt M, Norris J, Lobelo F, Roux L, Wang G.** The cost of physical inactivity: Moving into the 21st century. *Br J Sports Med.* 2014;48:171-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2012-091810>
25. **Withrow D, Alter DA.** The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011;12:131-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x>
26. **Ortega FB, Labayen I, Ruiz JR, Kurvinen E, Loit H-M, Harro J, et al.** Improvements in fitness reduce the risk of becoming overweight across puberty. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1891-7. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182190d71>
27. **Smith JJ, Eather N, Morgan PJ, Plotnikoff RC, Faigenbaum AD, Lubans DR.** The health benefits of muscular fitness for children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44:1209-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-014-0196-4>
28. **Martínez-Salazar C, Reinike O, Silva H, Carrasco V, Collipal E, Jiménez C.** Body composition and nutritional status of 9 to 12 year old municipal schools students sample of Padre Las Casas commune, Araucanía Region, Chile. *Int J Morphol.* 2013;31:425-31. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022013000200010>
29. **Goon DT, Amusa LO, Shaw BS, Shaw I, Akusu SW.** Body composition indicators of 7-14 year Andibila children in Oju, Nigeria. *Afr J Phys Health Educ Recreat Dance.* 2013;19:821-30.
30. **Lohman TG, Hingle M, Going SB.** Body composition in children. *Pediatr Exerc Sci.* 2013;25:573-90.
31. **Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P.** Metodología de la investigación. Quinta edición. México: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2010. p. 182-3.
32. **Ministerio de Salud.** Resolución N°008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Minsalud; 1993.
33. **Silva G, Oliveira NL, Aires L, Mota J, Oliveira J, Ribeiro JC.** Calculation and validation of models for estimating VO2max from the 20-m shuttle run test in children and adolescents. *Arch Exerc Health Dis.* 2012;3:145-52. <http://dx.doi.org/10.5628/aeht.v3i1-2.20>
34. **Liu NYS, Plowman SA, Looney MA.** The reliability and validity of the 20-meter shuttle test in American students 12 to 15 years old. *Res Q Exerc Sport.* 1992;63:360-5. <http://dx.doi.org/10.1080/02701367.1992.10608757>
35. **Batista MB, Cyrino ES, Arruda M, Dourado AC, Coelho-E-Silva MJ, Ohara D, et al.** Validity of equations for estimating V[combining dot above]O2peak from the 20-m shuttle run test in adolescents aged 11-13 years. *J Strength Cond Res.* 2013;27:2774-81. <http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182815724>
36. **Ernesto C, Da Silva FM, Pereira LA, De Melo GF.** Cross validation of different equations to predict aerobic fitness by the shuttle run 20 meters test in Brazilian students. *J Exerc Physiol Online.* 2015;18:46-55.
37. **Ruiz JR, Silva G, Oliveira N, Ribeiro JC, Oliveira JF, Mota J.** Criterion-related validity of the 20-m shuttle run test in youths aged 13-19 years. *J Sports Sci.* 2009;27:899-906. <http://dx.doi.org/10.1080/02640410902902835>
38. **Leger LA, Mercier D, Gadoury C, Lambert J.** The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci.* 1988;6:93-101. <http://dx.doi.org/10.1080/02640418808729800>
39. **Mayorga-Vega D, Merino-Marbán R, Viciano J.** Criterion-related validity of sit-and-reach tests for estimating hamstring and lumbar extensibility: A meta-analysis. *J Sports Sci Med.* 2014;13:1-14.



40. **Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, van Loan MD, et al.** Skinfold equations for estimations of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988;60:709-23.
41. **Marfell-Jones MJ, Olds T, Stewart AD, Carter L.** International standards for anthropometric assessment. South Africa: International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2006.
42. **Williams SM, Phelps D, Laurson KR, Thomas DQ, Brown DD.** Fitness knowledge, cardiorespiratory endurance and body composition of high school students. *Biomed Hum Kinet.* 2013;5:17-21. <http://dx.doi.org/10.2478/bhk-2013-0004>
43. **de Moraes AM, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Júnior G.** Cross-sectional study of the association of body composition and physical fitness with bone status in children and adolescents from 11 to 16 years old. *BMC Pediatr.* 2013;13:1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-117>
44. **Silva S, Vieira F, Carnide F, Assunção A, Araújo J, Vasco A.** Body composition in Portuguese adolescents: Are physical activity and maturity status sex-specific determinant factors? *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2014;16:247-57. <http://dx.doi.org/10.5007/1980-0037.2014v16n3p247>
45. **Welk GJ, Saint-Maurice PF, Csányi T.** Health-related physical fitness in Hungarian youth: Age, sex, and regional profiles. *Res Q Exerc Sport.* 2015;86:S45-57. <http://dx.doi.org/10.1080/02701367.2015.1043231>
46. **Fu Q, George LK.** Sex, socioeconomic and regional disparities in age trajectories of childhood BMI, underweight and overweight in China. *Asian Popul Stud.* 2015;11:134-48. <http://dx.doi.org/10.1080/17441730.2015.1038873>
47. **Duchin O, Marín C, Mora-Plazas M, Méndez-De León C, Lee JM, Baylin A, et al.** A prospective study of body image dissatisfaction and BMI change in school-age children. *Public Health Nutr.* 2014;18:322-8. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980014000366>
48. **Castro-Piñero J, Padilla-Moledo C, Ortega FB, Moliner-Urdiales D, Keating X, Ruiz JR.** Cardiorespiratory fitness and fatness are associated with health complaints and health risk behaviors in youth. *J Phys Act Health.* 2012;9:642-9.
49. **Gálvez-Casas A, Rodríguez-García PL, Rosa-Guillamón A, García-Cantó E, Pérez-Soto JJ, Tarraga-Marcos ML, et al.** Nivel de condición física y su relación con el estatus de peso corporal en escolares. *Nutr Hosp.* 2015;31:393-400. <http://dx.doi.org/10.3305%2Fnh.2015.31.1.8074>
50. **Armstrong ME, Lambert EV, Lambert MI.** Physical fitness of South African primary school children, 6 to 13 years of age: Discovery vitality health of the nation study. *Percept Mot Skills.* 2011;113:999-1016. <http://dx.doi.org/10.2466/06.10.13.PMS.113.6.999-1016>
51. **Castro-Piñero J, Girela-Rejón MJ, González-Montesinos JL, Mora J, Conde-Caveda J, Sjöström M, et al.** Percentile values for flexibility tests in youths aged 6 to 17 years: Influence of weight status. *Eur J Sport Sci.* 2013;13:139-48. <http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2011.606833>
52. **Puterman E, Prather AA, Epel ES, Loharuka S, Adler NE, Laraia B, et al.** Exercise mitigates cumulative associations between stress and BMI in girls age 10 to 19. *Health Psychol.* 2016;35:191-4. <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000258>
53. **Savegnago M, Covolo N, Cheli J, Jordao AA.** Relación entre la composición corporal y nivel de actividad física en estudiantes universitarios. *Rev Chil Nutr.* 2014;41:46-53. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182014000100006>
54. **Hamlin MJ, Fraser M, Lizamore CA, Draper N, Shearman JP, Kimber NE.** Measurement of cardiorespiratory fitness in children from two commonly used field tests after accounting for body fatness and maturity. *J Hum Kinet.* 2014;40:83-92. <http://dx.doi.org/10.2478/hukin-2014-0010>
55. **Muros-Molina JJ, Som-Castillo A, López-Gracia H, Zabala-Díaz M.** Asociaciones entre el IMC, la realización de actividad física y la calidad de vida en adolescentes. *Cult Cienc Deporte.* 2009;4:159-65.
56. **Piccinno A, Colella D.** Physical fitness level in Italian high-school adolescents: A cross-sectional study. *J Phys Educ Sport.* 2014;14:431-7. <http://dx.doi.org/10.7752/jpes.2014.03066>

ARTÍCULO ORIGINAL

## Descripción de setas cuticulares externas de cabeza, tórax, patas, abdomen y genitales en cuatro especies de Triatominae

Francys Avendaño-Rangel<sup>1</sup>, Claudia Magaly Sandoval<sup>2</sup>, Elis José Aldana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Entomología "Herman Lent", Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, República Bolivariana de Venezuela

<sup>2</sup> Laboratorio de Ecología Sensorial, Centro Multidisciplinario de Ciencias, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Mérida, República Bolivariana de Venezuela.

**Introducción.** Se han propuesto clasificaciones de las extensiones cuticulares de los insectos para utilizarlas como herramienta taxonómica. A pesar de los diversos estudios morfológicos adelantados en triatomínos, el conocimiento que se tiene sobre la distribución y los tipos morfológicos de estas estructuras en la subfamilia aún es escaso y fragmentario.

**Objetivo.** Describir las setas de diferentes regiones de la cutícula externa de varias especies de triatomínos mediante microscopía electrónica de barrido.

**Materiales y métodos.** Se lavaron y se secaron especímenes de *Eratyrus mucronatus*, *Triatoma maculata*, *Panstrongylus geniculatus* y *Belminus ferroae*, y a continuación se disecaron diferentes regiones de sus cuerpos y se montaron sobre cinta adhesiva de grafito de doble faz en soportes metálicos. Se metalizaron con oro y se tomaron las micrografías para su posterior análisis.

**Resultados.** Se describieron nueve tipos de setas cuticulares. En *B. ferroae* y *T. maculata* se encontraron cinco tipos de setas, en *P. geniculatus*, cuatro, y en *E. mucronatus*, un solo tipo. Según la tipología propuesta, la seta de tipo 3 fue la más común en cada especie, excepto en *B. ferroae*, en la cual predominó la seta de tipo 1a.

**Conclusión.** La seta más común en las especies de la tribu Triatomini (*T. maculata*, *E. mucronatus* y *P. geniculatus*) fue la de tipo 3; la seta de tipo 1a fue específica para la especie *B. ferroae*, taxón de la tribu Bolboderini, lo cual permite suponer que la morfología superficial de las setas podría tener valor taxonómico a nivel de tribu.

**Palabras clave:** microscopía electrónica de rastreo, sensilos, *Triatominae*.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3122>

### Description of external cuticular setae of head, thorax, legs, abdomen and genitalia of four Triatominae species

**Introduction:** The classification of the cuticular extensions of insects has been proposed as a taxonomic tool; however, the internal and external processes of the cuticular extensions of the Triatominae subfamily have not been fully analyzed and categorized.

**Objective:** To describe the setae from different regions of the outer cuticle of several triatomine species by scanning electron microscopy.

**Materials and methods:** Triatomines were washed and dried, after which different regions of the body from *Eratyrus mucronatus*, *Triatoma maculata*, *Panstrongylus geniculatus* and *Belminus ferroae* specimens were dissected, mounted on graphite double-sided adhesive tape over metal supports, metalized with gold and micrographed for further analysis.

**Results:** We described nine types of cuticular setae. We found five types of setae in *B. ferroae* and *T. maculata*, four in *P. geniculatus* and only one in *E. mucronatus*. According to the proposed typology, type 3 seta was the most common in *T. maculata*, *P. geniculatus* and *E. mucronatus*, whereas type 1a predominated in *B. ferroae*.

**Conclusion:** Type 3 seta was the most common in the Triatomini tribe (*T. maculata*, *E. mucronatus* and *P. geniculatus*), whereas type 1a seta was specific to *B. ferroae* (tribe Bolboderini), suggesting that the surface morphology of the setae may have taxonomic value at tribe taxonomic level.

**Key words:** Microscopy, electron, scanning; sensilla; *Triatominae*

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3122>

#### Contribución de los autores:

Francys Avendaño-Rangel y Claudia Magaly Sandoval: procesamiento del material entomológico, toma de imágenes, análisis de resultados y redacción del manuscrito

Elis José Aldana: consecución de los recursos financieros, toma de imágenes, análisis de resultados y redacción del manuscrito

La cutícula interna y externa de los insectos está esculpida por extensiones cuticulares esclerotizadas que pueden variar de diseño, tamaño y robustez, e incluye desde pelos finos hasta gruesas espinas.

La clasificación ampliamente aceptada de estas extensiones cuticulares (1,2), se basa en criterios ontogénicos y morfológicos:

- i) extensiones multicelulares sin diferenciación de células especializadas;
- ii) extensiones multicelulares originadas de dos tipos de células epidérmicas;
- iii) extensiones unicelulares, y
- iv) extensiones subcelulares con más de una extensión por célula epidérmica.

La primera categoría incluye las espinas; las setas, también conocidas como pelos, macrotriquias o *sensilios tricoides*, se incluyen en la segunda categoría; las *acanthae* (espinas) se incluyen en la tercera categoría y, las macrotriquias, en la cuarta.

Abundan los estudios que han propuesto los diversos procesos cuticulares de los triatominos como herramienta taxonómica, dividiéndolos en diferentes niveles de clasificación. Como ejemplo, se pueden mencionar las descripciones hechas con base en la microscopía electrónica de barrido de los tipos y la distribución de las setas de las antenas en el género *Rhodnius* (3), la ampliación de este trabajo en cinco géneros de Triatominae (4); la diferenciación morfológica de especies como *Triatoma circummaculata* y *T. rubrovaria* mediante el estudio de la quetotaxia de la cabeza (5), y el estudio de las setas abdominales en seis especies de los géneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (6).

Sin embargo, hasta donde se deduce de la revisión bibliográfica adelantada para este estudio, y de nuestra experiencia en el estudio de los triatominos, el análisis de las extensiones cuticulares internas y externas en insectos de esta subfamilia no se ha abordado suficientemente (3,4,7,8).

#### Correspondencia:

Elis José Aldana, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Avenida Alberto Carnevali, Núcleo Pedro Rincón Gutiérrez, Sector La Hechicera, Mérida 5101, República Bolivariana de Venezuela  
Teléfono: (58) 274 240 1312; fax: (58) 274 240 1286  
aldana@ula.ve; elis.aldana@gmail.com

Recibido: 05/11/15; aceptado: 12/03/16

Por otra parte, otros autores han advertido la necesidad de estudiar la tipología de los procesos cuticulares basada en caracteres estructurales funcionalmente relevantes, ya que es posible que las setas reconocidas con un mismo nombre difieran considerablemente en sus estructuras internas. De manera similar, las setas que aparecen en una gran diversidad de formas y a las que se les han asignado diversos nombres, no tienen una estructura interna distinta. Además, los procesos cuticulares como las quetas, los tricoides y los sensilios basicónicos están relacionados por morfologías transicionales (9). Según Altner y Prillinger (9), toda esta complejidad explica por qué el análisis y la categorización de las setas mediante criterios de morfología externa pueden ser insuficientes.

En este contexto, en el presente trabajo se propuso describir las setas de diferentes regiones de la cutícula externa de varias especies de triatominos mediante microscopía electrónica de barrido, sin la pretensión de proponer la categorización de las setas en triatominos, sino como una contribución al conocimiento de la diversidad de sus formas y estructuras externas en determinadas regiones del cuerpo, como la sinlipsis, el pronoto, el fémur, la cara dorsal del abdomen y los segmentos de los genitales externos de machos y hembras de *B. ferroae*, *E. mucronatus*, *T. maculata* y *P. geniculatus*. Se escogieron dichas especies por su disponibilidad y la conservación del material entomológico en el laboratorio, y porque se trata de especies en las cuales las setas cuticulares aún no se han descrito.

## Materiales y métodos

### Material entomológico

Se disecaron cuatro individuos (machos y hembras) de cada una de las siguientes especies: *E. mucronatus*, *T. maculata*, *P. geniculatus* y *B. ferroae*, y se preservaron y lavaron con etanol absoluto, para después secarlos durante 48 horas a temperatura ambiente. Todos los especímenes provenían del insectario Herman Lent (Universidad de los Andes), a excepción de *B. ferroae*, procedente del insectario del Laboratorio de Ecología Sensorial (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas). Se montaron los fémures, los pronotos, las cabezas, los urotergitos III y IV y los genitales externos de machos (ventral) y de hembras, en posición dorsal y ventral sobre una cinta adhesiva de grafito de doble faz en soportes metálicos, y se mantuvieron en cápsulas de Petri hasta su procesamiento para ser observados con el microscopio electrónico de barrido.

### Microscopía electrónica de barrido

Las muestras se metalizaron con oro durante 100 segundos en un convertidor iónico SPI-MODULE™, operado a 10 mA. Las micrografías se tomaron con un microscopio electrónico de barrido Hitachi S-2500 a 20 kV. Se examinaron las setas en la sinlipsis, el lóbulo anterior izquierdo del pronoto, el fémur en posición ventral, los urotergitos III y IV y los siguientes segmentos de los respectivos genitales externos: uroesternito VIII y urotergitos VIII y IX en las hembras, y la cara ventral del segmento IX en los machos.

### Resultados

En la figura 1 se presentan los diferentes tipos morfológicos de setas identificados en las cuatro especies estudiadas. En el cuadro 1 se presenta la distribución de los tipos morfológicos en las diferentes partes corporales de las especies *E. mucronatus*, *T. maculata*, *P. geniculatus* y *B. ferroae*.

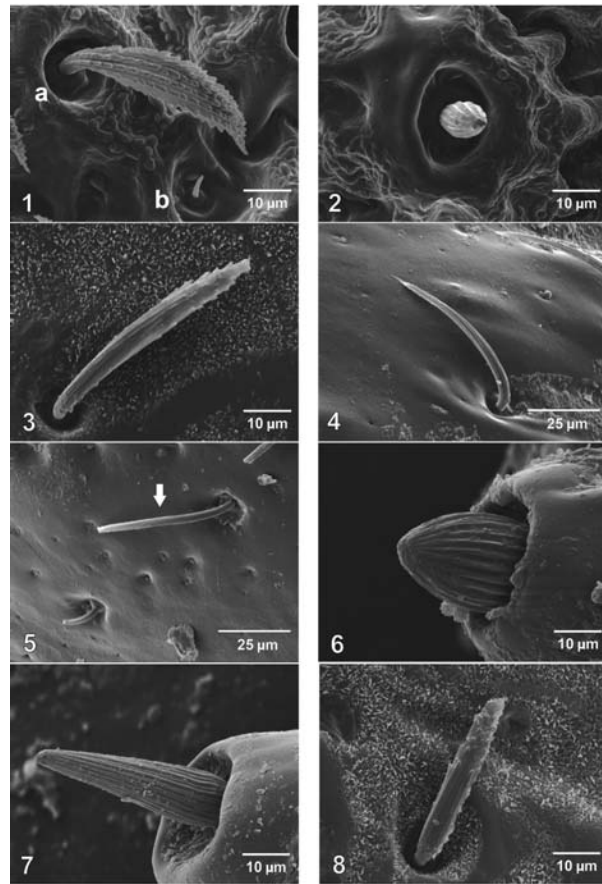
En la sinlipsis, el lóbulo anterior izquierdo del pronoto, el fémur, los urotergitos III y IV, VIII, IX y el uroesternito VIII de las hembras, y en el segmento IX ventral de los machos de todas las especies, se observaron setas multicelulares, no porosas, flexibles y provistas de un bolsillo en el cual se insertaban. No se observaron diferencias entre machos y hembras en las setas cuticulares de la sinlipsis, el pronoto y el fémur.

En *E. mucronatus* se observó el abdomen glabro, sin setas, y en el resto del cuerpo se observaron setas del tipo 3 (cuadro 1).

En *T. maculata* se observaron cinco setas de tipo 1b en el fémur, de tipo 3 en el abdomen, el fémur y los genitales externos de las hembras (segmentos VIII y IX dorsales), y de tipo 4, en los de los machos (segmento IX ventral), de tipo 7 en el fémur y de tipo 8 en la cabeza y el pronoto, siendo la única especie que presentó este tipo de seta (cuadro 1).

En *P. geniculatus* se observaron cuatro tipos de setas: el tipo 3 en el abdomen, el fémur y los genitales externos de los machos (segmento IX ventral) y las hembras (segmentos VIII y IX dorsales); de tipo 4 en la cabeza y el segmento VIII ventral de los genitales externos de las hembras y de tipo 5 en el pronoto (cuadro 1).

En *B. ferroae* se observaron cinco tipos de setas: en la cabeza se observaron setas de los tipos 1a, 1b y 2; en el pronoto, de los tipos 1a y 2; las setas de tipo 1a solo se observaron en el abdomen y los



**Figura 1.** Tipos de setas encontradas en cuatro especies de Triatominae mediante microscopía electrónica de barrido. **1. a.** Superficie estriada con pliegues profundos, no porosa, puntiaguda, lobulada en toda su extensión y bolsillo de menor tamaño que la seta (sinlipsis, macho, *B. ferroae*); **b.** Superficie lisa, no porosa, no lobulada, puntiaguda y de longitud similar o menor que el diámetro del bolsillo (sinlipsis, macho, *B. ferroae*). **2.** Superficie estriada con pliegues superficiales, no porosa, puntiaguda y bolsillo de mayor tamaño que la seta (sinlipsis, macho, *B. ferroae*). **3.** Superficie estriada con pliegues superficiales, no porosa, puntiaguda, bolsillo de menor tamaño que la seta, y lobulada en la región media distal (abdomen, conexivo, macho, *T. maculata*). **4.** Superficie estriada con pliegues superficiales, no porosa, bolsillo de menor tamaño que la seta, puntiaguda y no lobulada (sinlipsis, macho, *P. geniculatus*). **5.** Superficie lisa, no porosa, bolsillo de menor tamaño que la seta, no lobulada y punta redonda (pronoto, macho, *P. geniculatus*). La flecha indica la seta descrita. **6.** Superficie estriada con pliegues profundos, de punta roma, no porosa y bolsillo, insertada en una base prominente (fémur, pata media, macho, *B. ferroae*). **7.** Superficie estriada con pliegues superficiales, no porosa, puntiaguda y bolsillo, insertada en una base prominente (fémur, pata media, macho, *P. geniculatus*). **8.** Superficie estriada con pliegues superficiales, lobulada en la región distal, tan ancha en la base como en el extremo distal, y no porosa (sinlipsis, macho, *T. maculata*).

segmentos dorsales VIII y IX y VIII ventral de los genitales externos de las hembras; de tipo 1a y 6, en el fémur, y de tipo 3, solo en el segmento IX



**Cuadro 1.** Distribución de los tipos de setas cuticulares externas encontradas en diferentes regiones del cuerpo en cuatro especies de Triatominae

Región del cuerpo	<i>Eratyrus mucronatus</i>	<i>Triatoma maculata</i>	<i>Panstrongylus geniculatus</i>	<i>Belminus ferroae</i>
Sinlipsis	3	8	4	1a, 1b,2
Pronoto	3	8	5	1a,2
Abdomen	No	3	3	1a
Fémur	3	3,7,1b	3,7	1a,6
Genitales				
Ventral ♂ (IX)	3	4	3	3
Dorsal ♀ (VIII)	3	3	3	1a
Dorsal ♀ (IX)	3	3	3	1a
Ventral ♀ (VIII)	3	3	4	1a

Entre paréntesis y en número romano, el segmento explorado de los genitales; No: no se observaron setas

ventral de los genitales externos de los machos. Se observaron setas de tipo 1a solo en *B. ferroae*, siendo las más comunes en todas las partes del cuerpo examinadas en esta especie, en tanto que las de tipo 2 y 6 se observaron exclusivamente en esta misma especie (cuadro 1).

## Discusión

El estudio de la distribución de las setas en la cutícula con fines taxonómicos (quetotaxia) ha sido la principal aproximación al análisis de estas proyecciones cuticulares en triatominos (3-5,10). También, se ha utilizado para diferenciar poblaciones de la misma especie y en análisis del dimorfismo sexual (11,12). Por otra parte, las setas cuticulares se han analizado con más detalle y haciendo comparaciones entre grupos de *Reduviidae* (7,13).

En todas las especies estudiadas en el presente trabajo, se encontraron setas multicelulares, estriadas, no porosas y provistas de una base en forma de bolsillo según las categorías propuestas en diversas publicaciones (1,9). *Belminus ferroae* y *T. maculata* presentaron la mayor variedad de setas (cinco tipos). Según la tipología de la superficie externa de las setas, la de tipo 3 fue la más común en las diferentes especies y regiones corporales examinadas, excepto en *B. ferroae*, en la cual solo se observó en el segmento IX ventral de los genitales externos masculinos. El hecho de que esta seta sea la más común en las especies incluidas en la tribu Triatomini (*T. maculata*, *E. mucronatus* y *P. geniculatus*) y que la de tipo 1a sea específica de la especie *B. ferroae*, único taxón de la tribu Bolboderini incluido en este estudio,

permitió confirmar que la morfología superficial de las setas podría tener valor taxonómico a nivel de tribu (4).

Aunque el análisis y la categorización funcional de las setas mediante el uso exclusivo de microscopía electrónica de barrido pueden ser insuficientes si no se complementan con estudios fisiológicos y de ultraestructura (9), es posible afirmar que la mayoría de las setas cuticulares multicelulares externas de los insectos perciben señales táctiles y químicas. Las setas táctiles o mecanorreceptoras se caracterizan por poseer una cutícula homogénea (no porosa) y presentar desviaciones helicoidales u otras desviaciones menores, en tanto que las quimiorreceptoras generalmente tienen superficies porosas (1).

Dadas las características de los diferentes tipos morfológicos de setas descritas en el presente trabajo, probablemente corresponden a la categoría funcional de mecanorreceptoras, lo cual no implica la inexistencia de setas quimiorreceptoras o de función mixta entre los tipos identificados o las especies analizadas, ya que el diseño usado para la exploración y la técnica pudieron haber limitado el alcance del estudio.

En trabajos previos se ha demostrado la presencia de sensores quimiorreceptores, mecanorreceptores, termorreceptores e higrorreceptores, en las antenas y el rostro de los triatominos (3,4,8). Sin embargo, dado que otras regiones del cuerpo han sido menos exploradas, el énfasis en este trabajo fue su estudio en áreas de la cabeza, el tórax, el abdomen, el fémur y los genitales. Los resultados apuntan a un predominio de las setas mecanorreceptoras, lo cual es lógico dado que las regiones del cuerpo estudiadas en las diferentes especies de Triatominae no son regiones del insecto especializadas en la recepción.

## Agradecimientos

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes, CDCHTA, de la Universidad de los Andes de Venezuela (CDCHTA-ULA C-1932-15-03-A, C-1753-11-03-B) y al FONACIT, Proyecto No. 2012001276.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito expresamos que no hay conflicto de intereses.

## Financiación

Proyecto C-1932-15-03-A y C-1753-11-03-B (CDCHTA) y Proyecto N° 2012001276 (FONACIT).



### Referencias

1. **Richards AG, Richards PA.** The cuticular protuberances of insects. *Int J Insect Morph Embryol.* 1979;8:143-57.
2. **Gorb S.** Attachment devices of insect cuticle. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 305.
3. **Catalá S, Schofield C.** Antennal sensilla of *Rhodnius*. *J Morphol.* 1994;219:193-203.
4. **Catalá S.** Antennal sensilla of Triatominae. A comparative study of five genera. *Int J Insect Morphol Embriol.* 1997;26:67-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7322\(97\)00014-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7322(97)00014-7)
5. **Rosa JA, Barata JM, Cilense M, Neto FM.** Head morphology of 1st and 5th instar nymphs of *Triatoma circummaculata* and *Triatoma rubrovaria* (Hemiptera, Reduviidae). *Int J Insect Morphol Embryol.* 1999;28:363-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7322\(99\)00038-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7322(99)00038-0)
6. **Rosa JA, Barata JMS, Barelli N.** Morphology of abdominal bristles determined by scanning electron microscopy in six species of Triatominae (Hemiptera, Reduviidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1995;90:487-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761995000400010>
7. **Weirauch C.** Hairy attachment structures in Reduviidae (Cimicomorpha, Heteroptera), with observations on the fossula spongiosa in some other Cimicomorpha. *Zool Anz.* 2007;246:155-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcz.2007.03.003>
8. **Catalá S.** The rostral sensilla associated with eight species of Triatominae. *J Morphol.* 1996;228:195-201.
9. **Altner H, Prillinger L.** Ultrastructure of invertebrate chemo-, thermo-, and hygroreceptors and its functional significance. *Int Rev Cytol.* 1980;67:69-139. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)62427-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7696(08)62427-4)
10. **Lent H, Wygodzinsky P.** Revision of Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) and their significance as vectors of Chagas disease. *Bull Am Mus Nat Hist.* 1979;163:123-520.
11. **Catalá S, Dujardin JP.** Antennal sensilla patterns indicate geographic and ecotopic variability among *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) populations. *Entomol Soc Am.* 200;38:423-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/38.3.423>
12. **Arroyo MA, Estaban L, Catalá S, Ángulo VM.** Variación del fenotipo antenal de poblaciones del domicilio, peridomicilio y silvestres de *Triatoma dimidiata* (Hemiptera: Reduviidae) en Santander, Colombia. *Biomédica.* 2007;27(Supl.1):92-100. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.252>
13. **Weirauch C.** Pretarsal structures in Reduviidae (Heteroptera, Insecta). *Acta Zool Stockh.* 2005;86:91-110.

ARTÍCULO ORIGINAL

## Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008

Sandra Patricia Misnaza<sup>1</sup>, Claudia Patricia Roncancio<sup>2</sup>, Isabel Cristina Peña<sup>3</sup>, Franklin Edwin Prieto<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo, Colombia, Grupo de Investigación en Epidemiología Aplicada, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo, Colombia, Grupo de Investigación en Epidemiología Aplicada, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Corporación Nuestra IPS, Fusagasugá, Colombia

<sup>4</sup> Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo, Colombia, Grupo de Investigación en Epidemiología Aplicada, Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions Network (TEPHINET), Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** Durante 2012, las anomalías congénitas fueron la causa de 13 % de las muertes en menores de 28 días a nivel mundial y, en Colombia constituyeron la segunda causa de mortalidad infantil.

**Objetivo.** Determinar la distribución geográfica de la mortalidad perinatal por anomalías congénitas en Colombia entre 1999 y 2008.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio descriptivo revisando los certificados de defunción de Colombia. La muerte perinatal se definió como muerte fetal y no fetal en niños con un peso de 500 g o más y 28 o menos días de edad, y las anomalías congénitas, como causa básica de la muerte (Clasificación Internacional de Enfermedades - CIE10: Q000 a Q999). La proyección nacional de nacimientos se tomó como el denominador de las tasas específicas. Se calcularon los percentiles para analizar las áreas de alta mortalidad (percentil de 90 o más).

**Resultados.** Se encontraron 22.361 muertes perinatales por anomalías congénitas. Antioquia, Caldas, Risaralda, Huila, Quindío, Bogotá, Valle del Cauca y Guainía superaron, en promedio, el percentil 90 durante los diez años de estudio. Los municipios con mayores tasas de mortalidad fueron: Giraldo, Ciudad Bolívar, Riosucio, Liborina, Supía, Alejandría, Sopetrán, San Jerónimo, Santa Fe de Antioquia y Marmato, en donde oscilaron entre 205,81 y 74,18 por 10.000 nacimientos. Las tasas de mortalidad perinatal por 10.000 nacidos vivos fueron de 28,1 para el grupo de malformaciones del sistema circulatorio; de 13,7 para anomalías del sistema nervioso central, y de 7,0 para anomalías cromosómicas.

**Conclusión.** La alta mortalidad perinatal por anomalías congénitas en la región andina requiere acciones urgentes de investigación sobre los posibles riesgos y medidas de prevención.

**Palabras clave:** anomalías congénitas, mortalidad, mortalidad fetal, mortalidad infantil, estadísticas vitales, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2867>

### Geographic distribution of perinatal mortality due to congenital malformations in Colombia, 1999-2008: An analysis of vital statistics data

**Introduction:** During 2012, 13% of the deaths worldwide in children under the age of 28 days were due to congenital malformations. In Colombia, congenital malformations are the second leading cause of infant mortality.

**Objective:** To determine the geographical distribution of extended perinatal mortality due to congenital malformations in Colombia between 1999 and 2008.

**Materials and methods:** We conducted a cross-sectional study. We revised all death certificates issued between 1999 and 2008. We defined perinatal mortality as fetal or non-fetal deaths within the first 28 days after delivery in children with body weight  $\geq 500$  grams, and congenital malformations according to ICD-10 diagnostic codes Q000 - Q999. The annual birth projection was used as the denominator. We defined high mortality areas due to congenital malformations as those in the 90<sup>th</sup> percentile.

**Results:** We recorded 22,361 perinatal deaths due to congenital malformations. The following provinces exceeded the 90<sup>th</sup> perinatal mortality percentile: Antioquia, Caldas, Risaralda, Huila, Quindío, Bogotá, Valle del Cauca and Guainía. Among the municipalities, the highest perinatal mortality rates were found

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el proceso de solicitud de la información ante la entidad correspondiente, en su consolidación y análisis, y en la redacción del manuscrito.

in Giraldo, Ciudad Bolívar, Riosucio, Liborina, Supía, Alejandría, Sopetrán, San Jerónimo, Santa Fe de Antioquia and Marmato (205.81 and 74.18 per 10.000 live births). The perinatal mortality rate due to malformations of the circulatory system was 28.1 per 10.000 live births, whereas the rates for central nervous system defects and chromosomal abnormalities were 13.7 and 7.0, respectively.

**Conclusions:** The Andean region showed high perinatal mortality rates due to congenital malformations. There is an urgent need to identify possible risk factors of perinatal mortality and implement successive prevention programs in that particular region.

**Key words:** Congenital abnormalities, mortality, fetal mortality, infant mortality, vital statistics, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2867>

Las tasas de mortalidad infantil, enfermedades crónicas y discapacidad por anomalías, trastornos o malformaciones congénitas son elevadas (1) y están asociadas con los abortos espontáneos. Se ha establecido que algunas anomalías congénitas tienen origen genético, infeccioso o ambiental, aunque en la mayoría de los casos resulta difícil determinar su causa (2). Estas anomalías pueden ocasionar discapacidades crónicas que tienen un gran impacto en los afectados, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad (1-3).

De las 2'019.320 muertes registradas a nivel mundial durante 2012, 13 % se debió a anomalías congénitas en niños menores de 28 días (4). En la región de las Américas, las malformaciones congénitas, las deformidades y las anomalías cromosómicas representaron 20 % de la mortalidad en menores de un año (4). En Suramérica, la tasa de anomalías por 10.000 nacidos vivos responde sobre todo a los defectos cardíacos, los de cierre del tubo neural, el síndrome de Down, el labio leporino con paladar hendido o sin él y los defectos de la pared abdominal (5).

Durante 2010, en Colombia, las anomalías congénitas, las deformidades y las alteraciones cromosómicas representaron una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes de 6,7 en niños de 1 a 4 años y de 6,4 en niñas del mismo grupo de edad (6). La tasa de mortalidad por estas causas en menores de un año fue de 256 por 100.000 nacidos vivos, es decir, 21 % de la mortalidad en este grupo de edad (7).

El desarrollo e implementación de programas para la detección y la prevención de estas condiciones requieren la determinación de las poblaciones

o áreas con riesgo de mortalidad perinatal en Colombia, por lo cual el objetivo de este estudio fue establecer la mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas entre 1999 y 2008, por departamentos y municipios, con base en la información registrada en los certificados de defunción.

### Materiales y métodos

Se revisaron los certificados de defunción como fuente de información secundaria, específicamente los de las muertes fetales en niños con un peso de 500 g o más ( $n=191.182$ ) y las muertes neonatales en niños con edades comprendidas entre los 0 y los 28 días ( $n=75.938$ ), para un total de 267.120 muertes registradas en el sistema de estadísticas vitales del Departamento Nacional de Estadística de Colombia (DANE) entre 1999 y 2008. La muerte fetal se definió como la de los niños con peso de 500 g o más y, la no fetal, como la de aquellos con edades comprendidas entre los 0 y los 28 días. La definición de muerte por anomalías congénitas se basó en los códigos Q000 a Q999 de la Clasificación Internacional de Enfermedades - CIE-10.

En el certificado de defunción se enumeran varios tipos de causas de muerte: causa básica, directa, antecedente y patológica. La causa básica, entendida como la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, se tomó como referente en la definición de caso (8).

Las variables analizadas incluyeron la fecha de nacimiento del fallecido, su lugar de residencia habitual (país, departamento y municipio), la edad de la madre y la causa básica de la defunción.

Se evaluó la calidad de los datos con base en su integridad (completitud de los datos en los campos del certificado de defunción) y se verificó la proporción de los campos sin datos en las secciones seleccionadas del certificado de defunción.

La información se desagregó por anomalías congénitas cromosómicas, del sistema circulatorio y del sistema nervioso central.

#### Correspondencia:

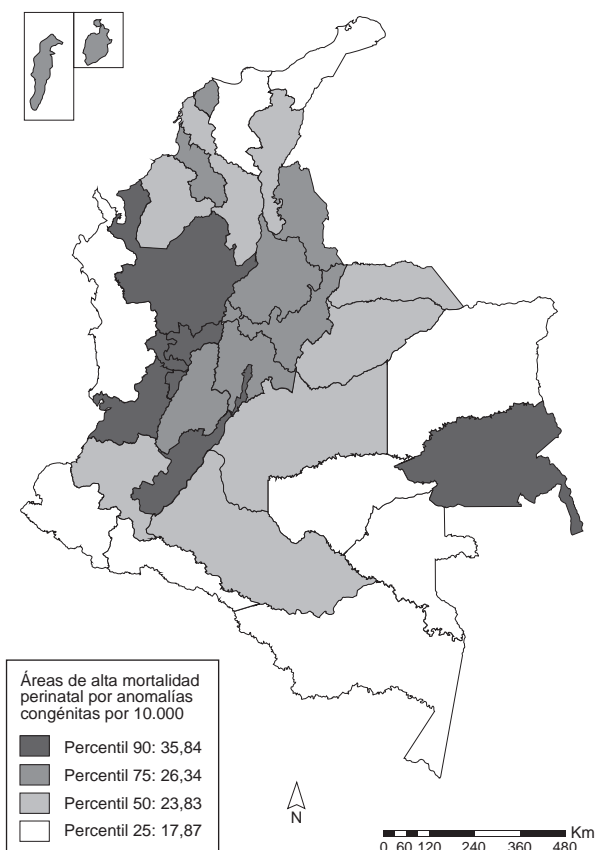
Sandra Patricia Misnaza, Calle 59 A bis N° 5-13, apartamento 701, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: 315 418 9193  
[sandramisnaza@yahoo.com](mailto:sandramisnaza@yahoo.com)

Recibido: 29/05/15; aceptado: 15/03/16

### Análisis estadístico

Las tasas de mortalidad se calcularon utilizando la proyección nacional de nacimientos anuales como denominador, para luego promediar los valores de los diez años de estudio. La mortalidad por áreas en cada departamento y municipio de residencia se expresó en percentiles (25, 50, 75 y 90). Las tasas de mortalidad perinatal se identificaron mediante una gradación de colores equivalente a los percentiles (blanco: percentil  $\leq 25$ ; gris claro: percentil 50; gris medio: percentil 75, y gris oscuro: percentil  $\geq 90$ ), con el fin de señalar los departamentos con las mayores y menores tasas de mortalidad (figura 1). Esto permitió obtener un panorama para priorizar las áreas geográficas que requerirían más investigación, y para planificar las acciones de intervención y prevención a corto y mediano plazo.

Los mapas sobre la mortalidad en cada año se hicieron con el programa Arcgis 9.3<sup>®</sup> y se graficaron con base en los promedios de las tasas de mortalidad durante los diez años de estudio.



**Figura 1.** Áreas de alta mortalidad perinatal por anomalías congénitas y ente territorial, Colombia, 1999-2008.

### Consideraciones éticas

En el diseño del estudio se tuvieron en cuenta los principios metodológicos para salvaguardar el interés de la ciencia y el respeto a los derechos de las personas. Las bases de datos sobre defunciones no contenían la identificación de los individuos ni de sus padres; no hubo ninguna intervención en los sujetos, no se violó el derecho a la privacidad y los resultados se presentan de manera agrupada. Según la norma nacional (Resolución 008430 de 1993), este tipo de estudio se considera de riesgo mínimo.

### Resultados

De 1999 a 2008, se identificaron 267.120 muertes perinatales en Colombia, de las cuales 22.361 se debieron a anomalías congénitas.

La integridad de la información sobre las variables de análisis fue del 100 %, a excepción de los datos sobre la edad de la madre, con 88 %.

Las anomalías del sistema circulatorio fueron responsables de 32,3 % de las muertes; las del sistema nervioso central, de 16 %, y las congénitas de origen cromosómico, de 8 %; estos tres grupos representaron 56,3 % del total de muertes por estas causas. Las causas de las demás muertes perinatales fueron, en su orden, otra anomalía congénita (26,2 %), anomalías del sistema músculo-esquelético (5,6 %), del sistema digestivo (4,9 %), del sistema respiratorio (4 %) y del sistema urinario (2,9 %). La tasa promedio de mortalidad perinatal por 10.000 nacidos vivos, durante los diez años, fue de 26,18 (cuadro 1), la tasa promedio de mortalidad fetal fue de 8,47 y la tasa promedio de mortalidad neonatal fue de 17,39 de por 10.000 nacidos vivos.

En el análisis de la situación geográfica, los promedios de los percentiles por 10.000 nacidos vivos durante los diez años de estudio fueron los siguientes:  $\leq 17,87$  para el percentil 25; 23,83 para el percentil 50; 26,34 para el percentil 75, y  $> 35,84$  para el percentil 90.

El análisis por departamentos evidenció que en Antioquia hubo más de 35,84 casos por 10.000 nacidos vivos (se superó el percentil 90), seguido por los departamentos de Risaralda, Quindío y Guainía, los cuales superaron el percentil 90 durante cuatro años, mientras que Caldas tuvo altas tasas durante tres años; en Huila y San Andrés se mantuvieron estables durante dos años, y Valle del Cauca, Vichada, Cesar, Sucre y Santander sobrepasaron este valor durante uno de los años (figura 1).



**Cuadro 1.** Tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas por 100.000 nacidos vivos por ente territorial, Colombia, 1999-2008

Ente territorial	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Tasa promedio
Tasa de mortalidad nacional	22,35	26,2	25,53	25,08	26,01	24,06	26,43	27	31,76	24,14	26,18
Antioquia	68,14	43,5	34,19	34,35	39,81	34,78	40,25	38,95	55,39	29,69	39,25
Caldas	65,66	34,26	34,12	28	27,07	32,5	29,37	27,3	72,36	71,76	38,66
Risaralda	53,73	32,49	37,94	32,54	39,55	28,67	24,25	29,35	41,54	35,73	34,07
Huila	52,64	49,89	53,27	28,03	27,5	20,13	30,03	28,46	31,22	18,03	32,16
Quindío	54,44	43,28	40,26	30,09	17,38	40,83	20,81	32,35	25,69	20,4	31,08
Bogotá, D.C.	45,37	24,33	26,02	26,13	28,35	29,99	29,71	29,45	37,91	22,79	28,46
Valle del Cauca	54,69	26,75	26,95	29,46	31,77	21,1	26,13	27,4	23,11	27,73	27,5
Guainía	65,65	21,46	10,68	10,79	43,57	0	45,25	0	77,95	0	26,49
Santander	51,29	29,49	26,21	23,98	20,05	23,34	22,17	30,13	28,47	24,89	26,34
Sucre	25,67	14,05	19,09	23,65	25,09	27,5	34,93	29,26	29,29	37,61	25,71
Tolima	43,98	32,7	32,61	27,72	24,37	22,01	21,73	20,93	24,2	21,4	25,31
Atlántico	39,1	24,59	27,09	28,9	29,12	23,48	22,6	26,78	26,53	24,93	25,29
Norte de Santander	49,05	27,63	31,8	23,18	19,75	17,38	20,3	20,69	32,48	31,38	25,26
San Andrés	55,4	7,34	22,73	38,88	31,47	15,66	23,13	23,29	39,09	15,71	25,06
Cundinamarca	29,68	20,19	19,21	21,51	23,02	21,46	24,85	39,73	38,16	17,42	24,18
Boyacá	35,18	27,49	23,54	26,68	24,02	22,88	26,19	25,76	24,66	18,26	24,02
Caquetá	27,22	24,21	23,4	25,27	27,23	25,69	30,38	23,45	20,95	23,92	23,83
Cauca	36,03	21,14	20,65	18	24,95	18,1	24,45	19,32	27,84	24,74	22,09
Cesar	23,05	16,39	19,54	18,81	34,78	23,43	22,15	23,64	28,67	20,68	22,02
Arauca	44,59	12,19	18,33	22,74	17,87	21,71	12,45	25,02	28,23	40,52	22
Córdoba	31,63	22,89	23,77	19,09	21,03	21,01	24,02	17,3	20,53	21,65	21,07
Casanare	30,11	14,03	11,31	9,92	24,18	24,22	25,63	25,69	27,16	25,75	20,37
Meta	36,14	15,17	14,47	25,53	20,76	19,61	27,48	25,32	19,47	13,85	20,03
Bolívar	33,45	16,79	19,31	22,6	18,73	17,38	20,45	19,96	15,14	17,29	18,76
Magdalena	24,25	17,28	12,28	16,74	16,57	16,59	27,36	20,62	21,52	19,34	17,87
Amazonas	0	14,33	9,53	19,08	4,8	19,53	19,93	10,08	40	14,11	15,14
Putumayo	12,77	11,38	12,88	13,21	18,28	12,27	15,87	27,22	16,25	15,07	15,1
Guaviare	14,45	25,13	17,87	21,34	7,1	21,21	10,66	7,02	20,91	11	14,85
Nariño	23,06	12,52	12,51	12,58	13,31	17,05	10,18	14	22,43	12,63	13,84
La Guajira	32,47	11,03	9,31	14,31	11,52	16,16	18,63	14,96	13,21	13,7	13,45
Chocó	10,3	11,67	15,4	11	6,61	12,5	14,03	14,72	13,96	16,17	12,13
Vaupés	0	24,19	23,98	15,92	7,97	8,06	0	8,17	16,37	14,14	12,1
Vichada	61,2	6,01	11,79	17,4	0	0	0	0	11,26	0	7,42

Los municipios con mayores tasas de mortalidad por 10.000 nacidos vivos fueron: Giraldo, Ciudad Bolívar, Liborina, Alejandría, Sopetrán, San Jerónimo y Santa Fe de Antioquia en Antioquia, con 205,81, 134,83, 128,21, 93,98, 89,73, 87,34 y 85,08, respectivamente, y Riosucio, Supía y Marmato en Caldas, con 132,18, 101,79 y 74,18, respectivamente.

De las muertes perinatales, 18,8 % correspondió a madres menores de 18 años y, 14,2 %, a madres mayores de 35 años. Los departamentos con mayor proporción de muertes debido a anomalías congénitas en hijos de madres mayores de 35 años fueron San Andrés (21 %), Caldas (18 %) y Antioquia (17 %).

Las anomalías con mayores tasas de mortalidad perinatal por 10.000 nacidos vivos fueron las del sistema circulatorio (28,1), las del sistema nervioso

central (13,7) y las cromosómicas no clasificadas en otra parte (7,0).

Las tasas de mortalidad fetal por 10.000 nacidos vivos para el grupo de anomalías del sistema circulatorio fue de 1,74; para el de anomalías del sistema nervioso central, 5,39, y para el de anomalías de origen cromosómico, 5,71.

Las tasas de mortalidad neonatal por 10.000 nacidos vivos para el grupo de anomalías del sistema circulatorio fue de 26,33; para el de anomalías del sistema nervioso central, 8,27, y para el de anomalías cromosómicas, 1,27.

Entre 1999 y 2008 las mayores tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas del sistema circulatorio, del sistema nervioso central y las cromosómicas, se presentaron en Antioquia, Cesar, Santander, y Boyacá (cuadros 2, 3 y 4).

En el grupo de anomalías del sistema nervioso central, los defectos del tubo neural representaron 51,8 % de las muertes en los diez años del estudio, de las cuales 76,5 % se debió a anencefalia, 13,8 % a espina bífida y 9,8 % a encefalocele. La tasa nacional promedio por defectos del tubo neural fue de 2,1 por 10.000 nacidos vivos, pero tendió a disminuir a partir de 2005; Caquetá, Guainía, Quindío, Córdoba, Vichada, Norte de Santander, Antioquia, Risaralda, Huila, Santander, Tolima,

Caldas, Atlántico, Magdalena, Arauca, Casanare, La Guajira, Putumayo, Boyacá y Sucre superaron la tasa promedio de mortalidad nacional (cuadro 5).

### Discusión

La tasa de mortalidad perinatal promedio debida a anomalías congénitas por 10.000 nacidos vivos en los diez años de estudio fue de 26,18 y la tasa promedio de mortalidad neonatal fue de 17,39 por 10.000 nacidos vivos, siendo superior a la

**Cuadro 2.** Lugares con las mayores tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas cromosómicas, Colombia, 1999-2008

Departamento	Municipio	Tasa municipal promedio por 10.000	Anomalia congénita	n	Tasa promedio de anomalías congénitas por 10.000
Antioquia	Giraldo	121,07	Anomalia cromosómica, NE	10	121,07
Antioquia	Ciudad Bolívar	105,46	Anomalia cromosómica, NE	79	105,46
Antioquia	Liborina	83,33	Anomalia cromosómica, NE	13	83,33
Antioquia	Sopetrán	66,47	Anomalia cromosómica, NE	20	66,47
Cesar	La Jagua de Ibirico	60,78	Anomalia cromosómica, NE	42	60,78

NE: no especificada

**Cuadro 3.** Lugares con las mayores tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas del sistema circulatorio, Colombia, 1999-2008

Departamento	Municipio	Tasa promedio por 10.000	Anomalia congénita	n	Tasa promedio de anomalías congénitas por 10.000
Santander	Palmas del Socorro	60,48	Malformación congénita del corazón, NE	3	60,48
Santander	Macaravita	37,38	Malformación congénita del corazón, NE	2	37,38
Santander	San Joaquín	32,36	Malformación congénita del corazón, NE	1	16,18
			Otras malformaciones congénitas de la válvula pulmonar	1	16,18
Boyacá	Pachavita	29,46	Malformación congénita del corazón, NE	2	29,46
Santander	Onzaga	27,45	Malformación congénita del corazón, NE	4	27,45

NE: no especificada

**Cuadro 4.** Lugares con las mayores tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas del sistema nervioso central, Colombia, 1999-2008

Departamento	Municipio	Tasa promedio por 10.000	Anomalia congénita	n	Tasa promedio de anomalías congénitas por 10.000
Antioquia	Giraldo	36,32	Malformación congénita del sistema nervioso, NE	1	12,11
			Anencefalia	1	12,11
			Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo	1	12,11
Boyacá	Sativanorte	34,84	Anencefalia	1	17,42
			Encefalocele, NE	1	17,42
Antioquia	Granada	25,62	Hidrocefalo congénito, NE	3	12,81
			Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo	1	4,27
			Malformación congénita del sistema nervioso, NE	1	4,27
			Anencefalia	1	4,27
Boyacá	Iza	23,70	Anencefalia	1	23,70
Boyacá	Tota	20,28	Malformación congénita del sistema nervioso, NE	1	10,14
			Anencefalia	1	10,14

NE: no especificada

mortalidad neonatal por estas causas de Canadá (1,1 por 1.000) y Estados Unidos (1,1 por 1.000), e inferior a la tasa de mortalidad de Argentina (2,4 por 1.000 nacidos vivos), Brasil (2,2 por 1.000), Chile (2,2 por 1.000) y Costa Rica (2,1 por 1.000) (3).

Los departamentos con las mayores tasas de mortalidad perinatal debidas a anomalías congénitas fueron, principalmente, los de la región andina, con la excepción de Guainía, departamento localizado en la región amazónica del país. La distribución de los municipios de mayor mortalidad fue similar, pues los diez municipios con mayores tasas de mortalidad son de la región andina, la cual concentra la mayoría de la población colombiana (9) y comprende grandes centros hidrográficos del país (10), tiene una gran variedad de climas y es una zona que ha recibido cenizas volcánicas, por lo cual tiene un gran potencial agrícola (11).

En algunos estudios se ha reportado que una gran proporción de los casos de muerte perinatal se registran sin diagnóstico porque ocurre en los hogares, y las madres han recibido poca o ninguna atención calificada. Se sabe, sin embargo, que, incluso cuando se cuenta con la mejor tecnología, en 20 a 50 % de los casos de mortinatos no se registra la causa de la muerte (12), lo cual podría explicar la menor distribución registrada en los departamentos de las regiones Amazónica y Caribe en este estudio.

En otros estudios se ha evidenciado una estrecha asociación entre la edad materna avanzada y las anomalías congénitas, principalmente las de origen cromosómico (13,14), así como un mayor riesgo de cierto tipo de anomalías no cromosómicas en mujeres gestantes muy jóvenes (15). En general, este mayor riesgo de mortalidad perinatal se registra en las edades extremas (16); sin embargo,

**Cuadro 5.** Tasas de mortalidad perinatal por 10.000 nacidos vivos debida a defectos del tubo neural, Colombia, 1999-2008

Ente territorial	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Promedio
Tasa de mortalidad nacional	2,1	2,5	2,0	2,5	2,4	2,2	2,1	1,8	1,9	1,5	2,1
Caquetá	3,4	2,6	2,6	5,2	4,4	3,5	4,5	2,7	4,6	1,8	3,5
Guainía	0,0	0,0	0,0	0,0	10,9	22,1	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3
Quindío	3,9	4,2	3,4	3,5	2,3	6,8	2,2	1,1	2,1	3,2	3,3
Córdoba	6,8	3,6	1,5	2,5	4,3	2,4	5,1	1,1	0,8	2,5	3,0
Vichada	24,5	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0
Norte de Santander	6,5	3,3	5,7	1,7	1,8	1,5	3,1	2,4	2,1	2,0	3,0
Antioquia	6,9	3,2	2,8	3,5	2,6	2,6	2,0	1,9	2,5	2,0	3,0
Risaralda	4,6	3,1	2,6	3,3	3,4	4,0	2,0	3,9	1,3	0,6	2,9
Huila	4,8	3,4	2,6	2,6	1,8	3,6	1,3	2,3	3,2	2,7	2,8
Santander	4,4	2,8	2,1	3,9	2,3	2,9	1,5	3,0	1,8	2,1	2,7
Tolima	5,4	3,8	1,8	2,5	3,3	1,8	1,5	1,1	3,4	1,9	2,7
Caldas	4,6	3,4	3,4	3,4	2,3	2,9	2,9	1,2	1,2	0,0	2,5
Atlántico	4,9	3,2	1,6	3,2	2,3	2,5	1,8	1,8	2,1	1,6	2,5
Magdalena	4,2	2,3	1,3	4,0	1,4	1,4	3,6	1,4	2,6	2,2	2,4
Arauca	3,0	1,5	6,1	0,0	4,5	2,9	0,0	2,8	0,0	2,9	2,4
Casanare	2,7	5,6	0,0	1,4	4,3	0,0	0,0	1,4	1,4	5,7	2,3
La Guajira	4,8	0,6	0,5	3,5	2,9	2,4	2,9	1,9	1,4	1,3	2,2
Putumayo	2,1	2,3	2,3	0,0	2,4	1,2	3,7	4,9	1,3	1,3	2,2
Boyacá	2,1	2,6	2,2	1,5	1,5	3,6	0,0	4,1	2,1	1,7	2,1
Sucre	2,1	0,6	0,0	0,6	2,4	1,8	7,1	1,2	2,4	3,0	2,1
Valle del Cauca	2,5	2,1	1,8	2,9	2,5	1,3	2,1	1,5	1,7	1,7	2,0
Cesar	2,6	1,3	1,3	1,7	1,3	2,7	3,1	3,1	1,3	1,3	2,0
Cauca	3,2	2,3	1,4	1,8	2,9	1,1	1,1	1,2	2,0	1,6	1,8
Bolívar	2,6	2,0	2,0	2,5	2,3	1,0	1,4	1,7	1,7	0,5	1,8
Bogotá, D.C.	3,3	2,3	1,4	1,4	2,2	1,8	1,6	1,2	1,5	0,3	1,7
Chocó	1,5	1,5	2,9	2,2	1,5	2,2	0,7	0,7	2,2	1,5	1,7
Meta	1,2	0,6	1,3	0,6	2,4	2,4	3,4	2,8	0,0	1,7	1,6
Cundinamarca	3,0	1,5	1,7	1,3	1,1	1,8	0,9	1,8	1,6	0,4	1,5
Vaupés	0,0	0,0	0,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	1,5
Guaviare	0,0	7,2	0,0	7,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4
Nariño	1,7	1,7	0,6	1,7	1,7	1,5	0,9	0,6	1,5	0,6	1,3
Amazonas	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Archipiélago de San Andrés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,9	0,8

en este estudio la mortalidad perinatal causada por anomalías congénitas fue más frecuente en las mujeres entre 20 y 34 años, lo cual se explicaría por su pertenencia al grupo mayoritario de mujeres en edad fértil.

Las anomalías congénitas de los sistemas circulatorio y nervioso central, y las anomalías cromosómicas fueron la causa de 56,3 % de las muertes por estas condiciones, lo cual es similar a la situación registrada en Estados Unidos entre 1997 y 2007, años en los cuales 60 % de las muertes correspondió a anomalías del sistema nervioso, cardiovascular y respiratorio (17).

En los municipios de Antioquia se registraron más frecuentemente las anomalías cromosómicas, pero la proporción de nacidos vivos en este departamento es mayor según las proyecciones del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), lo que explicaría el aumento en dicha frecuencia. Según las estadísticas vitales del DANE (18), entre 1999 y 2008, 10 % de los nacimientos nacionales fueron de mujeres gestantes mayores. En Antioquia, 17,1 % de la mortalidad por anomalías congénitas se registró en mujeres mayores de 35 años, lo cual coincidiría con la relación reportada entre edad avanzada de la madre y anomalías de origen cromosómico (13-14,19).

Las tasas más altas de anomalías del sistema circulatorio se presentaron en los municipios de Santander y Boyacá; estas anomalías son las más comunes y representan la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el periodo perinatal (17,20-22), pues se estima que afectan de 8 a 10 de cada 1.000 nacidos vivos, aunque la mortalidad es, aproximadamente, 10 veces más frecuente (23). Según el reporte global de defectos congénitos, se estima que en Colombia la prevalencia de anomalías del sistema cardiovascular es, aproximadamente, de 7,7 por 1.000 nacidos vivos, seguidas de las anomalías del sistema osteomuscular (24).

En Colombia, las cardiopatías congénitas son la segunda causa de muerte en menores de un año (25,26) y 34 % de ellas ocurre en el periodo neonatal tardío. En un estudio se determinó que en 80,7 % de las anomalías la intervención del personal de salud, adecuada o inadecuada, modificaba el pronóstico (27). La mortalidad perinatal por anomalías del sistema circulatorio fue de 32,2 %, siendo la principal causa de mortalidad en dicho estudio.

Las mayores tasas de anomalías del sistema nervioso central se registraron en municipios de Antioquia y Boyacá, en los cuales se reportó,

por lo menos, una muerte cuya causa básica fue la anencefalia; entre las cinco primeras causas básicas de mortalidad perinatal por anomalías del sistema nervioso central, los defectos del tubo neural fueron una constante y representaron un poco más de la mitad de las causas de muerte en este grupo. Es importante recordar que algunas de las manifestaciones de tales anomalías son incompatibles con la vida, o dejan secuelas graves en caso de que el recién nacido sobreviva, lo cual ocasiona un gran impacto psicológico, social y económico para la familia y para la sociedad (28). En este sentido, se ha demostrado que la administración de ácido fólico antes de la gestación puede reducir su prevalencia en 50 a 70 % (29-31), lo cual constituye una oportunidad para reducir la mortalidad perinatal e infantil. En 1996, se reglamentó en el país la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico (32) y algunas industrias también fortifican el arroz por iniciativa propia, situación que podría explicar la tendencia a la disminución en las tasas de mortalidad nacional por defectos del tubo neural a partir de 2005.

Algunas estrategias de salud individual y colectiva reducen la prevalencia de anomalías congénitas, entre ellas, las intervenciones nutricionales, la prevención de enfermedades e infecciones maternas, el control previo a la concepción en madres con enfermedades preexistentes y en casos de exposición profesional y ambiental a teratógenos, así como una especial atención durante el embarazo a mujeres con exposición a factores de riesgo evidentes, como la obesidad y el consumo de tabaco, alcohol o drogas (32). Es por esto que el análisis de las anomalías por áreas de alta mortalidad según los certificados de defunción (33) permite determinar aquellas en donde se deberían evaluar las acciones de salud pública. Además, los factores relacionados con la posible etiología de las anomalías son diferentes según el sistema implicado y la población afectada, pues algunos grupos presentan tasas más altas que otros (34), de manera que el análisis por municipio, departamento y grupo de anomalías permite una mejor aproximación a los factores puntuales que contribuyen a su aparición, para así proponer las medidas de intervención más apropiadas.

En el presente análisis hubo limitaciones por el gran número de casos con anomalías congénitas descritas en el certificado de defunción como "otras" (26,2 %), lo cual impidió una mayor especificidad. Este proceso de verificación de las causas le corresponde al DANE como entidad



responsable de la información. La calidad de los datos fue suficiente para agrupar las anomalías por sistemas. Los sesgos de información y de selección se contrarrestaron mediante la verificación de la calidad de la información sobre las causas específicas de muerte por anomalías y su relación con otras reportadas en el certificado de defunción, así como de la concordancia de los datos de edad. Los casos incluidos en el análisis correspondieron a aquellos cuyo registro respondía a la codificación empleada en el estudio.

Se concluyó que en los departamentos y municipios hay áreas con alta mortalidad según el grupo de anomalías congénitas, principalmente en la región andina; Palmas del Socorro, Macaravita, San Joaquín y Onzaga en Santander y Pachavita en Boyacá registraron las mayores tasas de mortalidad por anomalías del sistema circulatorio; Giraldo y Granada en Antioquia, y Sativanorte, Iza y Tota en Boyacá, por anomalías del sistema nervioso central, y Giraldo, Ciudad Bolívar, Liborina y Sopetrán en Antioquia, por anomalías de origen cromosómico, por lo cual debe dárseles prioridad en la determinación de los riesgos y el desarrollo de programas preventivos.

### Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Salud y al Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) por facilitar las bases de datos para el desarrollo de la presente publicación. A Diana Valencia, investigadora asociada, y a Alejandro Azofeifa, exinvestigador asociado, de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), por sus aportes durante el análisis de la información y la escritura del artículo. A Noël C. Barengo de *The Task Force for Global Health*, por sus aportes al diseño y la revisión del manuscrito, así como a la redacción del resumen en inglés.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ninguna relación de carácter financiero con ninguna organización o entidad que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses. El contenido de esta publicación es de responsabilidad exclusiva de sus autores y no representa necesariamente la opinión del *Task Force for Global Health, Inc.*, de TEPHINET o de los CDC.

### Financiación

El estudio recibió apoyo mediante una beca de los CDC a través de TEPHINET, programa del *Task Force for Global Health, Inc.*

### Referencias

1. **Barboza-Argüello M, Umaña-Solís LM.** Análisis de diez años de registro de malformaciones congénitas en Costa Rica. *Acta Méd Costarric.* 2008;50:221-9.
2. **Organización Mundial de la Salud.** Anomalías congénitas. Nota descriptiva N° 370. Fecha de consulta: 21 de mayo de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html>.
3. **Zarante I, Castillo M, García N, Suárez F, Gutiérrez C, Umaña A.** Análisis clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC - Hospital Universitario San Ignacio, junio-diciembre de 2001. *Univ Med.* 2002;43:121-7.
4. **World Health Organization.** Global health observatory data repository. Number of deaths: WORLD by cause. Fecha de consulta: 21 de mayo de 2013. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>.
5. **Organización Panamericana de la Salud.** Observatorio Regional en Salud – mortalidad. Fecha de consulta: 22 de mayo de 2013. Disponible en: [http://ais.paho.org/php/viz/mort\\_causasprincipales\\_lt\\_oms.asp](http://ais.paho.org/php/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp).
6. **Ministerio de la Protección Social.** Indicadores básicos 2010. Situación de salud en Colombia. Fecha de consulta: 16 de marzo de 2012. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/Indicadores-basicos-en-salud-2010.pdf>.
7. **Ministerio de la Protección Social.** Indicadores básicos 2011. Situación de salud en Colombia. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/Indicadores-basicos-en-salud-2011.pdf>.
8. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Estadísticas vitales EEVV. Bogotá: DANE; 2009.
9. **Embajada de Colombia en Alemania.** Colombia, climas y regiones. Fecha de consulta: 3 de octubre de 2014. Disponible en: [http://www.botschaft-kolumbien.de/paginas/c\\_colombia\\_clima.htm](http://www.botschaft-kolumbien.de/paginas/c_colombia_clima.htm).
10. **Toda Colombia.** Regiones naturales de Colombia. Fecha de consulta: 3 de octubre de 2014. Disponible en: <http://www.todacolombia.com/geografia/regionesnaturales.html>.
11. **Malagón D.** Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Los suelos de Colombia. Fecha de consulta: 24 de abril de 2015. Disponible en: <http://www.sogeocol.edu.co/documentos/05loss.pdf>
12. **Zuleta J, Gómez J, Jaramillo D.** Análisis poblacional de la mortalidad perinatal. Medellín: Universidad de Antioquia; 2004. p. 115-33.
13. **Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH.** Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10:356-67. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.128>
14. **Reefhuis J, Honein MA.** Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:572-9. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20065>

15. **Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC.** Teenage pregnancy and congenital anomalies: Which system is vulnerable? *Hum Reprod.* 2007;22:1730-5. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem043>
16. **Gordon A, Raynes C.** Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales, Australia: A population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:12. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-13-12>
17. **Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL.** Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obs Gynecol.* 2001;98:620-7.
18. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Población y demografía. Fecha de consulta: 18 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones>.
19. **Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al.** Edad materna y malformaciones congénitas: un registro de 35 años. 1970-2005. *Rev Méd Chile.* 2007;135:1463-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007001100014>
20. **Hoffman JI.** Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:155-65. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00794186>
21. **Hoffman JI, Kaplan S.** The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7)
22. **Khoshnood B.** Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: A population-based evaluation. *Pediatrics.* 2005;115:95-101.
23. **Jaramillo G, Hernández A, Mosquera W, Durán A.** Cardiopatías congénitas. Fecha de consulta: 4 de octubre de 2014. Disponible en: <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2012/08/capitulo15.pdf>.
24. **Christianson A, Howson CP, Modell B.** March of Dimes. Global Report on Birth Defects. Fecha de consulta: 19 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-appendix-b.pdf>.
25. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Defunciones no fetales. Fecha de consulta: 19 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/2877-defunciones-no-fetales>.
26. **Baltaxe E, Zarante I.** Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44.985 nacimientos en Colombia. *Arch Cardiol Méx.* 2006;76:263-8.
27. **Zarante I, Franco L, López C, Fernández N.** Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica.* 2010;30:65-71. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.154>
28. **Valdés J, Canún S, Reyes AE, Navarrete E.** Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006. *Salud Pública Méx.* 2010;52:341-9.
29. **Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, Stone CE, Petrini JR, Damus K et al.** Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002-2003. *Matern Child Health J.* 2006;10:S67-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-006-0088-9>
30. **Bronberga R, Alfaro E.** Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr.* 2011;109:117-23.
31. **Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J.** Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010;39 (Suppl.1):i110-21. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq028>
32. **República de Colombia.** Decreto número 1944 de 1996 por el cual se reglamenta la fortificación de la harina de trigo y se establecen las condiciones de comercialización, rotulado, vigilancia y control (Octubre 28 de 1996). *Diario Oficial No. 42909 del 30 de octubre de 1996.*
33. **Dolk H.** What is the 'primary' prevention of congenital anomalies? *Lancet.* 2009;374:378. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61411-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61411-2)
34. **Dolk H.** Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C:4-11. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30000>

ARTÍCULO ORIGINAL

## Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014

Claudia Marcela Muñoz<sup>1</sup>, José Orlando Castillo<sup>2</sup>, Daniela Salas<sup>3</sup>, Milena Alexandra Valderrama<sup>4</sup>,  
Claudia Teresa Rangel<sup>5</sup>, Heiddy Patricia Vargas<sup>4</sup>, Diana Carolina Silva<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Grupo de Epidemiología Aplicada, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>2</sup> Grupo de Enfermedades Transmisibles, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>3</sup> Grupo de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>4</sup> Grupo de Vigilancia en Salud Pública, Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander, Cúcuta, Colombia
- <sup>5</sup> Vigilancia en Salud Pública, Secretaría de Salud Municipal de Cúcuta, Cúcuta, Colombia

**Introducción.** Se han observado manifestaciones clínicas atípicas en recién nacidos y lactantes con fiebre por el virus del chikungunya.

**Objetivo.** Describir los casos de fiebre causada por el virus del chikungunya en recién nacidos y lactantes con lesiones mucocutáneas atípicas.

**Materiales y métodos.** Se revisaron las historias clínicas y los resultados de laboratorio y de patología en tres hospitales regionales de los casos de recién nacidos y lactantes diagnosticados con el virus del chikungunya que presentaban lesiones mucocutáneas atípicas; se hizo una búsqueda activa comunitaria en los barrios de residencia de los pacientes.

**Resultados.** De 18 casos sospechosos de chikungunya en recién nacidos y lactantes, 11 pacientes con diagnóstico confirmado presentaron manifestaciones mucocutáneas atípicas. Seis de los 11 casos confirmados eran niños menores de cinco meses de edad. Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, eritema, irritabilidad y diarrea. Tres de los pacientes estaban infectados con dengue y chikungunya. Las úlceras se presentaron en cuero cabelludo, abdomen, región genital y perianal. En la búsqueda activa comunitaria se encontraron altas tasas de ataque de la enfermedad.

**Conclusiones.** Se presenta un informe de las manifestaciones mucocutáneas en recién nacidos y lactantes diagnosticados con fiebre por el virus del chikungunya en Colombia. El rápido desarrollo de las úlceras se debe, probablemente, a la reacción inmunitaria al virus. Es necesario priorizar la atención de las mujeres embarazadas que presenten síntomas una semana antes del parto y hacerle seguimiento a los recién nacidos, para hacer el diagnóstico temprano del chikungunya y evitar complicaciones.

**Palabras clave:** virus chikungunya/epidemiología, brotes de enfermedades, recién nacido, úlcera cutánea, manifestaciones cutáneas.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2760>

### Atypical mucocutaneous manifestations in neonates and infants with chikungunya fever in the municipalities of Cúcuta, Los Patios and Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014

**Introduction:** Atypical clinical manifestations have been observed in newborns and infants suffering from fever caused by the chikungunya virus.

**Objective:** To describe the cases of fever caused by the chikungunya virus in newborns and infants with atypical mucocutaneous lesions.

**Materials and methods:** We reviewed the clinical records, as well as lab tests and histopathological results, of newborns and infants diagnosed with Chikungunya virus and atypical mucocutaneous lesions in three regional hospitals.

**Results:** Out of 18 suspected cases of chikungunya virus in newborns and infants, 11 were positive and presented atypical mucocutaneous manifestations. Six of the eleven confirmed cases corresponded to children under five months of age. The most common symptoms were fever, skin rash, irritability, and

---

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el trabajo de campo, la recolección de la información y la escritura del manuscrito.

diarrhea. Three of the patients were infected with both dengue and chikungunya viruses. The ulcers occurred in the scalp, abdomen, genital and perianal region.

**Conclusions:** We report mucocutaneous manifestations in newborns and infants diagnosed with fever caused by the chikungunya virus in Colombia. The rapid development of ulcers is most likely due to the immune response to the virus. Special attention should be given to pregnant women presenting symptoms of chikungunya virus infection prior to delivery, and their offspring should be followed-up in order to monitor possible complications.

**Key words:** Chikungunya virus/epidemiology; disease outbreaks; infant, newborn; skin ulcer; skin manifestations.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2760>

Los primeros brotes de chikungunya se presentaron en los años 50 del siglo pasado en Tanzania, Uganda y Zimbabue (África) y, posteriormente, hubo casos en Bangkok (Asia), en 1958. En el 2005, se presentaron grandes epidemias en África y en las islas del océano Índico, las cuales afectaron a más de un millón de personas (1). Los primeros casos autóctonos en una zona no tropical se registraron en Italia en el 2007 (2), y en algunos estudios en este país y en la isla Reunión se reportó un alto porcentaje de casos asintomáticos con serología positiva (3,4).

A partir de diciembre del 2013, se presentó una gran epidemia de fiebre por el virus del chikungunya en la región de las Américas, la cual se ha convertido en un grave problema de salud pública y en un reto para los sistemas de vigilancia y los servicios de salud en varios países.

El virus del chikungunya es un arbovirus del género *Alphavirus*, familia *Togaviridae*, transmitido por mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. Es originario de África donde se presenta la transmisión a primates por mosquitos *Aedes* selváticos del subgénero *A. stegomyia* y *A. diceromyia* en un ciclo que dura tres años (5).

Su periodo de incubación es de uno a 12 días, se caracteriza por una alta carga viral, y produce linfopenia pronunciada y trombocitopenia moderada (6). Las manifestaciones de la fiebre del chikungunya se clasifican en típicas y atípicas. Las típicas se caracterizan por fiebre de inicio súbito, dolor en las articulaciones, mialgias y erupción cutánea; en

algunos pacientes se observan adenomegalias cervicales, náuseas, vómitos, edema facial, inflamación de la vulva o el escroto y manifestaciones como vesículas y pigmentaciones en la piel, principalmente en extremidades, tronco y cara (7-9). Las manifestaciones atípicas pueden ser efecto directo del virus y pueden afectar los sistemas neurológico, ocular, cardiovascular y renal. Los efectos en la piel incluyen hiperpigmentación, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema, úlceras intertriginosas y dermatosis ampollosa (6,8).

En India y en la isla Reunión, se han documentado manifestaciones atípicas de la infección con el virus, como meningoencefalitis, hepatitis aguda, aftas, úlceras cutáneas y erupciones ampollas (10-12). En India, se clasificaron las manifestaciones mucocutáneas de la fiebre del chikungunya en seis categorías: erupción cutánea, aftas ulcerosas, cambios de pigmentación en la cara, descamación en la piel, exacerbación de las dermatosis existentes y, por último, una miscelánea de síntomas que incluye urticaria, úlceras cutáneas necróticas no intertriginosas, inflamación escrotal, edema y erupciones ampollas (11), los cuales pueden deberse a la mutación del virus, a la reacción inmunitaria o la toxicidad de algunos medicamentos, y afectan con mayor frecuencia a los niños y los lactantes. Según un estudio, en la isla Reunión se presentaron casos de infección neonatal, de meningoencefalitis y de trastornos graves de la piel (12). En otro estudio se reportaron lesiones cutáneas ampollas en menores de tres meses de edad (13).

Los primeros casos de transmisión autóctona de la fiebre del chikungunya en América ocurrieron en la isla San Martín en diciembre de 2013 (14) y afectaron a más de 300 personas. Hasta la semana 51 de 2014, se reportaron en este continente más de 1'046.569 casos sospechosos y 22.284 casos confirmados (15), en tanto que 45 países ya habían notificado casos de transmisión autóctona

Correspondencia:

Claudia Marcela Muñoz, Grupo de Epidemiología Aplicada, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 220 7700, extensiones 1382 y 1486

[cmunoz@ins.gov.co](mailto:cmunoz@ins.gov.co)

Recibido: 20/03/15; aceptado: 20/03/16



en diciembre de 2014. Esta rápida diseminación del virus presagia su llegada a otras áreas de la región en corto tiempo, ya que la población no es inmune y la presencia del vector es un factor clave para la continua transmisión del virus.

Hasta la semana epidemiológica 51 de 2014, se habían notificado en Colombia 87.477 casos: 85.439 de ellos confirmados por clínica, 760 sospechosos y 1.274 confirmados por laboratorio (16). Los lugares que presentaron el mayor número de casos fueron Norte de Santander, Sucre, Bolívar y Cartagena, que corresponden a 72 % de los casos notificados en el país. Según el Instituto Nacional de Salud, las condiciones que favorecen la rápida difusión del virus son la presencia del vector *A. aegypti* en el domicilio y la vulnerabilidad de las personas (17).

Por otra parte, el Centro Nacional de Enlace informó al Instituto Nacional de Salud la muerte de dos recién nacidos, probablemente asociada a la fiebre del chikungunya, en los municipios de Los Patios y Cúcuta. La Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud decidió apoyar la investigación de campo y documentar los casos presentados. Posteriormente, en una reunión del Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander con la Secretaría de Salud Municipal de Cúcuta, se verificó la información de los casos, se aclaró que solo se presentó una muerte asociada al virus del chikungunya y se detectaron 17 casos más en recién nacidos y lactantes.

El objetivo de este estudio fue describir los casos de fiebre causada por el virus del chikungunya en recién nacidos y lactantes con lesiones mucocutáneas atípicas, con el fin de orientar las acciones de salud pública pertinentes en la población en riesgo.

### **Materiales y métodos**

El estudio se llevó a cabo en tres hospitales regionales de tercer nivel de complejidad, ubicados en Cúcuta. Se revisaron los casos de recién nacidos y lactantes hasta diciembre de 2014 con diagnóstico del virus del chikungunya y lesiones mucocutáneas atípicas, los cuales procedían de los municipios de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario.

Se establecieron las siguientes definiciones de caso.

*Caso sospechoso:* recién nacido o lactante procedente de los municipios de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario que presentara fiebre, erupción, irritación y lesiones mucocutáneas.

*Caso confirmado por laboratorio:* caso sospechoso con resultado positivo en las pruebas de laboratorio específicas para chikungunya (PCR-RT e IgM).

*Caso confirmado por clínica:* caso sospechoso sin pruebas de laboratorio, que reuniera los criterios clínicos y epidemiológicos en pacientes procedentes de los municipios en donde hubiera un brote (18).

El diagnóstico de la infección por chikungunya se confirmó mediante la detección del genoma viral en suero, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (PCR-RT) durante la fase aguda de la enfermedad, o mediante la detección de IgM anti-CHIKV. Estas pruebas se llevaron a cabo en el Grupo de Arbovirus del Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud. Para la detección de los anticuerpos IgM en el diagnóstico de chikungunya y dengue, se utilizó un sistema inmunoenzimático que permite la detección y la titulación de inmunoglobulinas totales para ambos virus.

Se analizaron las historias clínicas y las fichas epidemiológicas de cada paciente, para determinar las variables sociodemográficas, la sintomatología y los antecedentes de las madres, los resultados de laboratorio, el tratamiento farmacológico y el estado del paciente en el momento del egreso hospitalario. Se solicitaron las pruebas de laboratorio para chikungunya y dengue, y se revisaron los resultados de las biopsias de las lesiones, en las cuales se habían utilizado tinciones especiales, como el ácido peryódico de Schiff y la tinción de Ziehl-Neelsen.

La información se analizó utilizando números absolutos y porcentajes, y se calcularon las frecuencias simples y las medidas de tendencia central. Los datos se procesaron en Excel 2010.

### **Consideraciones éticas**

El estudio se clasificó como una investigación sin riesgo con base en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. La información se extrajo de las historias clínicas, y de los resultados de laboratorio y de patología. Se respetaron los principios de responsabilidad, proporcionalidad y confidencialidad de la información.

Los resultados de este estudio aportarán a la caracterización de los casos de chikungunya en el país y sus manifestaciones atípicas, como respaldo a las decisiones referentes a su vigilancia, diagnóstico y manejo.

## Resultados

### **Descripción de la zona de estudio**

Los municipios de Cúcuta, Villa del Rosario y Los Patios están ubicados en el departamento de Norte de Santander, zona nororiental del país, en límites con Venezuela, y hacen parte del área metropolitana de Cúcuta (figura 1). Más del 90 % de su población se encuentra en el área urbana, y las actividades económicas se relacionan con el comercio y el turismo.

La cobertura del servicio de acueducto en Villa del Rosario es de 74,6 % y, en Los Patios, de 75 %; en ambos municipios la calidad del agua es deficiente y su distribución es intermitente, pues se distribuye cada ocho a 15 días en algunos sectores (19-20). En Cúcuta, el servicio de acueducto en algunos sectores también es intermitente y el suministro se hace en tanques o cisternas. Estos problemas de abastecimiento de agua en los tres municipios obligan a la población a almacenarla en tanques, canecas y baldes, situación que propicia la reproducción del vector del chikungunya y del dengue en la región.



**Figura 1.** Ubicación de los municipios de Cúcuta, Villa del Rosario y Los Patios, Norte de Santander, Colombia

En la semana epidemiológica 50 de 2014, se reportaron al sistema de vigilancia 7.762 casos de chikungunya en los municipios de Cúcuta, Villa del Rosario y Los Patios (figura 2).

### **Descripción de los casos**

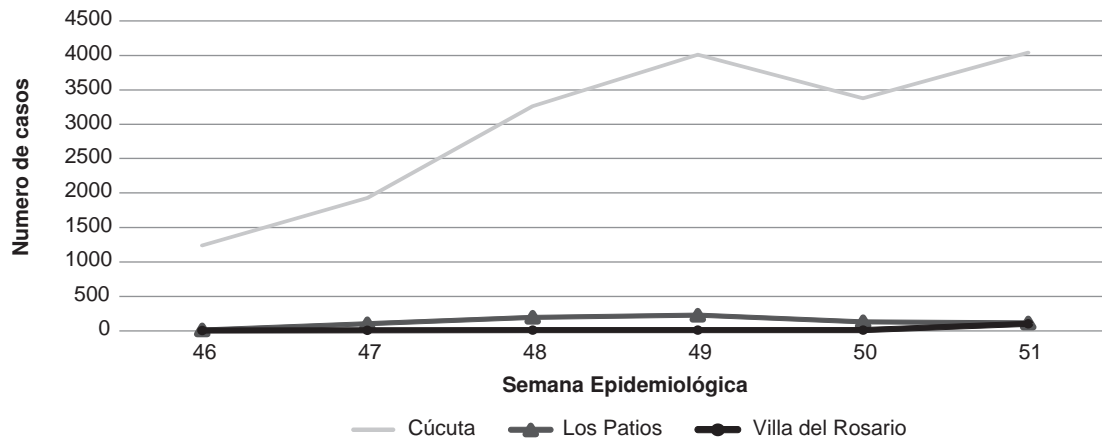
Se encontraron 18 neonatos y lactantes que consultaron por síntomas sugestivos de infección por el virus del chikungunya; 12 de ellos presentaban lesiones importantes de tipo vesicular en la piel, las cuales evolucionaron a úlceras. Se confirmaron 11 casos de fiebre del chikungunya con manifestaciones mucocutáneas atípicas (ocho por laboratorio y tres por clínica); un caso se descartó como dengue, y los otros seis casos se confirmaron por laboratorio, pero no presentaron lesiones atípicas en la piel.

En todos los pacientes analizados, los síntomas se iniciaron entre las semanas epidemiológicas 47 a 50. De los 11 casos confirmados, cinco procedían de Cúcuta, tres, de Los Patios, y tres, de Villa del Rosario. Los pacientes residían en cuatro barrios de Cúcuta, en dos de Los Patios y en dos de Villa del Rosario, y habían sido atendidos en 14 instituciones de salud de primer, segundo y tercer nivel.

La mediana de la edad fue de 56 días (promedio =60,9; rango: 5 a 133). Seis de los 11 casos confirmados correspondían a niños (razón de sexo: 1,2/1). Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre en todos, erupción cutánea en 10 e irritabilidad en 8. En algunos casos se presentó diarrea, malestar general e inapetencia. Los datos clínicos y de laboratorio se resumen en el cuadro 1.

De los 11 casos confirmados, cuatro eran menores de 15 días, cinco tenían entre uno y tres meses de edad, y dos, entre cuatro y cinco meses. Nueve de las madres asistieron a control prenatal; en ocho el parto fue por cesárea, y el peso y la talla de sus hijos estuvieron en rangos normales.

Las lesiones atípicas debidas al chikungunya se caracterizaron por ser de inicio súbito después de la fiebre, y aparecieron como una zona violácea con ampollas para luego evolucionar a lesiones ulcerosas con bordes definidos, edema, eritema con necrosis progresiva y, ocasionalmente, con secreciones (figuras 3 y 4). Las úlceras se presentaron en cuero cabelludo, boca, genitales, glúteos, pliegue poplíteo, zona perianal y abdomen, aunque 50 % de ellas se presentó en glúteos y genitales, y 22 % en la zona perianal (figura 5).



**Figura 2.** Número de casos de fiebre por el virus del chikungunya por semana epidemiológica (de la 46 a la 51) en Cúcuta, Villa del Rosario y Los Patios, Norte de Santander, Colombia, 2014  
Fuente: Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia

### Resultados de los exámenes de laboratorio

El promedio del recuento de leucocitos fue de  $9.500/\text{mm}^3$  (mediana=8.215; rango: 3.660 a 14.500). El recuento de neutrófilos fue de 52 % en promedio (mediana=51,8; rango: 11,2 a 90,9 %). En diez casos el promedio de plaquetas fue de  $231.400/\text{mm}^3$  (mediana=229.000; rango 106.000 a 386.000). En cinco casos se observó aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa, con un promedio de 157,5 u/L. En nueve casos el promedio de la proteína C reactiva fue de 128,2 mg/l, rango: 18,35 a 237 mg/L).

Los once casos con lesiones mucocutáneas se confirmaron como fiebre por el virus del chikungunya, ocho por laboratorio (cinco con PCR-RT y tres con IgM), y el resto, por clínica. En tres casos se detectaron simultáneamente anticuerpos IgM positivos para dengue y chikungunya; dada la edad de los menores, se concluyó que la infección por dengue era reciente, lo que sugería la infección simultánea. En uno de los casos se descartó por laboratorio el virus del chikungunya, pero tuvo resultado positivo para dengue, y la lesión apareció después de la aplicación de un medicamento en el glúteo derecho.

En cinco de los casos se detectaron *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Morganella morganii* en muestras de sangre, de orina y de las lesiones ulcerosas (cuadro 2). Dos de estos casos presentaron infección concomitante con dengue.

Se tomaron biopsias de las lesiones en cuatro casos (cuadro 3). Los resultados de histopatología evidenciaron necrosis de la epidermis y de la

dermis superficial, con vasculitis aguda, ampollas y ulceración. No se encontraron colonias bacterianas (figura 6).

### Tratamiento

Todos los pacientes estuvieron hospitalizados, dos de ellos en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento de las lesiones incluyó antibióticos de amplio espectro, antisépticos, regeneradores tisulares, limpieza de las heridas y, en algunos casos, desbridamiento por necrosis.

### Evolución

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes fueron: impétigo, impétigo ampolloso, dermatitis peribucal, ectima gangrenoso, fascitis necrosante, escara, piodermatitis, forúnculo, absceso cutáneo, celulitis e, incluso, sífilis neonatal y meningococemia. Un lactante de 15 días presentó lesiones costrosas en el cuero cabelludo detectadas al tercer día de la enfermedad y falleció al quinto día de hospitalización con diagnóstico de choque séptico, insuficiencia renal aguda y sepsis bacteriana del recién nacido. En el hemocultivo se detectó *P. aeruginosa* y la infección por el virus del chikungunya se confirmó mediante PCR-RT en suero. Los otros diez pacientes evolucionaron hacia la mejoría de las lesiones.

### Discusión

Los brotes por fiebre del virus del chikungunya se han presentado desde hace más de cuatro décadas en la India y en regiones de África y Asia. En el 2013, se inició la epidemia en América, la cual ha afectado a varios países en los cuales hay presencia del vector, aunque ha habido casos

**Cuadro 1.** Datos clínicos, demográficos y de laboratorio de los 12 casos estudiados en neonatos y lactantes, Norte de Santander, Colombia, diciembre de 2014

Caso	Sexo	Edad <sup>1</sup> (días)	Signos clínicos <sup>2</sup>	PCR-RT CHIK	IgM CHIK	IgM Dengue	Clasificación	Evolución final
1	M	15	Fiebre, erupción generalizada, diarrea, adinamia, irritabilidad	POS	ND	ND	Confirmado por laboratorio	Fallecido
2	F	5	Fiebre, erupción generalizada, llanto, irritabilidad	POS	NEG	ND	Confirmado por laboratorio	Vivo
3	F	150	Vómito, edema, rubor y calor local	NP	NEG	POS	Descartado	Vivo
4	M	56	Fiebre, irritabilidad, exantema, equimosis en el cuerpo, diarrea verdosa	NP	POS	POS	Confirmado por laboratorio	Vivo
5	M	90	Fiebre, erupción, malestar general, irritabilidad, inapetencia	NP	NEG	IND	Confirmado por clínica	Vivo
6	F	90	Fiebre, erupción, irritabilidad, vómito	NP	NEG	NEG	Confirmado por clínica	Vivo
7	M	49	Fiebre, brote, ampollas en el cuerpo, náuseas y diarrea con moco	NEG	POS	POS	Confirmado por laboratorio	Vivo
8	F	90	Fiebre, erupción cutánea generalizada, irritabilidad, diarrea líquida	POS	ND	NEG	Confirmado por laboratorio	Vivo
9	F	8	Fiebre, erupción, malestar general, irritabilidad	POS	NEG	ND	Confirmado por laboratorio	Vivo
10	M	14	Fiebre, erupción generalizada, vómito, diarrea, descamación generalizada de piel con vesículas	NEG	ND	ND	Confirmado por clínica	Vivo
11	F	133	Fiebre, erupción, irritabilidad, diarrea líquida	NP	POS	POS	Confirmado por laboratorio	Vivo
12	M	120	Fiebre, irritabilidad, inapetencia, exantema generalizado, petequias y costras en todo el cuerpo	POS	ND	NEG	Confirmado por laboratorio	Vivo

F: femenino; M: masculino

<sup>1</sup> Edad al inicio de los síntomas<sup>2</sup> En el momento de la consulta

ND: no disponible; NP: no procesado; NEG: negativo; IND: indeterminado; POS: positivo

Fuente: base de datos del estudio y Grupo de Arbovirus del Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud

**Figura 3.** Lesión ulcerosa en cuero cabelludo con bordes bien definidos en el paciente 2.

Fotografía: Camilo Tovar, Urgencias, Clínica Santa Ana

**Figura 4.** Lesiones múltiples que evolucionaron a úlceras en la zona genital y perianal en la paciente 11.

Fotografía: Claudia Pérez, Cirugía Plástica, Hospital Universitario Erasmo Meoz

importados propiciados por los viajes de negocios y de turismo en el continente. En Colombia, el primer brote se presentó en septiembre de 2014, en el municipio de Mahates, Bolívar, donde se reportaron 1.134 casos hasta la semana 53 de 2014 (21).



En el brote de la isla Reunión se presentaron 44 casos en neonatos, en 73 % de los cuales se presentaron manifestaciones cutáneas caracterizadas por erupción macular (52 %), y descamación, hiperpigmentación y dermatitis ampollosa (9 %) (22). Asimismo, se han documentado casos en menores de un año con eritema y ampollas en extremidades inferiores, glúteos y tronco (13). En la República Dominicana, se han documentado casos de transmisión neonatal, en 21 % de los cuales se presentaron manifestaciones atípicas; con respecto a las manifestaciones cutáneas, 45 % de los recién nacidos tuvo erupción, epidermólisis, descamación

y dermatitis ampollosa (Gómez V. Chikungunya en recién nacidos y niños: manifestaciones clínicas. Fases de la enfermedad: aguda, subaguda y crónica. Formas atípicas, severas y defunciones. Jornada de Capacitación sobre Chikunguña, Argentina, 2015).

En recién nacidos con chikungunya en India, se observaron manifestaciones cutáneas caracterizadas por cambios en la pigmentación, seguidos por la aparición de lesiones ampollas simétricas de inicio súbito en el perineo, el pecho, el abdomen y las extremidades superiores (23,24), y lesiones máculo-papulares (25). Es posible que este tipo de lesiones se presente en los recién nacidos y lactantes por la replicación viral en la epidermis, lo cual produce necrosis y alteración nuclear, así como una reacción inmunitaria que provoca infiltración de leucocitos (26). En 2006, en ese país, se reportó que 2,6 % de los pacientes examinados presentaba úlceras cutáneas necróticas no intertriginosas (11). Antes de este estudio, se encontró allí que 21,3 % de los pacientes con chikungunya presentaba aftas intertriginosas y úlceras, y en los lactantes se observaron erupciones ampollas (2,7 %) (27).

Con respecto a las úlceras en la zona genital, se ha encontrado que en pacientes adultos con chikungunya constituyen la segunda manifestación más común (26,4 %), específicamente, en el escroto y en la base del tallo del pene en los hombres, y en los labios mayores en las mujeres (27). En otro estudio, las úlceras genitales se presentaron en una cuarta parte de los pacientes examinados (26) semanas después del inicio de la fiebre; las úlceras se caracterizaban por ser redondas u ovaladas, con bordes socavados, tejido de granulación sano en el fondo, y eritema y engrosamiento en la piel circundante (28).

En el presente estudio, se presentaron 12 casos de lesiones que evolucionaron a úlceras, de los cuales se confirmaron 11 como fiebre de chikunguña



**Figura 5.** Lesiones múltiples que evolucionaron a úlceras en la zona perianal en el paciente 5.  
Fotografía: Claudia Pérez, Cirugía Plástica, Hospital Universitario Erasmo Meoz

**Cuadro 2.** Resultados de los cultivos de las lesiones de neonatos y lactantes con lesiones mucocutáneas, Norte de Santander, diciembre de 2014

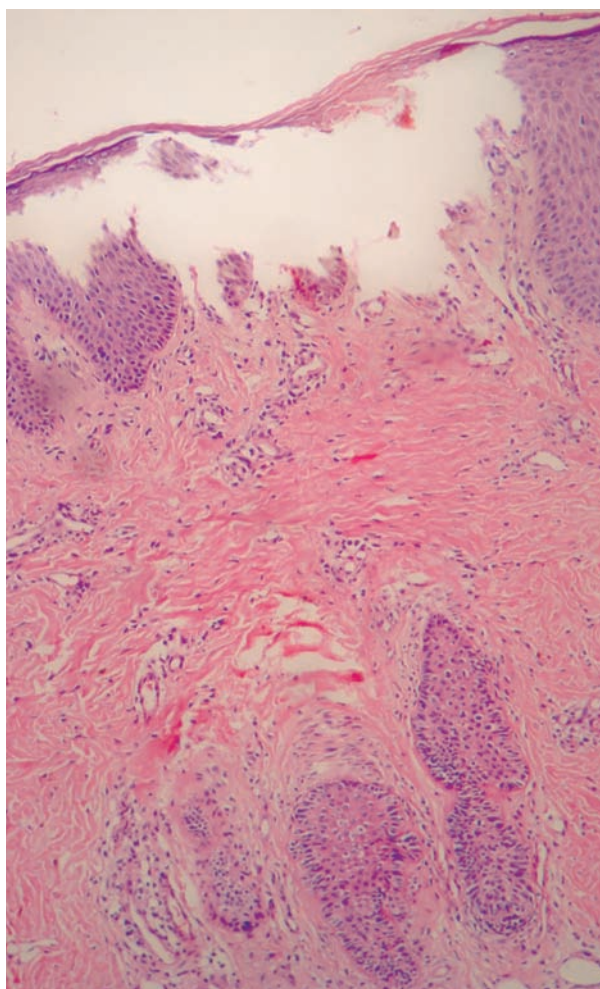
Caso	Muestra	Resultado	Clasificación del caso
1	Sangre	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmado por laboratorio
4	Miembro inferior derecho y región sacra	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmado por laboratorio
5	Región inguinal	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmado por clínica
	Orina	<i>Enterococcus faecalis</i>	
6	Vulva	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmado por clínica
11	Vagina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmado por laboratorio
	Región interglútea	<i>Morganella morganii</i>	

Fuente: historias clínicas, Hospital Universitario Erasmo Meoz

**Cuadro 3.** Resultados de las biopsias de las lesiones mucocutáneas en neonatos y lactantes, Norte de Santander, diciembre de 2014

Caso	Muestra	Diagnóstico patológico
4	Piel del miembro inferior derecho	1) Necrosis dermoepidérmica 2) Ulceración 3) Vasculitis
7	Piel del abdomen	1) Necrosis epidérmica 2) Úlcera central 3) Vasculitis aguda
8	Piel de la vulva y del glúteo	1) Necrosis dermoepidérmica 2) Vasculitis aguda
12	Piel de la región interglútea	1) Vasculitis aguda 2) Ampollas en la piel 3) Correlacionar con hallazgos clínicos

Fuente: Laboratorio de Patología, Hospital Universitario Erasmo Meoz



**Figura 6.** Biopsia de piel de una lesión ulcerada en la región interglútea. Se observó necrosis de la epidermis y dermis superficial con vasculitis aguda. Hematoxilina y eosina, 25X. Fuente: Laboratorio de Patología, Hospital Universitario Erasmo Meoz

con manifestaciones mucocutáneas atípicas, y en nueve se encontraron úlceras redondeadas u ovaladas en la zona perianal o genital y en los pliegues de las extremidades inferiores.

En todos los casos, las lesiones ulcerosas eran múltiples y aparecieron después de los episodios de fiebre, como se ha reportado en otros estudios, en los cuales se informó que comenzaron al cabo de tres o cuatro días de la aparición de la fiebre (29). Los pacientes no estaban inmunosuprimidos, sin embargo, se encontraron inmunoglobulinas por debajo de los valores normales en dos de los pacientes. En tres de ellos se encontraron anticuerpos IgM para la fiebre del chikungunya y en tres se confirmó la infección mediante PCR-RT. Se enviaron muestras de las lesiones para cultivo y en cinco pacientes se aisló *P. aeruginosa*, sin embargo, se descartó una infección asociada a la atención en salud, ya que no se cumplían los criterios de la definición de caso establecida para este evento.

Las manifestaciones mucocutáneas observadas en los pacientes de este estudio son las primeras que se reportan en Colombia debidas a la fiebre de chikungunya. Las úlceras evolucionaron rápidamente, probablemente por cambios genéticos en el virus y la reacción inmunitaria frente a su presencia. Dichas lesiones constituyen formas graves de la fiebre de chikungunya que afectan principalmente a recién nacidos y lactantes, y deben ser consideradas por el personal médico para el diagnóstico diferencial en niños pequeños.

Las úlceras se atribuyen a vasculitis desencadenadas por el virus (27) y se caracterizan por una o más lesiones. En los pacientes del presente estudio, evolucionaron de forma rápida a partir de una zona violácea con ampollas hasta convertirse en lesiones con bordes definidos, edema, eritema con necrosis progresiva y secreciones de color amarillo. Los pacientes recibieron un tratamiento conservador basado en los síntomas, con lo cual evolucionaron satisfactoriamente.

Mediante IgM se confirmaron tres casos de chikungunya y, también, se registraron resultados positivos para dengue, lo que podría indicar la presencia de infección concomitante. Las muestras de suero de estos tres pacientes se recolectaron entre los días 5 y 14 después del inicio de los síntomas. Aunque se sabe que cerca de 93 % de los pacientes con dengue desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6 y los 10 días del inicio de la enfermedad, y que en 99 % de los pacientes

se detectan anticuerpos IgM entre los días 10 y 20 de la infección (30), la posibilidad de una reacción cruzada con el virus del chikungunya no se evaluó porque no se hicieron estudios adicionales para confirmar la infección por el virus del dengue mediante PCR-RT, cultivo del virus o seroconversión de IgG en sueros pareados. En un caso se reportó un resultado positivo para dengue y se descartó chikungunya mediante IgM. En cuatro de los casos se mantuvo la hipótesis de la transmisión vertical de madre a hijo.

Debido a que *A. aegypti* está presente en la región, es necesario mantener las acciones de prevención y control locales para disminuir la circulación del vector, y adelantar actividades de comunicación del riesgo entre la población, ya que se encontraron suposiciones de tipo cultural sobre la enfermedad.

Asimismo, habría que priorizar la atención de las mujeres gestantes por ser una población en riesgo. Se sugiere que, en el momento del nacimiento de los hijos de madres con sospecha de chikungunya, se les haga seguimiento para descartar complicaciones. Se recomienda, igualmente, hacer los estudios pertinentes en estos lactantes para evaluar las secuelas, y estudios retrospectivos, para explorar otras variables clínicas y epidemiológicas que aporten al conocimiento de esta enfermedad en el país.

Los resultados del presente estudio permitieron confirmar que la fiebre del chikungunya causó manifestaciones atípicas mucocutáneas en recién nacidos y lactantes, probablemente relacionadas con su reacción inmunitaria frente al virus. Estos casos deben tener prioridad para el tratamiento y para evitar complicaciones.

### Agradecimientos

Al Grupo de Vigilancia en Salud Pública del Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander, a las secretarías de salud de los municipios de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, al Hospital Universitario Erasmo Meoz, especialmente a Héctor Francisco Flórez Santaella, a la Clínica Santa Ana, y al Grupo de Arbovirus del Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud por el procesamiento de las muestras.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto al estudio.

### Financiación

Este estudio fue financiado por la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, el Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander y la Secretaría de Salud de Cúcuta.

### Referencias

1. **Morrison T.** Reemergence of Chikungunya virus. *J Virol.* 2014;88:11644-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01432-14>
2. **Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al.** Infection with Chikungunya virus in Italy: An outbreak in a temperate region. *Lancet.* 2007;370:1840-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61779-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61779-6)
3. **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:e60. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050060>
4. **Moro M, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al.** Chikungunya virus in North-Eastern Italy: A seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:508-11. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0322>
5. **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;60:281-6.
6. **Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairède A, Gould EA, Roques P, et al.** Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013;99:345-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>
7. **Pialoux G, Gaüzère B, Jauréguiberry S, Strobel M.** Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:319-27. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70107-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70107-X)
8. **Organización Panamericana de Salud.** Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, D.C.: OMS; 2011. Fecha de consulta: 20 de enero de 2015. Disponible en: [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV\\_Spanish.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf).
9. **Pimentel R, Skewes-Ramm, Moya J.** Chikungunya en la República Dominicana: lecciones aprendidas en los primeros seis meses. *Rev Panam Salud Pública.* 2014;36:336-41.
10. **Pialoux G, Gaüzère B, Strobel M.** Infection à virus Chikungunya: revue générale par temps d'épidémie. *Med Mal Infect.* 2006;36:253-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.04.002>
11. **Ramesh M, Yashaswi R, Amith R, Nandakishore B, Sukumar D, Martis J, et al.** Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever: A study from an epidemic in coastal Karnataka. *Indian J Dermatol.* 2011;56:290-4. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.82483>
12. **Economopoulou A, Domínguez 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 Reunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137:534-41. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268808001167>
13. **Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L, Jaffar M, Rivière J, et al.** Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr.* 2010;169:67-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-0986-0>
  14. **Organización Mundial de la Salud.** Chikungunya. Fecha de consulta: 20 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>.
  15. **Organización Panamericana de la Salud.** Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014. Semana epidemiológica 51 de 2014. Fecha de consulta: 20 de enero de 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es).
  16. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín Epidemiológico Nacional, Semana Epidemiológica 51 de 2014. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014. Fecha de consulta: 20 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2014%20Boletn%20epidemiologico%20semana%2051.pdf>.
  17. **Martínez M, Gómez S.** Chikungunya en Colombia, el inicio de la transmisión autóctona, 2014. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2014;19:260-79. Fecha de consulta: 21 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/iqen/IQUEN/IQEN%20vol%2019%202014%20num%2018.pdf>.
  18. **Instituto Nacional de Salud.** Lineamientos de vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio en transmisión autóctona del virus chikungunya en Colombia. Fase II. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014. Fecha de consulta: 21 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Lineamientos%20de%20vigilancia%20chikungunya%202014.pdf>.
  19. **Alcaldía Municipal de Los Patios.** Plan de Desarrollo - Municipio de Los Patios, 2012-2015. Los Patios: Alcaldía; 2012. Fecha de consulta: 21 de enero de 2015. Disponible en: <http://cdim.esap.edu.co/BancoMedios/Documentos%20PDF/lospatiosnortedesantanderpd20122015.pdf>.
  20. **Alcaldía Municipal de Villa del Rosario.** Plan de Desarrollo - Municipio de Villa del Rosario, 2012-2015. Villa del Rosario: Alcaldía; 2012. Fecha de consulta: 21 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.villadelrosario-nortedesantander.gov.co/apc-aa-files/64356430383236653039663635623561/version-final-plan-desarr-documento-tecnico.pdf>
  21. **Instituto Nacional de Salud.** Grupo de Enfermedades Transmitidas por Vectores. Resumen, Chikunguña a semana 53. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014. Fecha de consulta: 21 de enero de 2015. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Forms/AllItems.aspx?Pageed=TRUE&p\\_SortBehavior=0&p\\_orden=&p\\_ID=89&PageFirstRow=61&&View={F354C77A-609B-4AE6-8D9D-7C203FE1526F}](http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Forms/AllItems.aspx?Pageed=TRUE&p_SortBehavior=0&p_orden=&p_ID=89&PageFirstRow=61&&View={F354C77A-609B-4AE6-8D9D-7C203FE1526F})
  22. **Institut de Veille Sanitaire.** Surveillance des formes émergentes hospitalières de chikungunya, la Réunion, avril 2005 - mars 2006. Rapport détaillé. Saint Maurice, France: INVS; 2007. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2015. Disponible en: [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/chik\\_surveillance\\_2007/chik\\_surveillance\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/chik_surveillance_2007/chik_surveillance_2007.pdf).
  23. **Valampampil J, Chirakkart S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan K.** Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr.* 2009;76:151-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-009-0045-x>
  24. **Riyaz N, Riyaz A, Rahima A, Latheef E, Anitha P, Aravindan K, et al.** Cutaneous manifestations of chikungunya during a recent epidemic in Calicut, north Kerala, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:671-6. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.72466>
  25. **Seetharam KA, Sridevi K, Vidyasagar P.** Cutaneous manifestations of Chikungunya fever. *Indian Pediatr.* 2012; 49:51-3.
  26. **Inamadar A, Palit A, Sampagavi W, Raghunath S, Deshmukh N.** Cutaneous manifestations of Chikungunya fever: Observations made during a recent outbreak in South India. *Int J Dermatol.* 2008;47:154-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03478.x>
  27. **Prashant S, Kumar A, Basheeruddin D, Chowdhary T, Madhu B.** Cutaneous manifestations in patients suspected of Chikungunya disease. *Indian J Dermatol.* 2009;54:128-31. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.53186>
  28. **Mishra K, Rajawat V.** Chikungunya-induced genital ulcers. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:383-4. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.42903>
  29. **Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A.** Atypical manifestations of Chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:89-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.07.031>
  30. **Faingezicht I, Ávila M.** Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con el dengue. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 1999;34:33-41.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Predicción de la epidemia del virus sincitial respiratorio en Bogotá, D.C., utilizando variables climatológicas

Gilberto González-Parra<sup>1,2</sup>, José F. Querales<sup>1</sup>, Diego Aranda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Matemática Multidisciplinar, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones en Matemática Aplicada, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

<sup>3</sup> Grupo Signos, Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** El virus sincitial respiratorio es uno de los principales causantes de mortalidad de niños y adultos mayores en el mundo.

**Objetivo.** Predecir las semanas de inicio de los brotes de infección por el virus sincitial respiratorio en Bogotá entre 2005 y 2010, utilizando variables climatológicas como variables de predicción.

**Materiales y métodos.** Se establecieron las fechas de inicio de los brotes en niños menores de cinco años ocurridas entre 2005 y 2010, en Bogotá D.C., Colombia. Se seleccionaron las variables climatológicas utilizando una matriz de correlación y, posteriormente, se construyeron 1.020 modelos resultado de la combinación de las distintas variables climatológicas y las semanas de antelación al inicio del brote. Se seleccionaron los modelos utilizando los datos correspondientes a periodos de seis (2005-2010), cuatro (2005-2008) y dos años (2009-2010). Se determinaron los mejores modelos y las variables climatológicas más relevantes, utilizando clasificadores bayesianos ingenuos y curvas características de operación del receptor (*Receiver Operating Characteristic*, ROC).

**Resultados.** Los mejores resultados se obtuvieron con los modelos que utilizaron el periodo de dos años (2009-2010) y la semana 0, con 52 y 60 % de aciertos, respectivamente. La humedad mínima fue la variable que más apareció en los mejores modelos (62 %). Los clasificadores bayesianos ingenuos permitieron establecer cuáles eran los mejores modelos para predecir la semana de inicio del brote.

**Conclusiones.** Los resultados sugieren que los modelos en que se utilizaron la humedad mínima, la velocidad del viento y la temperatura mínima serían los modelos de predicción más eficaces.

**Palabras clave:** teorema de Bayes, virus sincitiales respiratorios, predicción, climatología, epidemias.  
doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2763>

### Prediction of the respiratory syncytial virus epidemic using climate variables in Bogotá, D.C.

**Introduction:** The respiratory syncytial virus is one of the most common causes of mortality in children and older adults in the world.

**Objective:** To predict the initial week of outbreaks and to establish the most relevant climate variables using naive Bayes classifiers and receiver operating characteristic curves (ROC).

**Materials and methods:** The initial dates of the outbreaks in children less than five years old for the period 2005-2010 were obtained for Bogotá, Colombia. We selected the climatological variables using a correlation matrix and we constructed 1,020 models using different climatological variables and data from different weeks previous to the initial outbreak. In addition, we selected models using a six-year period (2005-2010), a four-year period (2005-2008), and a two-year period (2009-2010). We obtained the best predictive models and the most relevant climatological variables to predict the outbreak using naive Bayes classifiers and ROC curves.

**Results:** The best models were those using a two-year period (2009-2010) and week 0, with 52% and 60% of effectiveness, respectively. Humidity was the most frequent variable in the best models (62%).

**Conclusions:** We used naive Bayes classifiers to establish the best models to predict correctly the initial week of the outbreak. Our results suggest that the best models used humidity, wind speed and minimum temperature in outbreaks prediction.

**Key words:** Bayes theorem, respiratory syncytial viruses, forecasting, climatology, epidemics.  
doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2763>

#### Contribución de los autores:

Gilberto González-Parra: diseño del estudio y dirección de la investigación

José F. Querales: depuración de los datos, cálculos de las curvas ROC y de probabilidades

Diego Aranda: diseño del trabajo, recolección de datos

Todos los autores participaron en el análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

El virus sincitial respiratorio (RSV) fue aislado por primera vez en 1956 por Morris, *et al.*, en un grupo de chimpancés que padecían coriza, por lo que los autores lo denominaron agente de la coriza en chimpancés. Al año siguiente, Chanock y su equipo aislaron el mismo agente en dos niños, uno con diagnóstico de neumonía y el otro con laringitis estridente (espasmo laríngeo o *croup*); desde ese momento, se lo denominó con el nombre actual, en razón de su efecto citopático característico (1).

Actualmente, una de las principales causas de mortalidad de niños y adultos mayores en el mundo, especialmente en países en desarrollo, son las infecciones agudas de las vías aéreas inferiores, las cuales provocan, aproximadamente, un tercio de todas las muertes estimadas en niños, menores de cinco años (1-3).

Se han propuesto diferentes modelos matemáticos epidemiológicos para el análisis de diversas enfermedades, entre ellas, la infección por el virus sincitial respiratorio (4-8). También, se han utilizado modelos basados en ecuaciones diferenciales para explicar la dinámica del RSV en la población (4,5,7). En uno de los estudios se hizo una descripción retrospectiva del virus de la influenza A (H1N1) a nivel poblacional y se concluyó que durante el 2009 hubo un aumento significativo de casos, especialmente en los meses de agosto y septiembre (6). En otro trabajo, se desarrolló un modelo basado en redes o grafos para describir la evolución del número de casos de personas infectadas con el virus A (H1N1) (8).

En Bogotá se han reportado muestras positivas para RSV de los tipos A y B, y en algunos casos, se registró la infección simultánea con los dos tipos (9). Por otra parte, en 2009, en los informes de vigilancia centinela se registró la presencia del virus sincitial respiratorio desde las primeras semanas epidemiológicas del año. A partir de la semana 10, su proporción aumentó hasta alcanzar 60 % de las muestras con resultado positivo, porcentaje que disminuyó ligeramente hacia la semana 22, lo cual coincidió con lo registrado en años anteriores (6).

#### Correspondencia:

Gilberto González-Parra, Grupo de Matemática Multidisciplinar, Facultad de Ingeniería, Núcleo Universitario "Pedro Rincón Gutiérrez", La Hechicera, edificio C, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela  
Teléfono: (001-817) 403 9588  
gcarlos@ula.ve

Recibido: 23/04/15; aceptado: 29/03/16

La epidemiología ambiental es parte de un nuevo paradigma basado en un enfoque sistémico y multidisciplinario para el estudio de parámetros ambientales en regiones de transmisión de enfermedades. Constituye una innovadora línea de trabajo que permite la caracterización a gran escala de factores que condicionan la reproducción, el desarrollo y el mantenimiento de un virus, mediante el análisis de los datos revelados por los satélites y otros equipos. El principal objetivo de este trabajo fue predecir el inicio de un brote epidémico del virus sincitial respiratorio, utilizando variables climatológicas.

Los clasificadores bayesianos se han utilizado en diversos campos, como la inteligencia artificial y el diagnóstico médico (Larrañaga P. Learning bayesian networks from data. Some applications in biomedicine. IDAMAP 2002: Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology. Lyon, July 23<sup>rd</sup>, 2002). Dada la gran cantidad de datos meteorológicos disponibles actualmente, y la correlación entre estos y las epidemias respiratorias, se propuso la construcción de modelos con clasificadores bayesianos ingenuos para predecir el inicio de los brotes de infección por RSV en Bogotá. En un trabajo similar con datos del condado de Salt Lake City en Utah, Estados Unidos (10), se encontró que la temperatura y la velocidad del viento eran los mejores predictores y se logró pronosticar la epidemia hasta con tres semanas de antelación.

#### Materiales y métodos

Los clasificadores bayesianos ingenuos son un tipo de grafos o redes que han sido de gran ayuda para resolver problemas en el área de la medicina. Una red bayesiana es un grafo acíclico dirigido, en el cual cada nodo representa una variable y, cada arco, una dependencia probabilística. La variable a la que apunta el arco es dependiente (en términos de causa y efecto) de la que está en su origen. En cada variable se especifica la probabilidad condicional con respecto a las variables padre, en caso de haberlas. Una red bayesiana tiene, al menos, una raíz (nodo sin variable padre) y un nodo terminal (nodo sin 'hijos'). En una red bayesiana cualquiera, el cálculo de la probabilidad conjunta de las  $n$  variables se puede representar como:

$$P(X_1, X_2, \dots, X_n) = \prod_{i=1}^n P(X_i | X_{j(i)}),$$

donde  $\{X_{1(i)}, X_{2(i)}, \dots, X_{m(i)}\}$  es el conjunto de variables padre de las  $X_i$ .

La red bayesiana puede construirse valiéndose exclusivamente del conocimiento experto; sin embargo, se han publicado diversos métodos para el aprendizaje con base en un conjunto de datos (Larrañaga P. Learning bayesian networks from data. Some applications in biomedicine. IDAMAP 2002: Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology. Lyon, July 23<sup>rd</sup>, 2002). En investigaciones recientes, se han propuesto métodos que combinan ambos enfoques (Steck H, Tresp V. Bayesian belief networks for data mining. Proceedings, Second Workshop on Data Mining und Data Warehousing als Grundlage Moderner Entscheidungsunterstuezender Systeme, DWDW99, Sammelband, Universität Magdeburg, September, 1999). En este estudio, la red bayesiana se construyó con los valores de las variables climatológicas y los datos sobre la aparición del brote epidémico de la infección por el RSV.

El clasificador bayesiano ingenuo (11) es un modelo de clasificación construido bajo la premisa de que todas las variables predictoras son condicionalmente independientes dada la variable de clase (C). Sin embargo, cuando se trata de problemas reales, muchas veces esta suposición no se cumple. En algunas ocasiones, no obstante, el paradigma bayesiano ingenuo ha demostrado un buen funcionamiento (12,13). El clasificador bayesiano ingenuo aplica el teorema de Bayes con el fin de predecir para cada instancia  $x$  la clase  $c \in C$ , con la máxima probabilidad *a posteriori*. En este caso particular, se utilizó la librería e1071 desarrollada por el *R Development Core Team*, la cual contiene la función bayesiana ingenua con la que se calcula el clasificador bayesiano ingenuo.

Otra herramienta utilizada en este trabajo fue la curva característica de funcionamiento del receptor (*Receiver Operating Characteristic*, ROC), la cual permite visualizar, organizar y seleccionar clasificadores o marcadores con base en su capacidad de discriminación en todo el rango de puntos de corte. Para evaluar la habilidad discriminatoria de un marcador, es común resumir la información de la curva ROC en un único valor global o índice (14). En este trabajo se usaron solo dos clases: cada objeto, sujeto o caso fue etiquetado con uno de los elementos del conjunto positivo (S) o negativo (N), prediciendo la clase a la que pertenecía el caso.

La aplicación de un marcador en situaciones como la descrita produce cuatro posibles resultados:

1) si el caso es positivo y se clasifica como positivo, se cuenta como un verdadero positivo;

2) si el caso es positivo y se clasifica como negativo, se cuenta como un falso negativo;

3) si el caso es negativo y se clasifica como negativo, se cuenta como un verdadero negativo, y

4) si el caso es negativo y se clasifica como positivo, se cuenta como un falso positivo.

Dado el marcador y el conjunto de sujetos, se pudo construir una matriz de confusión o tabla de contingencia 2 x 2 para representar la disposición de dicho conjunto (cuadro 1). Los números a lo largo de la diagonal principal de la matriz de confusión en el cuadro 1 representan las clasificaciones correctas y, los que están a lo largo de la diagonal secundaria, los errores (la confusión) entre las clases. Esta matriz fue el soporte para varios indicadores comúnmente utilizados en sistemas de diagnóstico (14), de la siguiente manera:

- fracción de verdaderos positivos (TPF), denominada también tasa de aciertos;

- fracción de falsos positivos (FPF), denominada también tasa de falsa alarma,

$$FPF = \frac{\text{Negativos clasificados incorrectamente (falsos positivos)}}{\text{Total de negativos}}$$

- precisión

$$\text{Precisión} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}}$$

- exactitud

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Positivos} + \text{negativos}}$$

Las curvas ROC son gráficos bidimensionales en los que la fracción de verdaderos positivos (TPF) es representada en el eje Y y, la fracción de falsos positivos (FPF), en el eje X, y muestran las compensaciones relativas entre los beneficios (verdaderos positivos) y los costos (falsos positivos).

### Datos climatológicos

Los datos meteorológicos de Bogotá entre 2005 y 2010 provenían de la estación meteorológica del Aeropuerto El Dorado, y se obtuvieron en el sitio de

Cuadro 1. Matriz de confusión

Clases hipotéticas	Clases verdaderas	
	P	N
Sí	Verdaderos positivos	Falsos positivos
No	Falsos negativos	Verdaderos negativos

internet de la *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA) de Estados Unidos (*National Climatic Data Center*- <http://cdo.ncdc.noaa.gov/CDO/CDO>).

### **Selección de las variables climatológicas**

El clasificador bayesiano ingenuo se utilizó en este trabajo para seleccionar las variables climatológicas que mejor predecían la semana de inicio del brote de la infección por RSV. Para seleccionar las variables climatológicas se revisaron varios trabajos de otros autores, en los cuales se tomaron en cuenta diversas variables climatológicas (15-17). Se seleccionaron las investigaciones que reportaban un efecto positivo o negativo en la relación entre la actividad del RSV y las condiciones meteorológicas.

En varias publicaciones se observó que las variables meteorológicas con mejor correlación con el SRV fueron la humedad, el punto de rocío, la temperatura, la sensación térmica, la velocidad del viento, la presión atmosférica, la precipitación y la exposición a la luz ultravioleta. En este trabajo, se descartó esta última como variable potencial porque no se encontraron suficientes datos para validar su inclusión en el modelo de predicción. Se descartó el punto de rocío y de sensación térmica, debido a que estas variables podían derivarse de otras ya incluidas en el modelo (temperatura y humedad, y velocidad del viento y temperatura, respectivamente). Las variables consideradas en los modelos del presente trabajo fueron las siguientes: la humedad, de la cual se tomaron dos valores, la relativa mínima y la máxima; la temperatura, de la cual se hicieron tres mediciones, la media diaria, la mínima diaria y la máxima diaria; la presión atmosférica; la velocidad del viento, y la precipitación. Por último, es importante mencionar que cada una de estas ocho variables se representó mediante una única medición diaria.

### **Clasificador bayesiano ingenuo basado en las variables climatológicas**

Para analizar la efectividad de los clasificadores bayesianos ingenuos, se disponía de los datos climatológicos y sobre el RSV en Bogotá, correspondientes a seis años (2005 a 2010). Se hicieron tres estudios por separado con los datos de dos años (2009 y 2010), de cuatro años (2005 a 2008) y de seis años (2005 a 2010), para determinar qué modelos arrojaban la mejor predicción del brote de la infección por SRV, usando la ROC (18). La cantidad de posibles modelos basados en los

clasificadores bayesianos ingenuos se calculó tomando todas las combinaciones posibles de las ocho variables climatológicas seleccionadas, independientemente de su orden, por lo cual se generaron 255 clasificadores.

La efectividad de esos 255 clasificadores se calculó usando el programa estadístico del *R Development CoreTeam* en su versión 2.15.0 y el paquete *e1701* (19).

Los clasificadores bayesianos ingenuos se formaron con los valores de las variables meteorológicas registrados por días. El conjunto de datos meteorológicos se tomó en forma regresiva a partir del domingo siguiente al inicio del brote de la infección por RSV. Como se puede observar en la figura 1 A, para el modelo de la semana 0, o de inicio del brote, se tomaron los datos correspondientes a seis semanas (42 días antes del domingo siguiente a la semana de inicio del brote), como los datos de entrada.

Para establecer dichas semanas, se siguieron los siguientes pasos: se usaron cuatro semanas (28 días antes del domingo de inicio del brote) para la clase S, es decir, la semana del brote, se usaron tres semanas (21 días, de los cuales los primeros 14 fueron los últimos utilizados en la clase S y los otros siete, los de la semana anterior) para la clase N, y por último, se utilizaron tres semanas (21 días, de los cuales los primeros 14 fueron los mismos empleados en la clase N y, los últimos siete, los de la semana anterior) para la clase N, es decir, 28 valores para la clase S y 42 para la clase N.

Los clasificadores (modelos) se construyeron independientemente para predecir el inicio del brote en la misma semana (semana 0), una semana antes del brote (semana 1), la segunda semana previa a este (semana 2) y la tercera semana previa (semana 3).

Para la construcción de los otros modelos de las semanas 1, 2 y 3, se procedió de forma análoga a la del modelo de la semana 0, pero tomando en cuenta los datos de entrada de la semana del brote, es decir, una semana antes del inicio del brote para la semana 1 (figura 1 B), dos semanas antes de la semana del brote para la semana 2 (figura 1 C) y, por último, tres semanas antes del inicio del brote para la semana 3 (figura 1 D). Los valores para cada una de las variables climatológicas en las distintas temporadas consideradas fueron los siguientes: para los modelos que utilizaron los datos de seis años se emplearon 168 valores (6



A. Datos de entrada (días de la semana)									
F-8	F-7	F-6	F-5	F-4	F-3	F-2	F-1	Brote semana (0)	Datos de salida
					Semanas del brote				S
			Semanas antes del brote						N
		Dos semanas antes del brote							N

B. Datos de entrada (días de la semana)									
F-8	F-7	F-6	F-5	F-4	F-3	F-2	Brote semana (1)	Semana (0)	Datos de salida
					Semanas del brote				S
			Semanas antes del brote						N
		Dos semanas antes del brote							N

C. Datos de entrada (días de la semana)									
F-8	F-7	F-6	F-5	F-4	F-3	Brote semana (2)	Semana (1)	Semana (0)	Datos de salida
			Semanas del brote						S
		Semanas antes del brote							N
	Dos semanas antes del brote								N

D. Datos de entrada (días de la semana)										
F-8	F-7	F-6	F-5	F-4	Brote semana (3)	Semana (2)	Semana (1)	Semana (0)	Datos de salida	
		Semanas del brote								S
	Semanas antes del brote									N
Dos semanas antes del brote										N

**Figura 1.** Representación visual de la ubicación de los datos de entrada en el clasificador bayesiano ingenuo en relación con las semanas consideradas. **A.** Semana 0. **B.** Semana 1. **C.** Semana 2. **D.** Semana 3. S: sí ocurrió el brote. N: no ocurrió el brote

años x 7 días x 4 semanas) para la clase S, y 252 (6 años x 7 días x 6 semanas) para la clase N por cada semana de antelación. En los modelos en los cuales se utilizaron los datos de cuatro años, fueron 112 valores (4 años x 7 días x 4 semanas) para la clase S y 168 (4 años x 7 días x 4 semanas) para la clase N por cada semana de antelación; y para el modelo en el que se utilizaron los datos de dos años fueron 56 valores (2 años x 7 días x 4 semanas) para la clase S y 84 (2 años x 7 días x 4 semanas) para la clase N por cada semana de antelación.

Se indujo un único clasificador bayesiano ingenuo para cada posible combinación (255 modelos) de las variables climatológicas en cada temporada de dos, cuatro y seis años, y para los modelos de 0, 1, 2 y 3 semanas antes del inicio del brote, se generaron 3.060 clasificadores. Los resultados de los rendimientos de cada uno de los 3.060 modelos incluyeron los valores de la sensibilidad y la especificidad, para los periodos de dos, cuatro y seis años.

### **Determinación de la semana del brote**

Era necesario, en primer lugar, determinar un estándar de referencia para la fecha de inicio del brote, con el fin de analizar los modelos de cada año, para lo cual se necesitaban las gráficas de los casos de infección por semanas epidemiológicas en cada año.

Los datos de la infección por RSV en Bogotá se tomaron de los registros de vigilancia centinela de la circulación de virus respiratorios a cargo de las instituciones seleccionadas de común acuerdo por la Secretaría Distrital de Salud y el Instituto Nacional de Salud de Colombia para la vigilancia de las enfermedades respiratorias. En el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Bogotá, se diagnostican las infecciones por los principales virus respiratorios (influenza A, influenza B, sincitial respiratorio, adenovirus y parainfluenza 1, 2 y 3) mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Con base en dichos resultados se determinan, principalmente, el número de casos

y el porcentaje de resultados positivos del RSV por semana epidemiológica en niños menores de cinco años, así como el porcentaje de RSV entre los virus respiratorios detectados por semana epidemiológica en la vigilancia centinela.

En la figura 2 se presentan los casos de infección por RSV en niños menores de cinco años de edad en Bogotá, datos que sirvieron para estimar las siguientes semanas de inicio del brote en cada año: semana 13 de 2005, semana 12 de 2006, semana 14 de 2007, semana 13 de 2008, semana 13 de 2009 y semana 12 de 2010.

Es importante mencionar que los datos históricos que se presentan en la figura 2 demostraron una cierta coherencia en cuanto a la aparición del brote. Sin embargo, en el futuro podría no ser así debido a los cambios climáticos, como ha sucedido con la aparición de enfermedades en nuevas regiones del mundo.

A manera de resumen de la metodología utilizada en este trabajo, se elaboró un diagrama de proceso o de flujo para facilitar la comprensión del método (figura 3).

## Resultados

### Clasificación de los modelos

Para decidir cuáles modelos eran mejores para predecir el brote, se usó la gráfica de la fracción de falsos positivos (complemento de la especificidad) contra la de la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad). En la figura 4 se presentan los tipos de resultados o puntos, los cuales representan todos los valores obtenidos en relación con las fracciones de verdadero positivo y falso positivo.

En la curva ROC (17) se evidenció que la zona de aceptación correspondía a la región sobre la diagonal y, la de rechazo, a la ubicada por debajo de la diagonal. En el cuadro 2 se identifican los modelos aceptados y rechazados, y se observan las veces que aparece cada variable climática en los modelos.

En la última columna del cuadro 2 se presentan los modelos aceptados de la semana cero de cada estudio (6, 4 y 2 años), los cuales resultaron ser los más aceptados en comparación con los de otras semanas. Es importante mencionar que, entre los modelos que se ubicaron en la zona de aceptación

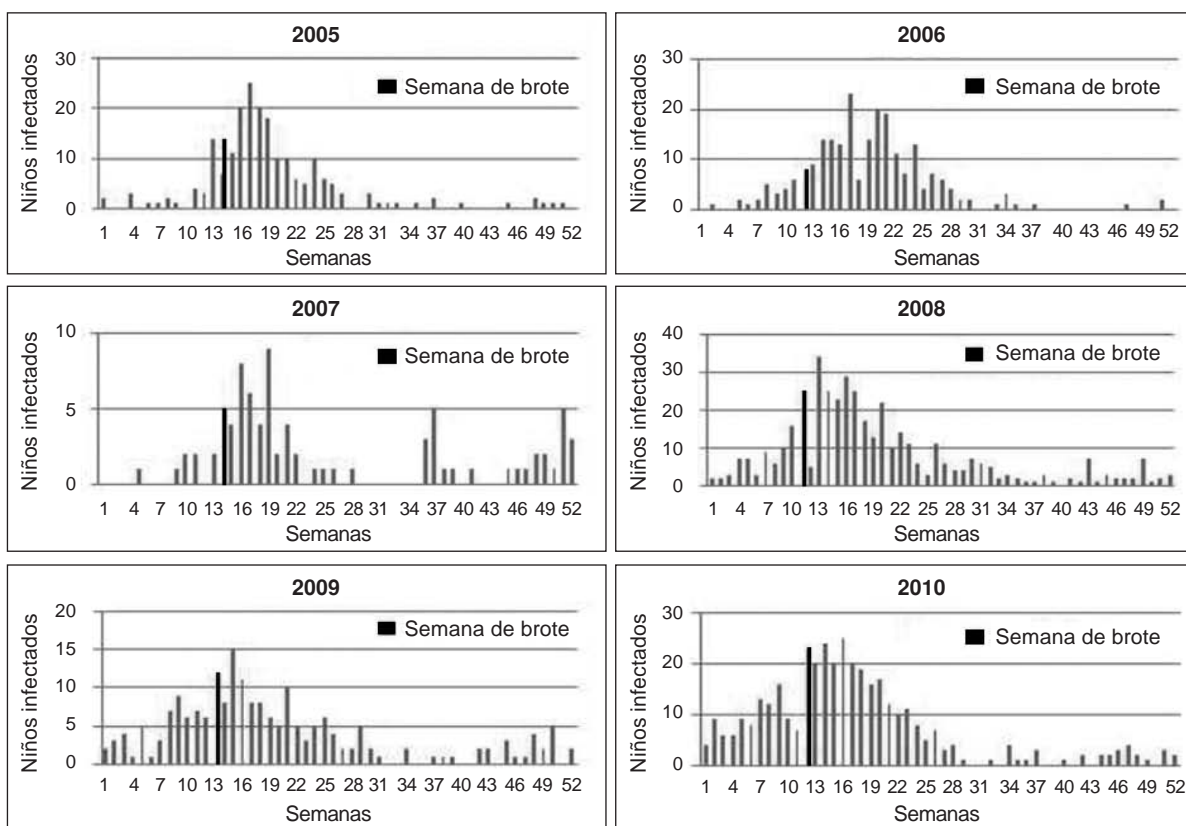
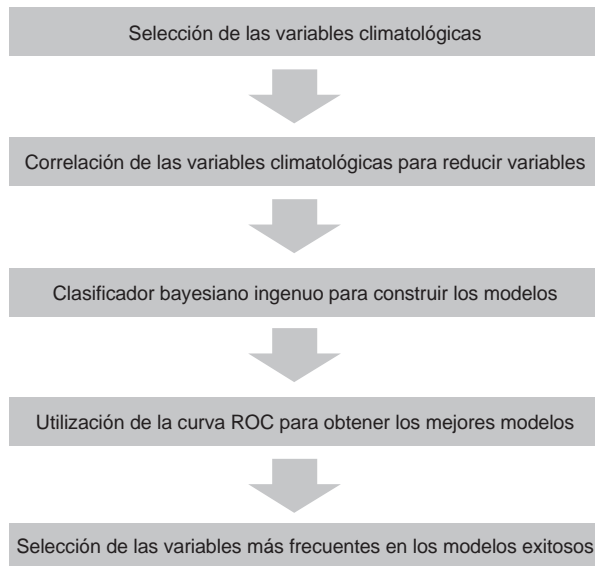


Figura 2. Gráficas utilizadas para analizar el comienzo de la semana del brote de la infección por el RSV



**Figura 3.** Diagrama del proceso de aplicación de la metodología utilizada

(sobre la diagonal de la curva ROC), para el análisis de resultados solo se utilizaron aquellos ubicados en el noreste de la gráfica de la fracción de falsos positivos contra la fracción de verdaderos positivos, es decir, el cuadro superior izquierdo de cada gráfica (9). De esta forma, se seleccionaron los modelos de mayor rendimiento para predecir el brote de la infección por RSV. Se asumió que los modelos de mejor rendimiento estaban en el área del cuadrado con los vértices (0,5, 0,5), (0,5,1), (0,0,5) y (0,1) (zona noreste).

### **Rendimiento individual de las variables climatológicas**

La importancia relativa de una variable meteorológica en los modelos de mejor desempeño, se definió como el porcentaje de aparición de la variable en dichos modelos (zona noreste). En el cuadro 3 se presentan los porcentajes para cada variable climatológica. En este trabajo se consideró que un modelo tenía buen desempeño si los resultados estaban por encima de 50 % de sensibilidad y especificidad.

Para los modelos que consideraban el periodo de 2005 a 2010, el porcentaje mínimo de sensibilidad fue de 50 % y, el de especificidad, de 53 %. De esta forma, la humedad mínima fue la variable que apareció con mayor frecuencia en los modelos de buen rendimiento en la predicción en la misma semana del brote (semana 0), con una semana de antelación (semana 1) y en las dos semanas

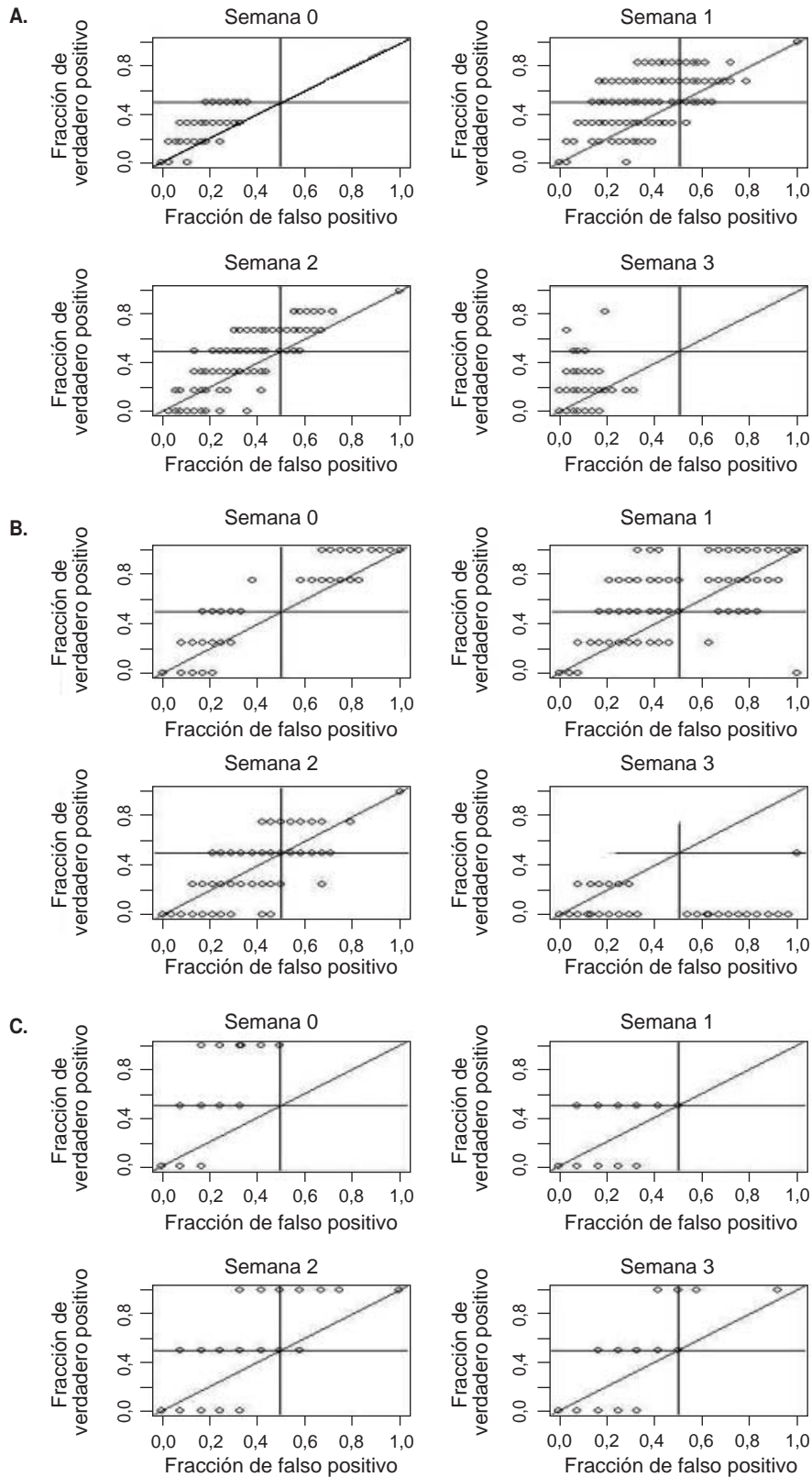
anteriores al inicio del brote (semana 2). Sin embargo, fue menos representativa en los modelos de mejor rendimiento para predecir el brote con tres semanas de antelación.

Por otra parte, la temperatura mínima y el viento fueron las variables con las que se obtuvieron los resultados más precisos en los modelos de mejor rendimiento (zona noreste), los cuales predijeron el brote con tres semanas de antelación.

Por último, se observó que las variables con un promedio mayor de 50 % en todos los mejores modelos de las semanas fueron la temperatura máxima, la temperatura mínima, el viento y la humedad mínima, y que la variable con el menor promedio en todos los modelos de buen rendimiento fue la precipitación.

Análogamente, se estableció un modelo de buen desempeño utilizando los datos de cuatro años, así como aquellos con valores de sensibilidad superiores a 54 % y una especificidad mayor de 53 %. Para los modelos de mejor desempeño, la presión atmosférica y la humedad mínima fueron las variables más frecuentes para predecir la semana del brote. La humedad mínima fue la variable más frecuente en los modelos de mejor rendimiento, los cuales predijeron el inicio del brote con una y dos semanas de antelación. En los modelos que predijeron el inicio de la epidemia con tres semanas de antelación, las variables más frecuentes fueron la temperatura promedio y el viento. Por último, se observó que las variables con un promedio superior a 50 % en todos los modelos de semana fueron la temperatura promedio, la temperatura máxima, la temperatura mínima, el viento y la humedad mínima. Por otra parte, la variable con el menor promedio en todos los modelos fue la precipitación.

Para determinar los mejores modelos basados en el periodo de dos años, se asumió que debían superar valores de 50 % de sensibilidad y de 58 % de especificidad. Para la semana de inicio del brote (semana 0), de los 255 modelos, 250 podían considerarse como de buen rendimiento en la predicción; por lo tanto, no se pudo determinar la variable climatológica de mayor relación con el brote de infección por RSV. La temperatura mínima fue la variable mejor representada (69 %) en los mejores modelos para la predicción una semana antes del brote. En el modelo de predicción con dos semanas de antelación al inicio del brote, la variable más frecuente fue la velocidad del viento, con 79 %. La presión atmosférica, con



**Figura 4.** Gráfica de la fracción de verdaderos positivos (eje Y) contra la fracción de falsos positivos (eje X). **A.** Se presentan las veces que se repite cada punto en el periodo de seis años. **B.** Se presentan las veces que se repite cada punto en el periodo de cuatro años. **C.** Se presentan las veces que se repite cada punto en el periodo de dos años.



80 %, fue la más frecuente en los modelos de acierto en la tercera semana antes del comienzo de la epidemia. Por último, se observó que las variables con un promedio mayor de 50 % en todas las semanas fueron la temperatura máxima, la temperatura mínima, la velocidad del viento, la humedad mínima y la presión atmosférica. Por otra parte, la variable con menor promedio en todas las semanas fue la precipitación.

Al considerar el promedio para las variables climatológicas en todos los modelos de todas las temporadas y semanas, se encontró que la variable de humedad mínima aparecía en 62 % de los modelos de mejor rendimiento, lo cual demostró una correlación con el comienzo del brote. La variable de velocidad del viento apareció en 59 % de los modelos de mejor rendimiento. Por último, la variable de temperatura mínima tuvo un porcentaje de aparición de 57 % en los modelos de mejor desempeño. Es importante resaltar que la

precipitación apareció solo en 40 % de los modelos con buen rendimiento de predicción, lo cual indicó que no tuvo tanta correlación con la aparición de la infección por RSV como las variables climatológicas mencionadas antes.

### Discusión

En este estudio se construyeron varios modelos basados en los clasificadores bayesianos ingenuos para predecir la semana de inicio del brote de la infección por RSV en Bogotá, para lo cual se utilizaron los datos climatológicos y el número de casos en niños menores de cinco años a partir de 2005 y hasta 2010. Se utilizaron tres periodos para evaluar los distintos modelos: dos años (2009-2010), cuatro años (2005-2008) y seis años (2005-2010).

Los mejores modelos para predecir el inicio del brote de RSV se obtuvieron para los periodos de seis (2005-2010) y dos (2009-2010) años. Es

**Cuadro 2.** Modelos aceptados y rechazados de los clasificadores de la semana 0 utilizando el periodo de seis, cuatro y dos años

Modelos	Temperatura promedio	Temperatura máxima	Temperatura mínima	Humedad máxima	Humedad mínima	Velocidad del viento	Presión atmosférica	Precipitación	Total
Seis años (2005-2010)									
Aceptados	115	116	108	112	128	120	123	118	226
Rechazados	13	12	20	16	0	8	5	10	29
Cuatro años (2005-2008)									
Aceptados	115	106	116	117	115	117	127	113	219
Rechazados	12	22	12	11	13	11	1	15	36
Dos años (2009-2010)									
Aceptados	127	128	126	128	128	123	126	128	250
Rechazados	1	0	2	0	0	5	2	0	5

**Cuadro 3.** Porcentaje de los modelos de las temporadas de seis y cuatro años que incluían cada variable en los modelos de mejor rendimiento (sensibilidad mínima de 50 % y especificidad mínima de 53 %)

Semana predictora	Temperatura promedio	Temperatura máxima	Temperatura mínima	Humedad máxima	Humedad mínima	Velocidad máxima	Presión Atmosférica	Precipitación
Seis años (sensibilidad mínima de 50 % y especificidad mínima de 53 %)								
Semana 0	59	51	55	54	87	49	57	51
Semana 1	46	56	45	42	78	42	45	55
Semana 2	43	54	53	53	76	66	51	36
Semana 3	0	50	100	0	33	83	17	0
Cuatro años (sensibilidad mínima de 50 % y especificidad mínima de 54 %)								
Semana 0	61	49	54	7	68	46	70	54
Semana 1	46	56	51	6	72	46	52	45
Semana 2	44	64	56	48	86	50	52	49
Semana 3	100	53	40	13	47	93	7	47
Cuatro años (sensibilidad mínima de 50 % y especificidad mínima de 58 %)								
Semana 0	51	51	50	51	51	49	50	51
Semana 1	43	57	69	21	59	41	39	40
Semana 2	48	51	50	48	44	79	56	40
Semana 3	46	44	58	67	49	58	80	12

importante resaltar que para determinar el mejor modelo se aplicó la metodología de curvas ROC, la cual permite determinar la idoneidad de un modelo con base en el porcentaje de falsos positivos.

Para la determinación de las variables climatológicas más relevantes en cuanto al inicio del brote de RSV, se tomó en cuenta la frecuencia (porcentaje) de aparición de cada variable en los mejores modelos según el método de las curvas ROC. De esta forma, se obtuvo que la humedad mínima resultaba ser la variable más significativa, al aparecer con un porcentaje de 62 % en los modelos de mejor rendimiento. Las variables climatológicas más importantes resultaron ser, en su orden, la velocidad del viento y la temperatura mínima, con porcentajes de presencia en los mejores modelos de 59 y 57 %, respectivamente. Debe mencionarse que estos resultados coinciden con los de otros trabajos (17,20), en los cuales se encontró que la humedad absoluta y la temperatura eran variables climatológicas correlacionadas con la prevalencia de RSV en Ciudad de México, Nueva Delhi, Buffalo, Miami, Houston, Tucson, Santiago de Chile, Winnipeg y Bethel (Alaska).

En trabajos anteriores se ha propuesto que la transmisión del RSV es posible mediante gotas grandes de aerosol o fómites (21,22). Además, se ha demostrado que las grandes partículas de aerosoles tienen una estabilidad máxima a una humedad de 90 % y una mínima con menos de 20 % de humedad (23). En su conjunto, estos resultados permiten explicar la relación de la humedad con el inicio del brote de RSV en Bogotá. Por otra parte, es importante mencionar que en Ciudad de México se encontró que el punto de rocío se correlacionaba con la actividad del RSV (20), lo cual es de resaltar porque Ciudad de México presenta algunas similitudes con Bogotá, y el punto de rocío está muy relacionado con la humedad. Los resultados de este trabajo coinciden parcialmente con los del estudio en Ciudad de México, donde no se encontró correlación con la temperatura (20).

Por otra parte, los resultados de este estudio en cuanto a la importancia de la humedad y la temperatura mínimas concuerdan con el trabajo de Welliver (22), en el cual se encontró que la humedad se correlacionaba con la aparición de brotes del RSV y que, particularmente en lugares fríos, se correlacionaba inversamente con la temperatura, lo cual puede ser el caso de Bogotá.

Es importante mencionar que la precipitación no estuvo entre las variables significativas para la predicción del inicio del brote, lo cual coincide con los resultados de otros estudios del RSV en diversas regiones (20,22,23). Al comparar los resultados de este estudio con los del realizado en el condado de Salt Lake City en Utah (10), puede observarse que la temperatura y la velocidad del viento fueron significativas en ambos estudios, lo cual le da más coherencia y validez a las presentes conclusiones. En ese trabajo se encontró que estas dos eran las mejores variables predictoras. En este trabajo, la humedad mínima fue la variable con mayor porcentaje de aparición en los mejores modelos, lo cual representa una diferencia con el trabajo en el condado de Salt Lake City en Utah. Sin embargo, la humedad mínima y la máxima no se descartaron porque aparecieron en varios de los mejores modelos, pero no con la frecuencia de la velocidad del viento y la temperatura. Es importante resaltar que estas variables climatológicas se encuentran relacionadas en distintos grados, por lo que puede existir correlación en los resultados de ambos estudios. En un trabajo en los Países Bajos (23), se encontró que la temperatura mínima y la humedad relativa se relacionaban con la actividad del RSV, lo cual concuerda en gran parte con nuestros resultados.

En un reciente estudio se sugiere que las temperaturas bajas pueden activar los viriones inactivos y, de esta forma, dar inicio al brote epidémico de RSV en la población (24). Este resultado coincide con el resultado de este trabajo en relación con la variable de temperatura mínima. De igual forma, en un estudio transversal reciente con datos de Bogotá, se encontró que la temperatura promedio y la lluvia estaban independientemente asociadas con el número de niños hospitalizados con infección por el RSV (25). Por otra parte, en un estudio con datos de la ciudad de Fukuoka en Japón, se reveló evidencia cuantitativa del número de casos entre el 2006 y el 2012, el cual aumentó significativamente con el rango de la temperatura diaria (26).

En cuanto a los mejores modelos de las semanas de anticipación para la predicción del brote en este estudio, se encontró que aquellos basados en los datos climatológicos correspondientes a las cuatro semanas previas al inicio del brote eran los más efectivos en la predicción. En el estudio realizado en el condado de Salt Lake City en Utah (10), se pudo observar que los modelos que utilizaron las variables climatológicas presentes

en las tres semanas previas al brote resultaron los mejores modelos predictivos. Teniendo en cuenta la diferencia de solo una semana, los resultados apuntan a no tener en cuenta los datos climatológicos de la semana anterior al brote.

Por otra parte, en el estudio de la actividad del RSV en los Países Bajos, se encontró que la temperatura mínima y la humedad relativa en las semanas previas se correlacionaban con la aparición del brote de RSV (23). Estos resultados parecen correlacionarse con el hecho de que el RSV tiene un periodo de incubación de una semana aproximadamente, y la aparición del brote epidémico toma cierto tiempo después de que se infectan las primeras personas. De esta forma, se puede sugerir a las autoridades sanitarias la vigilancia de las variables climatológicas tan pronto como sea posible, con el fin de lograr una mayor probabilidad de predicción.

En este trabajo se utilizaron los clasificadores bayesianos ingenuos para determinar los mejores modelos para predecir la semana de inicio del brote de infección por RSV. Los resultados sugieren que los modelos que utilizaron la humedad mínima, la velocidad del viento y la temperatura mínima fueron los de mayor potencial para la predicción del inicio del brote de RSV anualmente. Es importante señalar que estas variables climatológicas están correlacionadas de alguna forma. Se requieren más estudios que correlacionen los valores de estas variables climatológicas con el inicio del brote del RSV para llegar a conclusiones específicas de predicción. Por lo tanto, se recomienda vigilar las variables climatológicas relevantes en Bogotá, con el fin de predecir el inicio del brote de RSV en un futuro y tomar las medidas pertinentes en salud pública y prevención.

Es importante reconocer que la relación entre las variables climatológicas y la aparición del brote del RSV puede verse influenciada por factores confusos. Dos aspectos interesantes son que, la mayoría de las veces, la transmisión del RSV ocurre en recintos cerrados y que los patrones sociales están influidos por el clima. Por lo tanto, la asociación entre el clima y la aparición de brotes de RSV podría ser secundaria en algunos casos (20).

Por último, en futuros estudios se sugiere incluir las bases de datos de más años, así como otras variables relacionadas con la contaminación del aire (concentración de CO y SO<sub>2</sub>) para, así, mejorar los modelos de predicción. De igual forma, se deberá incluir la variable de exposición a la luz

ultravioleta, ya que se ha sugerido que esta exposición puede inactivar el virus en el ambiente o afectar la sensibilidad frente a él mediante la alteración de la resistencia del huésped por incremento en los niveles de vitamina D (20).

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses que ocasionen algún sesgo en el manejo y la interpretación de la información proporcionada en este estudio.

### Financiación

Este trabajo fue financiado parcialmente por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes, mediante los proyectos I-1331-12-05-EM y I-1289-11-05-A.

### Referencias

1. **Benguigui Y, López FJ, Sdhmunis G, Yunes J.** Infecciones respiratorias en niños. Serie HCT/AIEPI-1. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1997. p. 496.
2. **López-Cuadrado T, de Mateo S, Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Larrauri A.** Influenza-related mortality in Spain, 1999-2005. *Gac Sanit.* 2012;26:325-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.09.033>
3. **van Woensel JB, van Aaldersden WM, Kimpfen JL.** Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ.* 2003;327:36-40. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7405.36>
4. **Aranda-Lozano DF, González-Parra GC, Querales J.** Modelamiento de la transmisión del virus respiratorio sincitial (VRS) en niños menores de cinco años. *Rev Salud Pública.* 2013;15:637-47.
5. **Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Arnold Y, Álvarez L, Bernal P, et al.** Dynamics of the dengue epidemic in Colombia: Predictions of the epidemic trajectory. *Rev Fac Med.* 2013;21:38-45.
6. **Núñez LM, Aranda DF, Jaramillo AC, Moyano LF, Osorio ED.** Chronology of a pandemic: The new influenza A (H1N1) in Bogotá, 2009-2010. *Rev Salud Pública.* 2011;13:480-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642011000300010>
7. **González-Parra GC, Villanueva-Micó RJ, Segovia L.** Dinámica del virus pandémico AH1N1/09 en la población de Venezuela. *Interciencia.* 2012;37:306-11.
8. **González-Parra G, Villanueva RJ, Ruiz-Baragaño J, Moraño JA.** Modelling influenza A (H1N1) 2009 epidemics using a random network in a distributed computing environment. *Acta Trop.* 2015;143:29-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.12.008>
9. **Adarme LV, Castellanos JE.** Diagnóstico virológico de la infección por virus sincitial respiratorio. *Revista Salud Bosque.* 2015;3:23-36.
10. **Walton NA, Poynton MR, Gesteland PH, Maloney C, Staes C, Facelli JC.** Predicting the start week of respiratory

- syncytial virus outbreaks using real time weather variables. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2010;10:68. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-10-68>
11. **Russell S, Norvig P.** *Intelligence A. A modern approach.* Artificial Intelligence. Prentice-Hall, Englewood Cliffs. 1995; 25:27.
  12. **Domingos P, Pazzani M.** On the optimality of the simple Bayesian classifier under zero-one loss. *Mach Learn.* 1997; 29:103-30. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007413511361>
  13. **Noguera T.** Metodología ROC en la evaluación de medidas antropométricas como marcadores de la hipertensión arterial. Aplicación a población gallega adulta (tesis). Santiago de Compostela: Universidad Santiago de Compostela; 2010.
  14. **Lim TS, Loh WY, Shih YS.** An empirical comparison of decision trees and other classification methods. Technical report 979. Madison, WI: University of Wisconsin; 1997.
  15. **Noyola DE, Mandeville PB.** Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1328-32. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268807000143>
  16. **Omer SB, Sutanto A, Sarwo H, Linehan M, Djelantik IG, Mercer D, et al.** Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1319-27. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268807000015>
  17. **Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, van Caesele P, et al.** The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect.* 2007;135:1077-90. <http://dx.doi.org/10.1017/S095026880600776X>
  18. **Fawcett T.** An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett.* 2006;27:861-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>
  19. **Ting SL, Ip WH, Tsang AH.** Is naive Bayes a good classifier for document classification? *International Journal of Software Engineering and its Applications.* 2011;5:37-46.
  20. **Welliver R.** The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(Suppl.1):6-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542\(09\)70004-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542(09)70004-1)
  21. **Tang JW, Loh TP.** Correlations between climate factors and incidence –a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol.* 2014;24:15-34. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1771>
  22. **Welliver RC.** Temperature, humidity, and ultraviolet B radiation predict community respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(Suppl.11):S29-35. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318157da59>
  23. **Meerhoff TJ, Paget JW, Kimpfen JL, Schellevis F.** Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:860-6. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181a3e949>
  24. **Stewart PD.** Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med Hypotheses.* 2016;86:104-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.11.005>
  25. **Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Acuña-Cordero R.** Relationship between meteorological conditions and respiratory syncytial virus in a tropical country. *Epidemiol Infect.* 2015;143:2679-86. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814003793>
  26. **Onozuka D.** The influence of diurnal temperature range on the incidence of respiratory syncytial virus in Japan. *Epidemiol Infect.* 2015;143:813-20. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814001575>



ARTÍCULO ORIGINAL

## Caracterización fenotípica y molecular de una familia colombiana con fenilcetonuria

Nancy Gélvez, Johanna Acosta, Greizy López, Derly Castro, Juan Carlos Prieto, Martha Bermúdez, Marta L. Tamayo

Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La fenilcetonuria es un trastorno metabólico caracterizado por un compromiso neurológico grave y por alteraciones del comportamiento. Su diagnóstico temprano permite establecer un tratamiento efectivo que evita las secuelas y modifica el pronóstico.

**Objetivo.** Caracterizar a una familia con fenilcetonuria en Colombia, a nivel clínico, bioquímico y molecular.

**Materiales y métodos.** Se estudió una población de siete individuos de una familia consanguínea en la que cuatro hijos presentaban signos clínicos sugestivos de fenilcetonuria. Una vez firmado el consentimiento informado, se tomaron muestras de sangre y orina para las pruebas colorimétricas, la cromatografía de capa fina y la cromatografía líquida de alta eficacia. Se extrajo el ADN y se secuenciaron los 13 exones del gen *PAH* de todos los sujetos estudiados. Se diseñaron iniciadores para cada exón con el programa Primer 3; la secuenciación automática se hizo con el equipo Abiprism 3100 Avant y, el análisis de las secuencias, con el programa SeqScape v2.0.

**Resultados.** Se describieron las características clínicas y moleculares de una familia colombiana con fenilcetonuria en la que se identificó la mutación c.398\_401delATCA; se presentó una correlación fenotipo-genotipo con una interesante variabilidad clínica entre los afectados, a pesar de tener la misma mutación.

**Conclusiones.** Es importante el reconocimiento temprano de esta enfermedad para evitar sus secuelas neurológicas y psicológicas, pues los pacientes llegan a edades avanzadas sin diagnóstico ni tratamiento adecuados.

**Palabras clave:** fenilcetonurias, fenilalanina hidroxilasa, discapacidad intelectual, mutación, genética, diagnóstico precoz, dieta.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2639>

### Phenotypic and molecular characterization of a Colombian family with phenylketonuria

**Introduction:** Phenylketonuria is a metabolic disorder characterized by severe neurological involvement and behavioral disorder, whose early diagnosis enables an effective treatment to avoid disease sequelae, thus changing the prognosis.

**Objective:** To characterize a family with phenylketonuria in Colombia at clinical, biochemical and molecular levels.

**Materials and methods:** The population consisted of seven individuals of a consanguineous family with four children with suggestive symptoms of phenylketonuria. After signing an informed consent, blood and urine samples were taken for colorimetric tests and high performance liquid and thin layer chromatographies. DNA extraction and sequencing of the 13 exons of the *PAH* gene were performed in all subjects. We designed primers for each exon with the Primer 3 software using automatic sequencing equipment Abiprism 3100 Avant. Sequences were analyzed using the SeqScape, v2.0, software.

**Results:** We described the clinical and molecular characteristics of a Colombian family with phenylketonuria and confirmed the presence of the mutation c.398\_401delATCA. We established a genotype-phenotype correlation, highlighting the interesting clinical variability found among the affected patients despite having the same mutation in all of them.

**Conclusions:** Early recognition of this disease is very important to prevent its neurological and psychological sequelae, given that patients reach old age without diagnosis or proper management.

**Key words:** Phenylketonurias, phenylalanine hydroxylase, intellectual disability, mutation, genetics, early diagnosis, diet.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2639>

#### Contribución de los autores:

Nancy Gélvez, Derly Castro y Greizy López: análisis y procesamiento de las muestras e interpretación de los datos  
Johanna Acosta, Martha Bermúdez, Juan Carlos Prieto y Marta L. Tamayo: consecución de las muestras, evaluación clínica de los pacientes, y análisis e interpretación de los datos  
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

La fenilcetonuria (PKU, MIM#261600) es un error innato del metabolismo de los aminoácidos, genéticamente heterogéneo y de herencia autosómica recesiva (1,2). Es la forma más grave del grupo de enfermedades denominadas hiperfenilalaninemias (HPA) (1), y causa discapacidad y otras secuelas neurológicas en los individuos afectados (1).

La fenilcetonuria se caracteriza por un aumento del aminoácido fenilalanina y sus metabolitos (fenil-lactato, fenil-acetato, fenil-piruvato y fenil-acetilglutamina), en todos los líquidos corporales, debido a una mutación en el gen de la enzima fenilalanina hidroxilasa (*PAH*) (1-5). La principal ruta metabólica de la fenilalanina es su hidroxilación a tirosina por medio de la enzima *PAH* y el uso de la tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ) como cofactor; esta enzima se reduce después de la reacción y se regenera por medio de la reductasa de dihidropterina (*DHPR*) (1,2,4,6).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la detección de niveles elevados de fenilalanina en el plasma, aumento que resulta en una acumulación tóxica de fenilalanina en el cerebro, con el consecuente daño neurocognitivo y neuromotor, así como en dificultades psicológicas y trastornos del comportamiento (7).

Aunque la fisiopatología de la enfermedad no es completamente clara, se la ha relacionado con el exceso de fenilalanina en la sangre. En diversos estudios se ha demostrado que existe un desequilibrio en el transporte a través de la barrera hematoencefálica de la fenilalanina y de otros aminoácidos neutros largos, como la tirosina, el triptófano, la valina, la leucina, la isoleucina, la treonina, la metionina y la histidina, lo cual afecta la síntesis de otras aminas biógenas (dopamina, noradrenalina y serotonina) (4,5,8).

La principal causa de la hiperfenilalaninemia es la deficiencia de *PAH* (98 % de los casos). Otros defectos en la síntesis o la regeneración de la tetrahidrobiopterina representan el 2 % restante de los casos, lo cual debe considerarse en el diagnóstico diferencial, ya que su tratamiento y pronóstico son diferentes (1).

#### Correspondencia:

Marta L. Tamayo, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, edificio 32, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (571) 320 8320, extensiones 2788 y 2787; fax: (571) 320 8320, extensión 2793  
mtamayo@javeriana.edu.co

Recibido: 05/02/15; aceptado: 05/04/16

El gen *PAH* está ubicado en la región 12q22-24.1 y tiene 13 exones (3,4). Hasta el momento, se han reportado más de 500 mutaciones diferentes en este gen (1-3). En la base de datos *Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase* (*PAHdb*), se encuentra que los exones en los que más se han descrito mutaciones son: el exón 7 (15,54 %), el 6 (13,57 %), el 11 (8,93 %), el 10 (8,75 %), el 3 (7,68 %), el 5 (5,71 %), el 12 (5 %), el 9 (4,29 %), el 8 (4,11 %) y el 2 (3,93 %) (9). La mutación más frecuente (9,23 %) a nivel mundial es la p.R408W en el exón 12 (9).

En Latinoamérica, las mutaciones varían según el país, pero la p.V388M en el exón 11 es común a todos, aunque con frecuencias variables: en Brasil oscila entre 9 y 21 % (São Paulo y Minas Gerais, respectivamente), en Chile es de 13 % y en México se ha reportado un caso (9-12); en Venezuela se reportó la mutación p.S349L en el exón 10 (9). Entre estas se han descrito mutaciones de cambio de sentido (62 %), mutaciones sin sentido (5 %), mutaciones en el sitio de empalme (11 %), deleciones pequeñas (13 %) e inserciones (2 %), que afectan tanto a los exones como a los intrones (1,3).

El espectro de las mutaciones varía en función de la población y el grupo étnico (1). Generalmente, cada mutación individual tiene una frecuencia muy baja, así que hay pocas mutaciones recurrentes y muchas nuevas en una misma población (1). La fenilcetonuria es una enfermedad con gran heterogeneidad alélica (3). En la literatura científica se ha reportado un estado de heterocigoto compuesto con una variabilidad fenotípica, hasta en 70 % de los pacientes con fenilcetonuria (1). Su prevalencia en la población caucásica fluctúa entre 1:4.000 y 21.000 recién nacidos, con un promedio de 1:10.000 nacidos vivos, dependiendo de la zona geográfica (1,4).

Gracias al establecimiento de programas de tamización neonatal a nivel mundial, el cuadro típico de la fenilcetonuria clásica es poco común, ya que se inicia la restricción en la dieta y la administración de preparados de aminoácidos libres de fenilalanina desde el nacimiento (6,8). Sin embargo, es importante señalar que en Colombia aún no se cuenta con este tipo de programas.

Los pacientes que no reciben tratamiento presentan alteraciones en el desarrollo cerebral (problemas de mielinización) visibles en el electroencefalograma, en la síntesis de neurotransmisores (dopamina, noradrenalina y serotonina), y en la presencia

de microcefalia, epilepsia, temblor, retardo mental ( $IQ \leq 50$ ), espasticidad en las extremidades y signos extrapiramidales, así como alteraciones del comportamiento (hiperactividad, estereotipias, ansiedad y agresividad) (1,5). La excreción excesiva de fenilalanina y sus metabolitos crea un olor a humedad en el cuerpo y favorece la aparición de eccema en la piel (1,5). La inhibición secundaria de la tirosina es la responsable de la hipopigmentación generalizada (piel, pelo e iris) (1,5).

La fenilcetonuria se puede diagnosticar mediante diferentes pruebas de laboratorio. Las pruebas colorimétricas y la cromatografía en capa fina son formas cualitativas de evaluar la presencia de fenilalanina y sus metabolitos en la orina (4,5). Los resultados positivos en estas pruebas deben ser confirmados con pruebas cuantitativas (4,5). La cuantificación en sangre de la fenilalanina y de otros aminoácidos como la tirosina, y la medición en orina de la tetrahydrobiopterina, ayudan al diagnóstico de la enfermedad (4,5). La cromatografía líquida de alto rendimiento (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) es uno de los métodos cualitativos más utilizados para confirmar el diagnóstico en estos pacientes (5).

El diagnóstico molecular es una alternativa viable, fácil de realizar y con un alto porcentaje de detección de la mutación (hasta 99 % al secuenciar el gen *PAH*), aunque no sería costo-efectivo para un programa de tamización (3).

El objetivo principal del tratamiento es disminuir suficientemente los niveles de fenilalanina en la sangre para prevenir los efectos neuropatológicos en el cerebro y, en lo posible, mantener los niveles de este aminoácido entre 2 y 6 mg/dl (120-360  $\mu\text{mol/L}$ ) (1,4,13). La ingestión de proteínas de origen animal debe restringirse dependiendo de los niveles de la fenilalanina en la sangre en el momento del diagnóstico (1,4,13). Además de la administración de preparados comerciales de otros aminoácidos esenciales libres de fenilalanina, algunos estudios han confirmado los efectos benéficos de la administración conjunta de tetrahydrobiopterina (4,5). Cuando existe déficit del cofactor, se administra tetrahydrobiopterina con levodopa y L-5-hidroxitriptofano (1). Deben vigilarse en forma estricta los niveles de fenilalanina en la sangre en quienes reciben tratamiento.

En este trabajo se logró caracterizar a una familia con fenilcetonuria en Colombia, a nivel clínico, bioquímico y molecular.

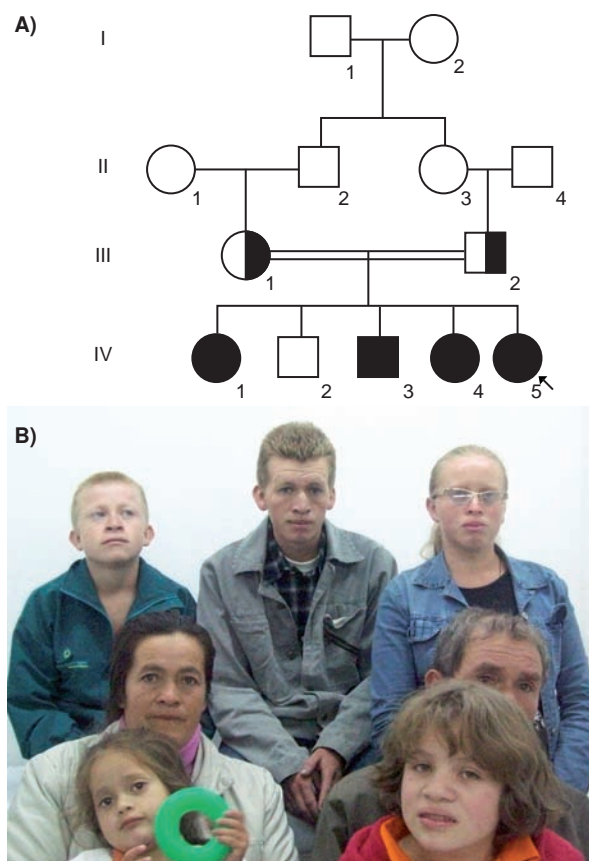
## Materiales y métodos

### Población de estudio

La población de estudio incluyó a siete individuos pertenecientes a una familia consanguínea procedente de Tasco, en el departamento de Boyacá. En esta familia, cuatro hijos presentaban manifestaciones clínicas sugestivas de fenilcetonuria.

### Análisis de las muestras

Se tomaron muestras de sangre y orina, y se hicieron las correspondientes pruebas bioquímicas (colorimétricas, cromatografía de capa fina y HPLC para la confirmación de la fenilcetonuria). Posteriormente, se extrajo ADN mediante el método de fenol cloroformo; se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, y se secuenciaron los 13 exones del gen *PAH* en todos los integrantes de la familia. El árbol genealógico y las fotografías de los afectados se muestran en la figura 1.



**Figura 1.** A. Árbol genealógico de la familia afectada con fenilcetonuria. Los símbolos en negro IV:1, IV:3, IV:4 y IV:5 representan a los individuos afectados. Los símbolos III:1 y III:2 representan a los padres portadores. B. Fotografía de la familia

Se diseñaron los iniciadores para cada uno de los exones con el programa Primer 3. La secuenciación automática se hizo con el equipo Abiprism 3100 Avant y las secuencias obtenidas se analizaron utilizando el programa SeqScape, v2.0.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Pontificia Universidad Javeriana, como consta en el Acta N° 02-2011. Cada uno de los participantes del estudio firmó el debido consentimiento informado, aprobado por este mismo Comité.

### **Resultados**

#### **Descripción clínica**

**Caso 1.** Era una niña de cuatro años de edad en el momento de la evaluación, producto del quinto embarazo. Se hicieron controles prenatales desde los dos meses de gestación; no se registró daño perinatal y se trató de un parto normal, a término y sin complicaciones. Desde los primeros meses de vida, se evidenció el retardo en el desarrollo psicomotor y del lenguaje. En una primera evaluación genética clínica, se reportó bajo peso (<P3), baja talla (<P3), pliegue epicántico bilateral, braquidactilia, hipotonía periférica, ausencia de lenguaje, piel hipopigmentada, (fototipo 2: blanca *beige*), ojos muy claros y cabello castaño claro.

**Caso 2.** Era una niña de 13 años de edad producto del cuarto embarazo; se hicieron los controles prenatales y no se reportó daño perinatal. Desde los seis meses de vida, se evidenció retardo del desarrollo psicomotor y del lenguaje, además de retardo pondoestatural significativo. A los cuatro años de edad, la niña comenzó a tener episodios convulsivos con pérdida del tono y, posteriormente, crisis tonicoclónicas generalizadas, controladas solo parcialmente con la medicación. En el examen físico se encontró baja talla (<P3), peso y perímetro cefálico adecuados, heterocromía parcial del iris, braquidactilia en manos y pies, ausencia de lenguaje verbal, hiperreflexia en miembros inferiores, piel blanca hipopigmentada, ojos muy claros y pelo castaño claro.

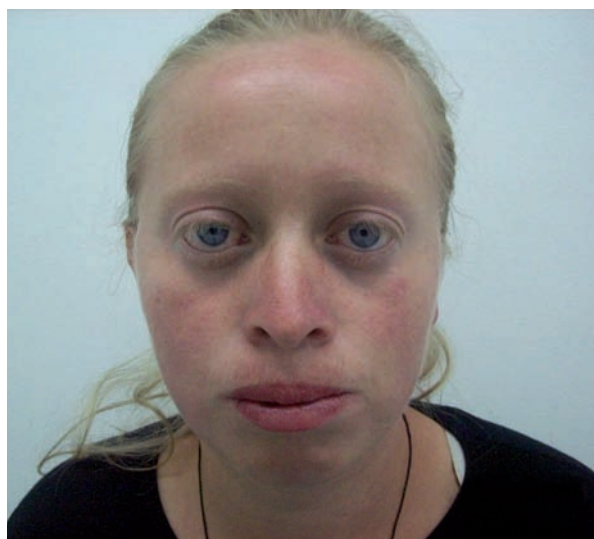
**Caso 3.** Era un niño de 14 años de edad producto del tercer embarazo; hubo controles prenatales, el parto fue normal, a término y en el domicilio, al parecer, sin complicaciones. Presentó problemas de aprendizaje desde el inicio de la etapa escolar y repitió dos veces cada año académico debido al mal desempeño. En el momento del estudio,

presentaba agresividad hacia otros y ansiedad. En el examen físico se encontró frente amplia, pelo, cejas y pestañas rojizas, ojos azules y raíz nasal alta; establecía contacto con el examinador, obedecía órdenes sencillas y su lenguaje era poco expresivo.

**Caso 4.** Era una mujer de 21 años de edad producto del primer embarazo; no hubo controles prenatales, el parto fue eutócico, podálico a término, y la niña fue internada en la unidad de cuidados del recién nacido durante dos días (no se especificó la causa). Desde el inicio de la etapa escolar, presentó dificultades en el aprendizaje asociadas a déficit de atención y ansiedad. En el examen físico se encontró que el peso, la talla y el perímetro cefálico estaban dentro de los límites normales; en cuanto a la apariencia, tenía frente amplia, pelo, cejas y pestañas rojizas, ojos azules, raíz nasal alta, hipoplasia de alas nasales, dientes hiperpigmentados, y presentaba abstracción normal, bradipsiquia y bradilalia (figura 2).

#### **Exámenes paraclínicos**

Las pruebas colorimétricas con cloruro férrico, dinitro-fenilhidrazina (DNFH), nitrosonaftol y nitroprusiato se hicieron en los cinco hijos de la familia, y el resultado fue positivo con el cloruro férrico y la DNFH en los cuatro individuos afectados. Además, se hizo la cromatografía de aminoácidos en plasma y orina en todos ellos, y se evidenció una banda que migra a la altura de fenilalanina en los cuatro individuos con pruebas colorimétricas positivas.



**Figura 2.** Rostro de la paciente del caso 4. Se observa hipopigmentación.



Se cuantificaron los aminoácidos mediante HPLC y se encontraron niveles de fenilalanina superiores a 1.200  $\mu\text{mol/L}$  en los cuatro individuos afectados, con lo cual se determinó la presencia de la variante clásica de la enfermedad.

Mediante secuenciación automática, se identificó una delección de 4 pb, la c.398\_401delATCA, en estado homocigoto en el exón 4 en todos los afectados, y en estado heterocigoto en los padres, cambio que ya ha sido reportado previamente (14). El hermano asintomático no es portador de la mutación. En la figura 3 se muestra el electroferograma con la mutación descrita.

Además, en la región que flanquea el intrón 4, se detectó una variante, un cambio de C>T, que no se había reportado previamente. La madre y el hijo sano fueron heterocigotos para este cambio, y el padre y los hijos afectados, homocigotos.

### Manejo médico

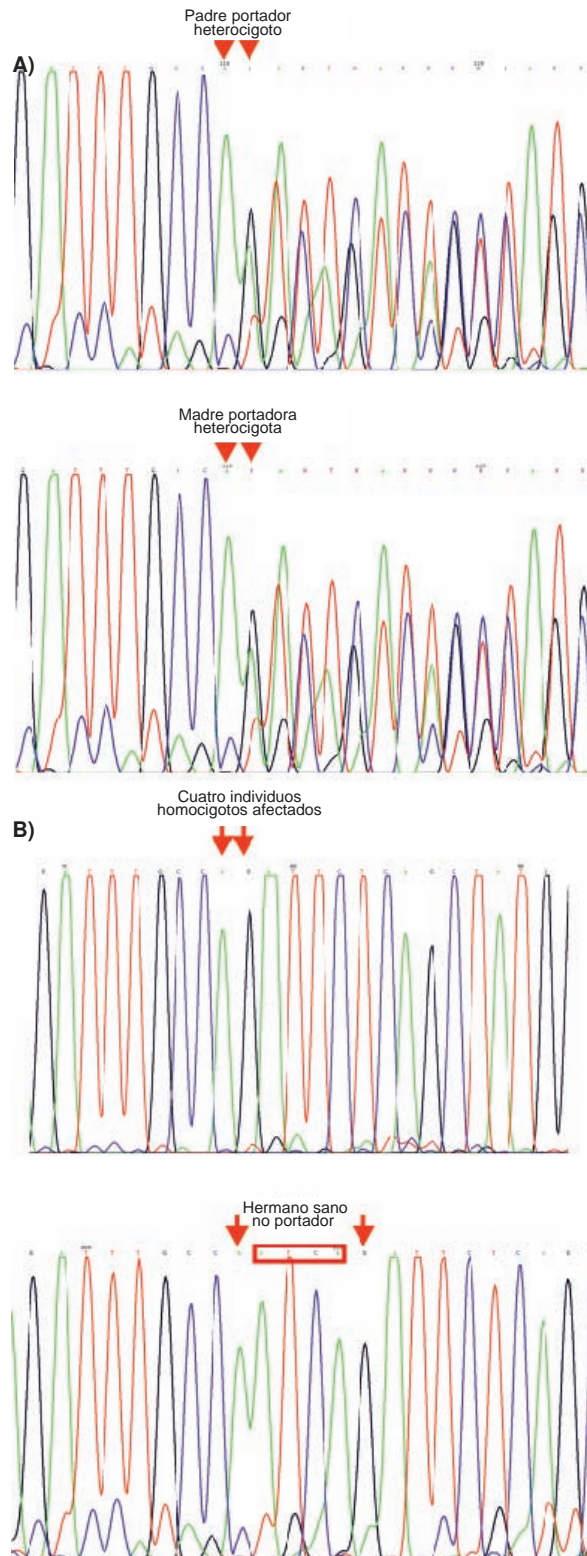
Después de la confirmación diagnóstica, se inició la restricción en la ingestión de proteínas y la administración de otros preparados comerciales de aminoácidos libres de fenilalanina; asimismo, se implementó un programa vigilado de pedagogía familiar sobre el tratamiento médico y nutricional de la enfermedad, con lo que se evidenció una importante mejoría en los casos 1 y 2 con respecto al retardo en su desarrollo psicomotor y lingüístico, así como de las convulsiones. En los casos 3 y 4, hubo mejoría significativa de los síntomas de ansiedad y agresividad hacia otros.

### Discusión

Se describe una familia colombiana con fenilcetonuria clásica confirmada mediante métodos bioquímicos y moleculares, y se da cuenta del hallazgo de la mutación c.398\_401delATCA.

En los individuos afectados con la misma mutación, se evidenció una interesante variabilidad fenotípica familiar, tanto en la gravedad del compromiso neurológico como en la forma y el grado de la hipopigmentación. La variabilidad fenotípica se ha reportado previamente en varios estudios. El genotipo puede correlacionarse con la tolerancia a la fenilalanina y la reacción a tratamientos con tetrabiopterinas, pero no es un predictor totalmente confiable del fenotipo (15).

Por un lado, la variabilidad del fenotipo metabólico está determinada por el genotipo, es decir, por la mutación encontrada en el gen *PAH*; sin embargo, no predice la gravedad del compromiso neurológico



**Figura 3. A.** Electroferograma de padre y madre heterocigotos para la mutación c.398\_401delATCA. **B.** Electroferogramas de un individuo afectado con la mutación c.398\_401delATCA en estado homocigoto (arriba) y de un hermano sano no portador de la mutación (abajo)

(16). Incluso los hermanos con un mismo genotipo, como en este caso, presentan un fenotipo clínico, e incluso bioquímico, diferente. Los mecanismos causantes de estas diferencias en la patogenia de la enfermedad aún no son del todo claros, y varios autores han propuesto que podrían estar influenciados por factores ambientales y epigenéticos e, incluso, mecanismos reguladores como la distribución de la fenilalanina en la barrera hematoencefálica (17), el transporte de otros aminoácidos en dicha barrera, y polimorfismos en otros genes reguladores, como el gran transportador de aminoácidos neutros (LAT1) (18), entre otras hipótesis.

Según la literatura científica, el fenotipo correspondiente a la mutación encontrada (c.398\_401delATCA) es el de una fenilcetonuria clásica, en la cual se reportan niveles de fenilalanina sérica de más de 1.800  $\mu\text{mol/L}$ , lo cual concuerda con los hallazgos bioquímicos en los individuos afectados en este estudio. La mutación se encontró en estado homocigoto, aunque se ha reportado el estado de heterocigoto compuesto con una frecuencia de hasta 70 % (2,19,20).

La mutación detectada en el presente estudio fue reportada en 1996 por Guldborg, *et al.*, en el estudio colaborativo de fenilcetonuria materna (MPKUCS), en una mujer de origen francés, holandés y alemán procedente de Estados Unidos, quien presentaba la forma clásica (14).

En este estudio, después de iniciar el tratamiento con restricción proteica de alto valor biológico y administración de una fórmula de aminoácidos libre de fenilalanina, se observaron resultados contradictorios, pues los pacientes menos afectados (casos 3 y 4) mejoraron su rendimiento académico, su atención e hiperactividad, en tanto que en el caso 1 se observó mejoría en el tono muscular y el control de las convulsiones, pero, en el caso 2, no se observaron cambios significativos en su autismo, ni en el déficit cognitivo y, aunque se logró disminuir la frecuencia de las crisis convulsivas, no se pudieron controlar totalmente.

Lamentablemente, a pesar de las intervenciones nutricionales, el asesoramiento y el acompañamiento, no todos los pacientes mantuvieron el tratamiento, básicamente por problemas socio-culturales, y dos de ellos lo abandonaron. Esto resalta aún más la importancia de un diagnóstico temprano mediante la tamización neonatal de esta y otras condiciones relacionadas con los aminoácidos, ya que, como se pudo comprobar

con esta familia y como se reporta en otros estudios de pacientes diagnosticados tardíamente, una vez instauradas, las secuelas neurológicas son irreversibles y es difícil conseguir que el tratamiento se mantenga (7).

La importancia de los programas de tamización neonatal es evidente, pues permiten la detección temprana de la enfermedad y logran un cometido crucial en la medicina actual: evitar que se instauren secuelas irreversibles de enfermedades que pudieron haber sido tratadas y controladas si se hubieran diagnosticado en el momento del nacimiento (21,22).

Es muy importante que los médicos generales, los pediatras y otros especialistas aprendan a reconocer esta enfermedad y a diagnosticarla tempranamente, para evitar el daño neurológico irreversible. Este caso lamentable de detección tardía en una zona rural apartada, lo cual seguramente se ha observado también en otros países en desarrollo, nos lleva a proponer que en las zonas rurales del país y en sectores económicamente deprimidos, se implementen adecuadamente los programas de tamización neonatal para la detección temprana, y que el sistema de salud refuerce las medidas pedagógicas de prevención y promoción de la salud, así como la capacitación del personal de atención primaria y secundaria (médicos generales, pediatras e internistas, entre otros) en torno a enfermedades raras o huérfanas. Debe tenerse presente siempre el cuadro clínico de la fenilcetonuria y la forma de diagnosticarla, pues solo así es posible su detección.

La búsqueda de mutaciones ya reportadas en la literatura científica mundial, o la secuenciación completa del gen, cuando sea posible, permitirá ampliar el conocimiento del genotipo de familias colombianas con diagnóstico clínico de fenilcetonuria y, consecuentemente, establecer una adecuada correlación del genotipo y el fenotipo.

### **Asesoría genética**

Gracias a la detección de la mutación en esta familia, fue posible brindarle una completa asesoría genética sobre el mecanismo de herencia de la enfermedad y las probabilidades de descendencia afectada en cada una de las generaciones.

### **Agradecimientos**

A la Fundación Derecho a la Desventaja (Fundalde), por la colaboración global en el proyecto; a Metabólica SAS, por el tratamiento que le donó a los pacientes durante un año; al Instituto de

Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana, por la financiación recibida, y al Laboratorio de Genética del Hospital de La Victoria, por la colaboración en algunas de las pruebas de laboratorio.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con entidades privadas o públicas en lo concerniente a la presente publicación. Ninguno de los autores recibió honorarios, participó en eventos, o recibió financiación alguna de casas farmacéuticas o laboratorios que procesen o distribuyan medicamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.

### Financiación

El proyecto "Caracterización clínica, bioquímica y genética de una familia con fenilcetonuria (PKU) procedente del departamento de Boyacá" (ID # 00004472) fue financiado por el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

### Referencias

- Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Tavares de Almeida I, Rivera I. Fenilcetonuria revisitada. *Arq Med.* 2006;20:161-72.
- Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januario JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, *et al.* Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. *Genet Mol Res.* 2010;9:1-8. <http://dx.doi.org/10.4238/vol9-1gmr670>
- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat.* 2007;28:831-45. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20526>
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eighth edition. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1667-724.
- Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment. Fourth edition. Würzburg, Germany: Springer; 2006. p. 226-31.
- Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, *et al.* Newborn screening 50 years later: Access issues faced by adults with PKU. *Genet Med.* 2013;15:591-9. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.10>
- Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotakova M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: The patients' perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:191. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-191>
- de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl.1):S86-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.016>
- Scriver CR, Prevost L, Hurtubise M, Konecki D, Dobrowolski SF. Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase. 2002. Fecha de consulta: 3 de diciembre de 2014. Disponible en: [http://www.pahdb.mcgill.ca/cgi-bin/pahdb/mutation\\_statistics-1.cgi](http://www.pahdb.mcgill.ca/cgi-bin/pahdb/mutation_statistics-1.cgi).
- Desviat LR, Pérez B, De Lucca M, Cornejo V, Schmidt B, Ugarte M. Evidence in Latin America of recurrence of V388M, a phenylketonuria mutation with high *in vitro* residual activity. *Am J Hum Genet.* 1995;57:337-42.
- Santos LL, Magalhaes M de C, Reis Ade O, Starling AL, Januario JN, Fonseca CG, *et al.* Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS10nt11, V388M, R408W, Y414C, and IVS12nt1 in Minas Gerais, Brazil. *Genet Mol Res.* 2006;5:16-23.
- Acosta AX, Silva WA Jr, Carvalho TM, Zago MA. Ten novel mutations in the phenylalanine hydroxylase gene (PAH) observed in Brazilian patients with phenylketonuria. *Hum Mutat.* 2001;17:77. [http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004\(2001\)17:1<77::AID-HUMU19>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004(2001)17:1<77::AID-HUMU19>3.0.CO;2-S)
- Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, Celato A, Massa P, Giordano L, *et al.* Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health.* 2014;14:1243. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-1243>
- Guldberg P, Levy HL, Hanley WB, Koch R, Matalon R, Rouse BM, *et al.* Phenylalanine hydroxylase gene mutations in the United States: Report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Am J Hum Genet.* 1996;59:84-94.
- Scriver CR. Why mutation analysis does not always predict clinical consequences: Explanations in the era of genomics. *J Pediatr.* 2002;140:502-6. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.124316>
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: Lessons from phenylketonuria. *Trends Genet.* 1999;15:267-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9525\(99\)01761-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9525(99)01761-8)
- Möller HE, Weglage J, Wiedermann D, Ullrich K. Blood-brain barrier phenylalanine transport and individual vulnerability in phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:1184-91. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-199811000-00004>
- Møller LB, Paulsen M, Koch R, Moats R, Guldberg P, Güttler F. Inter-individual variation in brain phenylalanine concentration in patients with PKU is not caused by genetic variation in the 4F2hc/LAT1 complex. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl.1):S119-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.031>
- Langenbeck U, Burgard P, Wendel U, Lindner M, Zschocke J. Metabolic phenotypes of phenylketonuria. Kinetic and molecular evaluation of the Blaskovics protein loading test. *J Inher Metab Dis.* 2009;32:506-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1152-6>
- Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, Furtado LV, Longo N. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2011;34:963-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9329-1>
- Sarkissian CN, Gámez A, Scriver CR. What we know that could influence future treatment of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2009;32:3-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0917-7>
- van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis.* 2009;32:46-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0946-2>



ARTÍCULO ORIGINAL

## Tendencia de la mortalidad y la morbilidad por tos ferina en Colombia, 2002-2012

Doris Cardona, María Osley Garzón, Mateo Calle, Maite Catalina Agudelo, Ángela Segura  
Grupo de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

**Introducción.** La tos ferina es una enfermedad reemergente y, aunque es prevenible con la vacunación, constituye un problema de salud pública que afecta principalmente a niños menores de un año, en quienes se registra una gran letalidad.

**Objetivo.** Analizar la tendencia de la mortalidad y la morbilidad por tos ferina en Colombia, entre 2002 y 2012.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio descriptivo cuantitativo de las muertes por tos ferina entre 2002 y 2012, con base en los datos de los certificados de defunción registrados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística, y los casos reportados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública entre 2005 y 2012. Se calcularon medidas de frecuencia, tasas de morbilidad y mortalidad, y el aumento de la mortalidad femenina.

**Resultados.** El 51,2 % de las muertes ocurrió en mujeres; el año con más defunciones fue el 2012; el 67,3 % ocurrió en el área urbana y el 43,5 % correspondía a personas afiliadas al régimen subsidiado de salud. El riesgo de enfermar fue de 1,88 por mil nacidos vivos, con mayor riesgo en los departamentos de Vaupés y Vichada. El riesgo de morir fue de 0,02 por mil nacidos vivos; la tendencia de la letalidad disminuyó en el periodo de estudio.

**Conclusión.** Las tasas de mortalidad y morbilidad por tos ferina han vuelto a aumentar. Por ser esta una enfermedad prevenible mediante vacunación, se recomienda un mayor control y aumentar las coberturas de vacunación en niños y en adultos, quienes son un reservorio importante de la enfermedad. El control efectivo de la tos ferina requiere continuidad para su detección oportuna, así como acciones para mejorar la calidad de los datos, con el fin de facilitar el análisis y la producción de información válida.

**Palabras clave:** tos ferina/mortalidad, *Bordetella pertussis*, morbilidad, enfermedades respiratorias, esquemas de inmunización, cobertura de vacunación, vacunación.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3117>

### Trends in pertussis mortality and morbidity in Colombia, 2002-2012

**Introduction:** Whooping cough is a public health problem that mainly affects children under one year of age with highly lethal outcomes. It is a re-emerging disease, which is preventable by immunization.

**Objective:** To analyze mortality and morbidity trends of whooping cough in Colombia between 2002 and 2012.

**Materials and methods:** We conducted a quantitative descriptive study of deaths by pertussis between 2002 and 2012 using data from death certificates registered by the *Departamento Administrativo Nacional de Estadística*, and cases reported to the *Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública*, 2005-2012. Frequency measurements, morbidity and mortality ratios and female increased mortality were calculated.

**Results:** Fifty one point two percent of the deaths occurred in women; the year with more deaths was 2012; 67.3% occurred in urban areas, and 43.5% of the subjects were affiliated to the subsidized health regime. The risk of illness was 1.88 per 1,000 live births with increased risk in Vaupés and Vichada. The risk of death was 0.02 per 1,000 live births; there was a decrease in the lethality trend.

**Conclusions:** Pertussis has reemerged with increasing mortality and morbidity. Since this is a preventable disease through vaccination, it is advisable to increase control and enhance vaccination coverage in both children and adults, who are an important reservoir of the disease. The effective control of pertussis

#### Contribución de los autores:

Doris Cardona, Ángela Segura y María Osley Garzón: concepción de la idea, construcción de la propuesta, gestión administrativa, generación de productos, revisión del manuscrito

Mateo Calle y Maite Catalina Agudelo: procesamiento de datos, generación de resultados, análisis e interpretación, redacción del manuscrito



demands continued work aimed at early identification. It is also necessary to carry out actions to improve data quality in order to facilitate its analysis and the generation of more valid information.

**Key words:** whooping cough/mortality, *Bordetella pertussis*, morbidity, respiratory tract diseases, immunization schedule, immunization coverage, vaccination.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3117>

La tos ferina es una infección de las vías respiratorias que se caracteriza por tos, dificultad para respirar y estridor inspiratorio, y cuyas complicaciones pueden ser graves y letales. La enfermedad se presenta principalmente en niños menores de un año, sin embargo, las personas jóvenes y adultas también pueden padecerla y ser una fuente importante de transmisión a los niños sin vacunación o con esquema incompleto.

La infección es causada por *Bordetella pertussis*, bacteria que invade el sistema respiratorio y se transmite fácilmente por medio de las gotas expulsadas por las personas infectadas al toser o estornudar (1). La infección varía según las características del huésped, la edad, el estado inmunitario y las enfermedades concomitantes (2); se presenta de forma leve en adolescentes y personas mayores, pero, en lactantes tiene altas tasas de mortalidad y de complicaciones (3), siendo la neumonía, las convulsiones y los ataques de tos las más comunes (4).

La vacunación es la estrategia preventiva más eficaz en el control de la transmisión (5-7). Según diversos estudios, la principal fuente de contagio en los lactantes son los familiares cercanos, como padres, abuelos o hermanos, por lo cual la prevención y la detección de casos en personas adultas se convierten en unos de los principales factores de protección contra la tos ferina en lactantes (8-10). Varios estudios en España han destacado el papel de los familiares, jóvenes o adultos, en el contagio de la tos ferina a lactantes que aún no han iniciado su vacunación o no han completado el esquema (García M, Campins M, Roca J, Moraga F, Baquero F, Gené A, *et al.* *Bordetella pertussis* infection in infants and their household contacts. Fourth Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Warsaw, Poland, September 1-4, 2005) (5,11).

Correspondencia:

Doris Cardona, Calle 10 N° 22-04. Medellín, Colombia  
Teléfono: (574) 444 0555, extensión 1445  
[dcardona@ces.edu.co](mailto:dcardona@ces.edu.co)

Recibido: 06/11/15; aceptado: 05/04/16

La tos ferina es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de muerte evitable con la vacunación; se estima que anualmente a nivel mundial se presentan entre 20 y 40 millones de casos, y entre 200.000 y 400.000 fallecimientos, y que más del 90 % de estos ocurren en países donde las tasas de vacunación son mínimas (12,13). En 1940, se introdujo la primera vacuna para prevenir la enfermedad, la cual tuvo un gran impacto en la reducción de su incidencia y mortalidad (14).

Según la OMS, en la región de las Américas la tos ferina ha mostrado un comportamiento reemergente en los últimos años (15,16). El boletín de 2012 de alerta epidemiológica por tos ferina informaba que “durante el 2011 e inicios del 2012 se registró un aumento en el número de casos de tos ferina en Argentina, Colombia, Chile, Canadá y Estados Unidos” (17).

Según los datos de la OMS para ese año, en la región de las Américas se presentaron cerca de 193.192 casos de tos ferina y se reportaron coberturas de vacunación de 94 %, aproximadamente, en menores de un año (16). En Colombia, según el Instituto Nacional de Salud, la cobertura de vacunación en la población permanece en 80 %, y los últimos tres picos de la enfermedad se registraron en 2006, 2009 y 2012 (18).

Desde que se implementó el programa de vacunación contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (vacuna DPT) para menores de seis años en el país, los casos de tos ferina se han reducido de manera importante, así como las tasas de mortalidad por esta enfermedad. La cobertura de la vacunación aumentó en 53 % entre 1982 y 1993, aproximadamente, y en el 2010 se alcanzó una cobertura de vacunación del 88 % (19).

En este contexto, es necesario conocer los cambios que se han presentado en torno a la tos ferina en la última década, considerando que es una enfermedad prevenible con vacunación y que ha mostrado un comportamiento reemergente en los últimos años; esta situación pone de manifiesto las falencias en materia de vigilancia y control de la enfermedad en la población general y en los niños menores de cinco años en particular (17).

Con el fin de conocer las tendencias de la morbilidad y la mortalidad por tos ferina en Colombia desde una perspectiva epidemiológica, en el presente estudio se planteó como objetivo analizar los cambios registrados en dichas tendencias en los menores de un año entre 2002 y 2012.

### Materiales y métodos

Se hizo un estudio transversal utilizando fuentes de información secundarias de las muertes por tos ferina registradas en los certificados de defunción del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) entre 2002 y 2012, cuyas causas básicas correspondieran a los códigos A370, A371, A378 y A379 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10) (20). Durante el periodo de estudio no se presentaron casos con causa asociada a la tos ferina (código Z237); también, se consideraron los registros de casos de tos ferina reportados en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila).

Se analizaron las 168 muertes por tos ferina ocurridas en menores de un año entre 2002 y 2012, y los 10.470 casos de tos ferina reportados entre 2005 y 2012. El procesamiento de la información se hizo con el paquete SPSS®, versión 21 (licencia de la Universidad CES). El análisis univariado se hizo por sexo, año de defunción, departamento, área de residencia, régimen de seguridad social y causa básica; se hizo un análisis bivariado con el fin de identificar las posibles asociaciones de las variables analizadas con el sexo, utilizando la prueba de independencia de ji al cuadrado con un nivel de significación de 5 %. Las tasas de mortalidad infantil se calcularon usando como denominador el número total de nacidos vivos cada año, así como el promedio de las tasas de mortalidad para los once años estudiados, y las tasas de aumento de la mortalidad femenina. La georreferenciación de las tasas de mortalidad se hizo mediante el programa ArcGis 10®.

### Consideraciones éticas

Según la Resolución 008430 de 1993, este estudio se clasifica como una investigación "sin riesgo", por lo cual no se requirió de consentimiento informado de las familias de los fallecidos.

### Resultados

#### Características demográficas

Entre 2002 y 2012, se presentaron en Colombia 173 muertes cuya causa básica fue la tos ferina; de estas, 97,1 % (168) ocurrió en menores de un año,

51,2 % de los cuales eran niñas; el año con más defunciones fue el 2012 (32,1 %), seguido por el 2005 (13,1 %) y el 2002 (11,3 %); el ente territorial de residencia donde se observó el mayor porcentaje de muertes fue Bogotá (33,3 %), seguido del departamento de Antioquia (12,5 %); es importante mencionar que en uno de los casos de muerte no se contó con el dato del departamento de residencia. El 67,3 % de los niños fallecidos residía en el área urbana; el 43,5 % estaba afiliado al régimen subsidiado de salud, el 35,1 %, al régimen contributivo, el 20,2 % no tenía ninguna afiliación y el 1,2 % de los registros no tenía información del régimen de seguridad social. Se observó que 79,8 % de las defunciones se registró con el código A379 de la CIE-10, el cual corresponde a tos ferina no especificada; 7,8 %, con el código A371, es decir, tos ferina debida a *B. parapertussis*; 7,1 %, con el A378, o sea, tos ferina debida a otras especies de *Bordetella*, y 5,4 %, con el A370, correspondiente a tos ferina debida a *B. pertussis*.

Al analizar el comportamiento de las defunciones según el sexo, se encontró que en los hombres se presentaron más muertes en 2012 (34,2 %) y 2002 (14,6 %), en tanto que en las mujeres los años de mayor defunción fueron 2012 (30,2 %) y 2005 (16,3 %), pero estas diferencias no fueron significativas ( $\chi^2=9,560$ ;  $p=0,480$ ). En cuanto al área de residencia de las mujeres fallecidas, 74,4 % de las muertes se produjeron en el área urbana, y en cuanto a los hombres, el 59,8 % ( $\chi^2=6,474$ ;  $p=0,166$ ). En ambos sexos el porcentaje de muertes fue mayor entre los afiliados al régimen subsidiado de salud, con 48,8 % en los hombres y 38,4 % en las mujeres ( $\chi^2=2,060$ ;  $p=0,560$ ). En cuanto a los casos de tos ferina reportados entre 2005 y 2012 (10.470), el 37,8 % ocurrió en el 2012 y el 34,1 % en el 2011. En cuanto al ente territorial, se observó un mayor porcentaje de muertes en el departamento de Antioquia (31,6 %) y en Bogotá, D.C. (28,2 %); cabe resaltar que en el archipiélago de San Andrés se presentó solo un caso de tos ferina durante los años estudiados.

### Morbilidad

El riesgo de enfermar por tos ferina observado en niños menores de un año entre el 2005 y el 2012 fue de 1,88 por mil nacidos vivos; la tendencia de la morbilidad mostró un aumento de 98 % entre el 2005 (1,27 muertes por mil nacidos vivos) y el 2012 (5,85 muertes por mil nacidos vivos), con algunas variaciones a lo largo de estos años, presentándose la mayor morbilidad en el 2012 y el 2011 (figura 1).

En cuanto al comportamiento de la enfermedad en los departamentos, en el distrito capital y en los distritos especiales, se observó un mayor riesgo de enfermar en el departamento del Vaupés, con una tasa de morbilidad de 16,10 casos por mil nacidos vivos, y en el departamento del Vichada, con 5,28 casos por mil nacidos vivos; en tercer lugar se ubicó el departamento del Antioquia (4,37 por mil nacidos vivos), seguido del departamento del Guainía (3,86 por mil nacidos vivos). Los departamentos con menor riesgo fueron La Guajira (0,08 por mil nacidos vivos) y Atlántico (0,12 por mil nacidos vivos). En la figura 2 se muestra el comportamiento de la morbilidad por año en los cuatro departamentos con las tasas más altas; cabe resaltar que el departamento del Vaupés se mantuvo con una tasa de cero entre 2005 y 2008, y mostró un aumento importante en el 2009 y el 2012; las tasas más altas en el departamento del Vichada se presentaron en el 2008 y el 2012 (figura 2).

**Mortalidad**

El riesgo de morir por tos ferina durante el periodo de estudio fue de 0,02 por mil nacidos vivos; el año en el cual se observó mayor mortalidad fue el 2012

con 0,08 muertes por cada mil nacidos vivos y el año con la menor tasa de mortalidad fue el 2010 con 0,003 muertes por cada mil nacidos vivos. La tendencia de la mortalidad mostró variaciones tanto en los hombres como en las mujeres, aumentando entre el 2002 y el 2012 en 58,6 % entre los hombres y en 73,9 % entre las mujeres (figura 3).

Vaupés fue el departamento con mayor mortalidad durante los once años estudiados (0,65 muertes por cada mil nacidos vivos) (cuadro 1). En los hombres, el mayor riesgo de morir se observó en este departamento (0,66 muertes por mil nacidos vivos) y en Putumayo (0,10 muertes por mil nacidos vivos); la mayor tasa de mortalidad en las mujeres se registró en el departamento del Guainía, con 0,71 muertes por mil nacidos vivos, seguido por Vaupés, con 0,64 muertes por mil nacidos vivos. En todos los años y entes territoriales, la mortalidad fue mayor en las mujeres que en los hombres, observándose el mayor registro en 2005 (mortalidad femenina=0,04) y en los departamentos de Atlántico (mortalidad femenina=2,75) y Cauca (mortalidad femenina=2,58) (figuras 4 y 5).

**Letalidad**

En el periodo de estudio, la letalidad por tos ferina en menores de dos años fue de 1,28 %, observándose la mayor proporción en el 2007 (3,48 %) y la menor, en el 2011 (0,42 %). A pesar de que la tendencia ha sido variable, ha mostrado un comportamiento hacia la disminución (figura 6).

**Discusión**

La tos ferina es un problema de salud pública que ha venido aumentando en la última década, principalmente en niños menores de dos años. El análisis de los datos de los certificados de defunción del DANE y de los registros del Sivigila, permitió

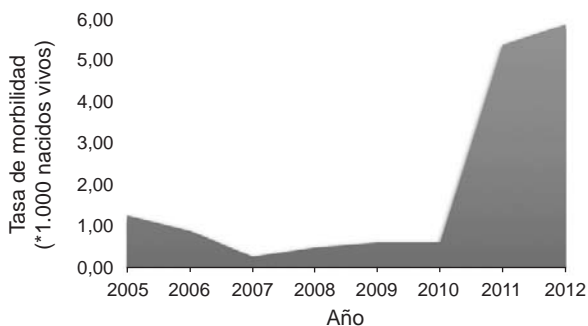


Figura 1. Tendencia de la morbilidad por tos ferina en menores de un año, Colombia, 2005-2012

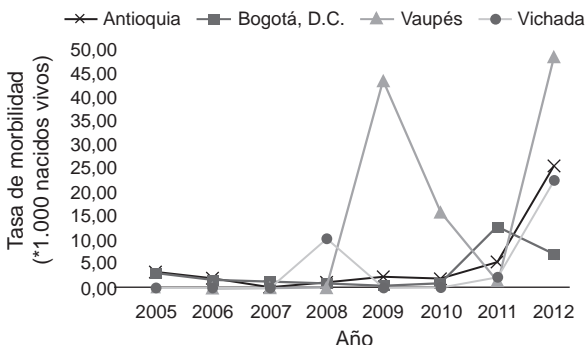


Figura 2. Tendencia de la morbilidad por tos ferina en menores de un año en Antioquia, Bogotá, Vaupés y Vichada, entre 2005 y 2012

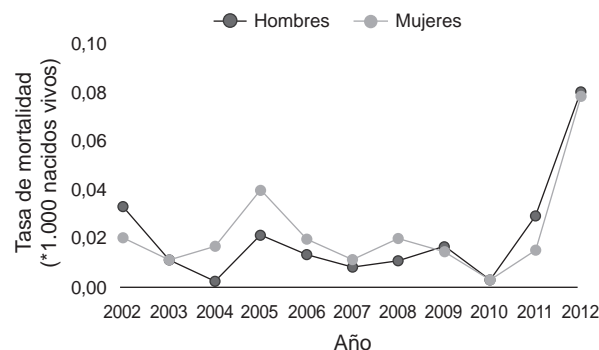
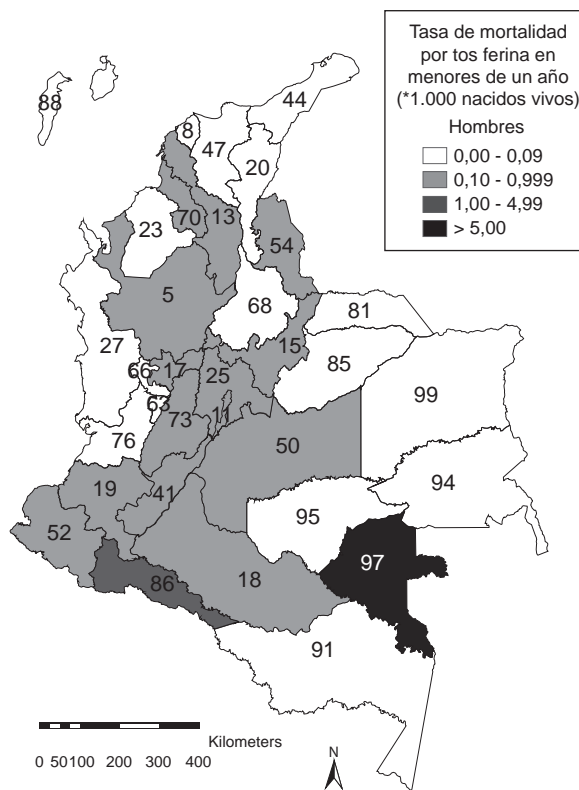


Figura 3. Tendencia de la mortalidad por tos ferina en menores de un año, Colombia, 2002-2012

**Cuadro 1.** Tasas de mortalidad por tos ferina en menores de un año y aumento de la mortalidad femenina, Colombia, 2002-2012

Ente territorial	Muertes	Nacimientos	Tasa de mortalidad	Mortalidad femenina
5 Antioquia	21	94.636	0,02	1,17
8 Atlántico	7	40.624	0,02	2,75
11 Bogotá	56	112.478	0,05	1,31
13 Bolívar	2	31.846	0,01	0,00
15 Boyacá	3	20.523	0,01	0,00
17 Caldas	4	14.079	0,03	1,06
18 Caquetá	5	7.249	0,06	1,59
19 Cauca	7	18.263	0,03	2,58
20 Cesar	1	20.418	0,00	-
25 Cundinamarca	9	35.901	0,02	1,31
27 Chocó	2	5.181	0,04	-
41 Huila	10	20.873	0,04	0,70
50 Meta	2	15.922	0,01	0,00
52 Nariño	5	23.489	0,02	0,70
Norte de Santander	4	20.936	0,02	0,00
66 Risaralda	1	12.942	0,01	-
68 Santander	2	33.737	0,01	1,07
70 Sucre	1	15.530	0,01	0,00
73 Tolima	8	23.295	0,03	0,64
Valle del Cauca	3	62.297	0,00	0,53
81 Arauca	3	5.083	0,05	-
85 Casanare	1	5.937	0,02	-
86 Putumayo	3	5.208	0,05	0,00
94 Guainía	2	518	0,35	-
97 Vaupés	4	559	0,65	0,96
99 Vichada	1	829	0,11	-
Total	167	648.509	0,02	1,11



**Figura 4.** Mapa de mortalidad por tos ferina en niños menores de un año, Colombia, 2002-2012

determinar el comportamiento de la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad en el país según diversas variables sociodemográficas. Se observó que en Bogotá, D.C., y en el departamento de Antioquia se reportó el mayor número de casos y de muertes por tos ferina; sin embargo, el mayor riesgo de enfermar y de morir por la enfermedad se registró en el departamento del Vaupés. Es importante resaltar que el mayor número de muertes se produjo en niños afiliados al régimen subsidiado, aunque las muertes entre los niños no afiliados también representaron un porcentaje importante.

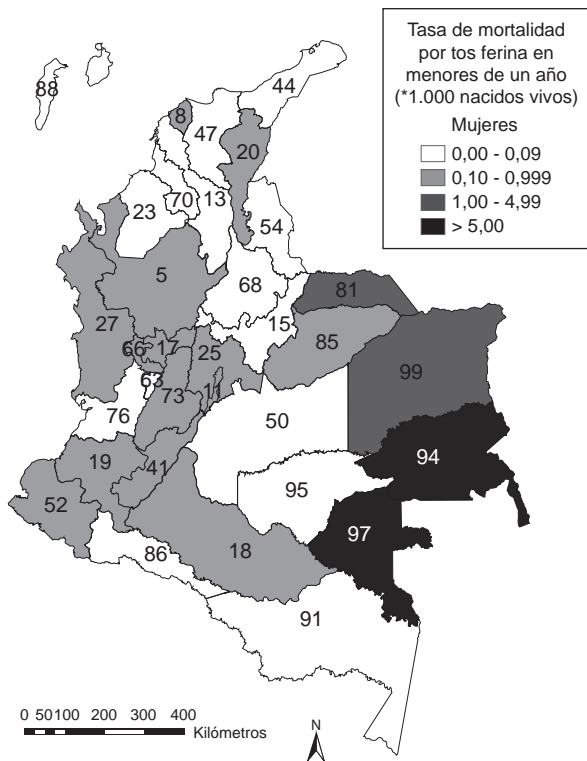
A pesar de que la tos ferina es una enfermedad que ataca principalmente a la población infantil, con mayores complicaciones, no es ajena a otros grupos de edad. Según el Instituto Nacional de Salud, se han evidenciado cambios en el comportamiento epidemiológico de la tos ferina en los últimos años, los cuales reflejan la presencia de la infección en otros grupos poblacionales, como escolares y adultos jóvenes (21). Por otra parte, aún se observan falencias en los registros de las fuentes utilizadas, ya que se notó la ausencia de muertes en otros grupos de población y que en 80 % de los

certificados de defunción se registró como causa básica de la muerte la tos ferina no identificada, lo cual no permitió diferenciar adecuadamente si la especie causante era *B. pertussis* u otra (22).

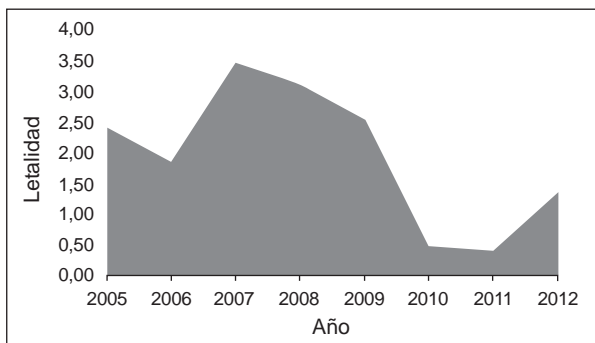
La búsqueda activa de tos ferina en Colombia se inició en el 2010 y, aunque se clasificaba como “evento de interés en salud pública” desde tiempo atrás, el control epidemiológico y la notificación obligatoria solo se exigieron a partir de ese año (23), lo cual explicaría el aumento de casos observado en el 2011 y el 2012, así como el incremento de los registros de mortalidad por tos ferina en el 2012.

La morbilidad ha mostrado una tendencia al aumento, con el mayor pico en el 2012; la mortalidad también mostró una tendencia a aumentar, principalmente entre el 2010 y el 2012, cuando el incremento de muertes por tos ferina fue de 96 %, aproximadamente, con respecto al 2009; a pesar de que la mortalidad entre las mujeres fue mayor que entre los hombres en todos los años del estudio, la tendencia fue similar para ambos sexos. En varios estudios se ha evidenciado que la situación de la tos ferina en Europa también ha tenido una tendencia al aumento, incluso en los países con





**Figura 5.** Mapa de mortalidad por tos ferina en niñas menores de un año, Colombia, 2002-2012



**Figura 6.** Tendencia de la letalidad por tos ferina en menores de un año, Colombia, 2005-2012

altas coberturas de vacunación y que su incidencia en niños menores de cinco años ha sido mayor, con tasas de 15 casos por cien mil habitantes, aproximadamente; la incidencia en los niños de 10 a 14 años y en los adolescentes de 15 a 19 años también ha aumentado de forma notable en Europa (24).

A pesar de que la inmunización activa mejoró el control de la tos ferina en Colombia, en las últimas décadas este problema ha comenzado a incrementarse nuevamente (25), lo cual ha ido de

la mano, además, con una importante reducción en la cobertura de la vacunación (21). Según un estudio hecho por la Secretaría de Salud de Bogotá, también se ha registrado un aumento de la mortalidad por tos ferina, específicamente entre los menores de un año, y se constató que el mayor número de casos se había presentado en niños entre los dos y los cuatro meses de edad, seguidos por los menores de dos meses (26).

El aumento en la morbilidad observado en el 2012 es bastante alarmante, sobre todo si se considera el hecho de que la falta de vacunación y la vacunación incompleta constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Según los informes de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Salud sobre esta enfermedad publicados en el 2014, la cobertura de vacunación contra la tos ferina en el país durante los últimos cinco años se había mantenido en el 80 %, en promedio (18); además, en 61,2 % de los casos registrados en el 2012 no había antecedentes de vacunación y en 14,7 % de ellos solo se había registrado una aplicación de la dosis. En el documento se menciona también que 55,9 % de los casos presentados en el 2012 correspondía a menores de un año (21) y las defunciones se registraron en este grupo de edad. Para el 2012, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó un incremento de los casos detectados en lactantes y en adolescentes de Argentina, Chile, Canadá y Estados Unidos (8,27). En España, a partir de 1998, la cobertura de vacunación comenzó a aumentar y se ha mantenido por encima del 95 %, lo cual propició un descenso en la incidencia de la enfermedad hasta el año 2010, en el cual se presentó un importante aumento en el número de casos, destacándose la participación de los adultos como principal fuente de infección en los niños (24).

En sus recomendaciones, la OPS ha hecho énfasis en el fortalecimiento de la vigilancia de esta enfermedad, en el análisis de las coberturas de vacunación en menores de un año y en la evaluación periódica del impacto de las estrategias de vacunación en cada país, y ha señalado que se debe garantizar la cobertura de tres dosis de la vacuna DPT en niños menores de un año de edad (20). Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos recomiendan la utilización de la vacuna en las mujeres embarazadas a partir de la semana 20 de gestación, lo cual busca proteger a los niños menores de tres meses frente a la enfermedad (28). Por su parte, en 2014, el gobierno colombiano amplió la cobertura de vacunación de

las mujeres a partir de la semana 26 de gestación con una dosis de vacuna Tdap (*Pertussis* acelular-tétano, difteria, tos ferina), estrategia que sigue los lineamientos del Comité Nacional de Prácticas en Inmunizaciones (CNPI) (19).

Si bien los menores de seis meses suelen ser los más afectados por la tos ferina y quienes presentan las complicaciones más letales, en este grupo la mayoría de los casos se presenta en los menores de un mes. Según varios estudios, los familiares cercanos, como padres, abuelos y hermanos, son la principal fuente de contagio de los lactantes, por lo cual la prevención y la detección de casos en personas adultas se convierte en uno de los principales factores de protección contra la tos ferina en los lactantes (8-10).

Los datos registrados por el Instituto Nacional de Salud reflejan el aumento de casos en los últimos años entre escolares, jóvenes y adultos, debido, principalmente, a deficiencias en los esquemas de vacunación y a la naturaleza temporal de la inmunidad clínica que ofrece la vacuna. Aunque en estos grupos poblacionales no se registraron muertes, son un reservorio importante de la infección con una gran capacidad para propagarla, lo cual pone en mayor riesgo a la población de menores de un año (21,22). La estrategia de vacunar a los adolescentes ha tomado fuerza en varios países como forma de protegerlos y disminuir las fuentes de infección en la comunidad, y en muchos de ellos se ha logrado una reducción en las tasas de tos ferina, a pesar de ser una iniciativa relativamente nueva (24,29,30). La sola inmunización de las madres, principales transmisoras de la tos ferina al lactante, no es suficiente para reducir la incidencia en los menores de seis meses (31).

En uno de los informes del Instituto Nacional de Salud en el 2014 (21), se señalaba que 27 de los brotes confirmados de tos ferina en el 2012 se habían registrado en Antioquia, principalmente en instituciones educativas de Medellín y Envigado, donde se confirmó que el caso índice fue una persona adulta, externa a la institución, y que la enfermedad había sido transmitida por los profesores.

En su estudio sobre la vacunación contra la tos ferina, Ulloa-Gutiérrez (32) concluye que se deben replantear los esquemas de vacunación para incluir la inmunización de adolescentes y adultos, ya que dicha estrategia contribuye a la disminución de la infección y de las tasas de mortalidad por esta enfermedad en los infantes.

Debido al aumento de casos de tos ferina en los últimos años (33), en España se han implementado nuevas estrategias de vacunación de adolescentes, de vacunación sistemática de adultos y personal sanitario, y la estrategia del nido, es decir, la vacunación de las personas adultas que tienen contacto con lactantes, así como la vacunación precoz en el neonato y en el lactante y la vacunación de las mujeres embarazadas (24).

En contraste con el aumento de la morbilidad y la mortalidad por tos ferina, la letalidad disminuyó y presentó el pico más alto en el 2007 (cuando se observó menor morbilidad) y, los más bajos, en el 2010 y el 2011.

Es preocupante que, a pesar de que la tos ferina es una enfermedad prevenible, aún se sigan presentando casos y muertes. La reaparición de la enfermedad pone de manifiesto la necesidad de aumentar las medidas de control y prevención, no solo en los niños menores de un año, quienes tienen mayor riesgo y presentan la letalidad más elevada, sino también, en personas jóvenes y adultas, cuyo riesgo de enfermar ha aumentado. Además, aunque los registros de mortalidad no reflejan casos en estos grupos de edad, estos representan un riesgo para la población infantil, pues se convierten en los principales agentes transmisores de la enfermedad. Esta es una enfermedad prevenible con la vacunación, por lo cual se recomienda la adopción de medidas de control permanentes encaminadas a lograr la máxima cobertura y a garantizar la administración del esquema completo de vacunación tanto en niños como en adultos, especialmente mujeres embarazadas. De igual manera, el control efectivo de la tos ferina exige un trabajo continuo orientado a su detección oportuna, principalmente en los menores de un año, entre quienes las tasas de letalidad son altas, así como a la investigación sobre la infección en pro de mejorar las acciones de control.

Llama la atención que sean precisamente Bogotá y Antioquia donde se registre en mayor proporción la enfermedad, pues se esperaría que, dado que cuentan con mayores recursos, se podría prevenir y tratar de manera exitosa. Desde otra perspectiva, sin embargo, precisamente la mayor capacidad operativa de estos grandes centros urbanos a la hora de detectar los casos y hacer el seguimiento adecuado podría explicar sus mayores tasas. De todas maneras, resulta preocupante el elevado número de muertes por esta causa

y el alto subregistro que puede haber en otros departamentos con menos recursos técnicos y tecnológicos. Persisten, además, los problemas concernientes a la calidad de los registros y los datos disponibles para trabajar de manera adecuada en los diferentes tipos de análisis necesarios en la vigilancia en salud pública.

### Conflicto de intereses

No hubo conflicto de intereses en el curso del presente estudio.

### Financiación

El proyecto de investigación no fue financiado por ninguna entidad.

### Referencias

- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.** Inmunización: tos ferina. Fecha de consulta: 26 de noviembre de 2015. Disponible en: [http://www.unicef.org/spanish/immunization/23245\\_pertussis.html](http://www.unicef.org/spanish/immunization/23245_pertussis.html)
- Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK.** Pertussis: A reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2013;88:507-14.
- Villalobos E, Martínez J, Cano J, Flores P, Sánchez B.** Factores de riesgo de complicaciones y duración del ingreso hospitalario en pacientes con tos ferina. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2012;14:207-15. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322012000400005>
- Sizaire V, Garrido M, Masa J, Martínez MV.** Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill.* 2014;19:6-7. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.32.20875>
- Uriona S, Martínez X, Campins M, Codina G, Ferrer A, Rodrigo JA, et al.** Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2012;141:376-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.017>
- Heininger U.** Pertussis: What the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:78-9. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31823b034e>
- Snyder J, Fisher D.** Pertussis in childhood. *Pediatr Rev.* 2012;33:412-20. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.33-9-412>
- Dirección de Redes en Salud Pública, Grupo de Enfermedades Prevenibles por Vacunación, Instituto Nacional de Salud.** Informe de vigilancia en salud pública de tos ferina, 2011-2014. Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/exámenes-de-inter%C3%A9s-en-salud-pública/Microbiología/INFORME%20DE%20VIGILANCIA%20EN%20SALUD%20P%C3%A9BLICA%20DE%20TOS%20FERINA%202011-2014.pdf>
- Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, Staff M, Vally H.** Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2010;34:116-21.
- Baptista PN, Magalhaes VS, Rodrigues LC.** The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e111-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.02>
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernández VR, Carvalho PR, Ávila-Agüero ML, Goh DY, et al.** Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:238-42. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000256750.07118.ee>
- Moraga F, Iglesias S, Martínez X, Codina G, Gorriç P, Campins M.** Tos ferina en el lactante. ¿Quién lo contagia? *Vacunas.* 2012;13:88-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S1576-9887\(12\)70046-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1576-9887(12)70046-8)
- World Health Organization.** Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999;74:137-43.
- World Health Organization.** Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;80:31-9.
- Muñoz M, Garzón C, Díaz I, Crespo P, Fernández M, Espino R.** Estrategia Nido para la prevención de tos ferina: una herramienta para el pediatra. *Vox Paediatrica.* 2013;20:22-4.
- World Health Organization.** Immunization surveillance, assessment and monitoring. Fecha de consulta: 4 de septiembre de 2014. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/)
- Organización Mundial de la Salud.** Alerta epidemiológica tos ferina (coqueluche). Fecha de consulta: 26 de noviembre de 2014. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=17052&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17052&Itemid)
- Instituto Nacional de Salud. Ministerio de la Protección Social de Colombia.** Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Tosferina. Fecha de consulta: 6 de marzo de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tos%20ferina.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud.** Lanzamiento campaña vacunación contra la tosferina en el marco de la celebración en Colombia del Día Mundial de la Salud, 2014. Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2168:lanzamiento-campana-vacunacion-contra-la-tosferina-en-el-marco-de-la-celebracion-en-colombia-del-dia-mundial-de-la-salud-2014&Itemid=100021](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=2168:lanzamiento-campana-vacunacion-contra-la-tosferina-en-el-marco-de-la-celebracion-en-colombia-del-dia-mundial-de-la-salud-2014&Itemid=100021)
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud.** Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: décima revisión. Ginebra: OPS, OMS; 1995. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2014. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume3.pdf>
- Ulloa A.** Comportamiento epidemiológico de la vigilancia de tos ferina en Colombia, 2012. *Inf Quinc Epidem Nac.* 2014;19:187-98.
- Spector TB.** Pertussis. *Med Clin North Am.* 2013;97:537-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.02.004>
- Ministerio de Salud y Protección Social.** Intensificación de acciones en vigilancia, control y manejo de los casos de tos ferina a nivel nacional. Circular 0038 de 2012. Bogotá; 2012. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Circular-0038-de-2012.pdf>

24. **Campins M, Moreno D, Gil A, González F, Moroga F, Arístegui J, et al.** Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:240-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.011>
25. **Instituto Nacional de Salud.** Toma de muestras nasofaríngeas para el diagnóstico de tos ferina. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2013. Fecha de consulta: 17 de septiembre de 2014. Disponible en: [http://www.hospitalvistahermosa.gov.co/web/node/sites/default/files/boletines\\_2013/cove2013/febrero/folleto\\_toma\\_muestras\\_g\\_microbiologia.pdf](http://www.hospitalvistahermosa.gov.co/web/node/sites/default/files/boletines_2013/cove2013/febrero/folleto_toma_muestras_g_microbiologia.pdf).
26. **Beltrán S.** Situación actual pertussis o tos ferina en Colombia, 2013. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2014. Disponible en: [http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/Alerta\\_Pertussis\\_Colombia.pdf](http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/Alerta_Pertussis_Colombia.pdf).
27. **Pan American Health Organization.** Epidemiological alert. Pertussis (whooping cough), November 6, 2012. Fecha de consulta: 23 de octubre de 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=19324&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19324&Itemid=)
28. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1424-6.
29. **Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al.** Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunization: Rationale and strategies for consideration. *Vaccine*. 2001;20:641-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00393-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00393-0)
30. **Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al.** New pertussis vaccination strategies beyond infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1802-9. <http://dx.doi.org/10.1086/426020>
31. **Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Muñoz FM, Baker CJ.** Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54:78-84. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir765>
32. **Ulloa-Gutiérrez R.** Estrategias actuales de vacunación contra la tos ferina en niños y en adultos. *Acta Pediátr Costarric*. 2012;20:81-7.
33. **Instituto de Salud Carlos III.** Situación de la tos ferina en España. Madrid, junio de 2009. Fecha de consulta: 2 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informatosferinajunio2009.pdf>.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Estrategia más costo-efectiva para el diagnóstico de la infección bacteriana grave en lactantes con síndrome febril sin foco

Jefferson Antonio Buendía<sup>1</sup>, Juana Patricia Sánchez-Villamil<sup>2</sup>, Gabriela Urman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Departamento de Salud Materno-Infantil, Universidad Maimonides, Buenos Aires, Argentina

**Introducción.** A pesar de los avances en la vacunación, la infección bacteriana grave en menores de dos años con fiebre sin foco sigue siendo un motivo de preocupación para médicos y padres. Por ello, resulta relevante contar con información sobre el costo-efectividad de su diagnóstico para la adopción de las decisiones pertinentes.

**Objetivo.** Evaluar el costo-efectividad de cuatro estrategias para la detección en Argentina de la infección bacteriana grave en lactantes con fiebre sin foco.

**Materiales y métodos.** En una cohorte hipotética de 10.000 pacientes se evaluó mediante la técnica del árbol de decisiones la costo-efectividad de cuatro estrategias para la detección de la infección bacteriana grave: criterios de Rochester más prueba de proteína C reactiva, criterios de Rochester más prueba de procalcitonina, criterios de Rochester y conducta expectante.

**Resultados.** La estrategia de aplicación de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva resultó ser la más costo-efectiva, con una razón de costo-efectividad de USD\$ 784 por caso correctamente diagnosticado frente a USD\$ 839 para los criterios de Rochester más la prueba de procalcitonina, USD\$ 1.116 para la conducta expectante y USD\$ 1.193 para los criterios de Rochester. En el análisis de sensibilidad se determinó que, ante una probabilidad de infección bacteriana grave igual o menor de 14 %, la estrategia de elección era la conducta expectante.

**Conclusiones.** La utilización combinada de los criterios de Rochester más la prueba de la proteína C reactiva constituyó la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección bacteriana grave en lactantes de uno a tres meses con fiebre sin foco. Sin embargo, en casos de bajo riesgo de dicha infección, la conducta expectante constituyó la estrategia de elección.

**Palabras clave:** infecciones bacterianas/diagnóstico, fiebre, lactante, análisis costo-beneficio.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2718>

### Cost-effectiveness of diagnostic strategies of severe bacterial infection in infants with fever without a source

**Introduction:** Serious bacterial infections in infants under 2-years-of-age with fever without a source remains, despite advances in vaccination, a matter of concern for both physicians and parents. Having cost-effectiveness information is relevant to guide decision making in clinical practice in this scenario.

**Objective:** To determine the cost-effectiveness of four different strategies of screening in Argentina for serious bacterial infection in children presenting with fever without a source.

**Materials and methods:** We designed a decision tree to model a hypothetical cohort of 10,000 children with fever without a source. We compared the incremental cost-effectiveness of four strategies to detect serious bacterial infection: Rochester criteria + C reactive protein test, Rochester criteria + procalcitonin test, Rochester criteria, and expectant observation.

**Results:** Rochester criteria + C reactive protein test was the most cost-effective strategy with USD\$ 784 for each correctly diagnosed case versus USD\$ 839 of Rochester criteria + procalcitonin test, USD\$ 1,116 of expectant observation or USD\$ 1,193 of Rochester criteria. When the probability of serious bacterial infections was equal or less than 14%, the strategy of choice was expectant observation.

**Conclusions:** The Rochester criteria + C reactive protein test was the most cost-effective strategy to detect serious bacterial infection in one to three months old children with fever without a source. However, in low risk settings for such infection, the strategy of choice is expectant observation.

**Key words:** Bacterial infections/diagnosis, fever, infant, cost-benefit analysis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2718>

#### Contribución de los autores:

Jefferson Antonio Buendía y Gabriela Urman: diseño y ejecución.  
Todos los autores participaron en el análisis y redacción del manuscrito.

A pesar de los avances en la cobertura de la vacunación contra neumococo y *Haemophilus influenzae* en la pasada década, la creciente frecuencia de infección bacteriana grave en lactantes menores de dos años con diagnóstico de síndrome febril sin foco sigue siendo un motivo de preocupación frecuente para médicos y padres (1). En un análisis retrospectivo de un periodo de diez años de 668 niños hospitalizados, se reportó su incremento significativo al comparar el periodo de 2002 a 2006 (14,4 %) con el periodo de 1997 a 2001 (6,5 %) (2), debido, entre otras causas, al aumento de infecciones por *Escherichia coli* resistente a la ampicilina.

Por otra parte, la fiebre es un síntoma que genera ansiedad en los padres, sobre todo cuando no reciben información completa y veraz del personal de salud (3). La ansiedad de los padres influye directa o indirectamente en el proceso de adopción de las decisiones médicas, lo cual lleva a que no siempre se tomen con base en la información objetiva de las pruebas diagnósticas; en el caso de la infección bacteriana grave, ello se refleja, por ejemplo, en el uso indiscriminado de antibióticos para combatirla (4).

En un trabajo previo para determinar los métodos diagnósticos más costo-efectivos de detección de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco, se evidenció la superioridad en términos de costo-efectividad de la prueba de la proteína C reactiva comparada con los criterios de Rochester y la prueba de procalcitonina (5). Sin embargo, en los años recientes diversas autoridades han recomendado no hacer pruebas de laboratorio de rutina en niños con síndrome febril sin foco que hayan sido vacunados contra *H. influenzae* (HiB) y neumococo y que, además, presenten una buena condición clínica (6,7), alternativa que cada vez se utiliza más en la práctica médica.

Asimismo, durante el tratamiento de pacientes con síndrome febril sin foco, usualmente no se toman decisiones basadas en el resultado de una sola prueba sino en el conjunto de la información clínica y de laboratorio, lo cual explica la popularidad del

uso de escalas clínico-analíticas como los criterios de Rochester (8,9). El costo de pruebas como la de la procalcitonina (muy publicitada en los últimos años) y la de la proteína C reactiva cuantitativa puede ser hasta cinco veces mayor que el de los exámenes rutinarios de orina y el hemograma (10).

Dada la frecuencia de consulta por fiebre en lactantes y la creciente incidencia de la infección bacteriana grave, no es de extrañar que las solicitudes de pruebas tengan un impacto cada vez mayor en los presupuestos de salud, que son especialmente precarios en los países en desarrollo. En este contexto, las evaluaciones de efectividad y costo-efectividad de las pruebas para la detección de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco deben basarse en la valoración conjunta con una escala clínico-analítica, y no únicamente en las pruebas por separado, tal como ocurre en la práctica clínica rutinaria.

En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la costo-efectividad de cuatro alternativas de detección de la infección bacteriana grave (criterios de Rochester Vs. criterios de Rochester más prueba de proteína C reactiva Vs. criterios de Rochester más prueba de procalcitonina Vs. conducta expectante) en lactantes de 1 a 3 meses de edad con síndrome febril sin foco en Argentina, y responder a la pregunta sobre cuál de esas cuatro alternativas resultaba la más costo-efectiva.

## Materiales y métodos

### Definición de caso

Se diseñó un modelo económico de costo-efectividad estructurado utilizando la técnica del árbol de decisiones, con el fin de seleccionar la mejor estrategia de diagnóstico de la infección bacteriana grave, definida como sepsis, meningitis bacteriana, neumonía o infección urinaria (9), en lactantes entre los uno y tres meses de edad con síndrome febril sin foco, el cual se definió, a su vez, como la presencia de fiebre en un paciente en el rango de edad mencionada en quien no se hubiera podido establecer la etiología con base en la historia clínica y el examen físico (7).

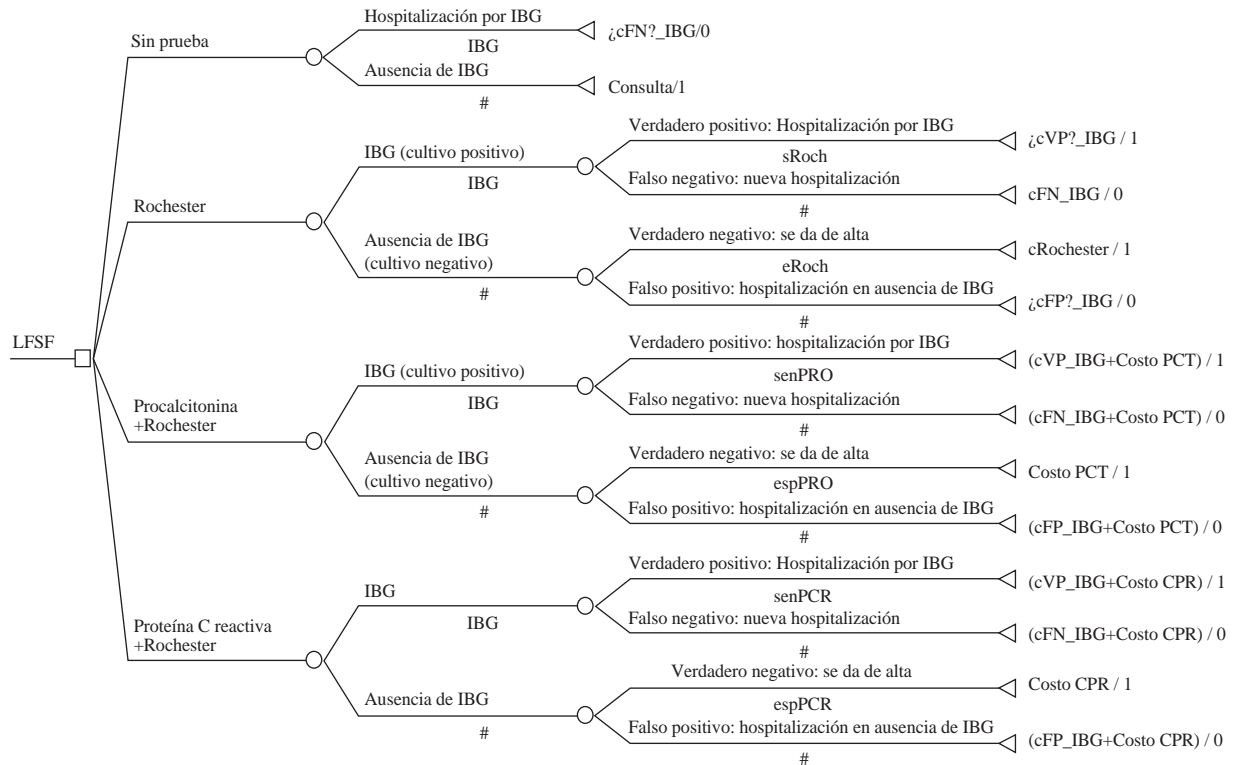
### Estrategias diagnósticas evaluadas y datos clínicos

Se evaluaron las cuatro estrategias de diagnóstico de la infección bacteriana grave mencionadas (figura 1). Los criterios de Rochester se consideraron como la prueba de referencia, ya que constituyen la estrategia más utilizada en la práctica

#### Correspondencia:

Jefferson Antonio Buendía, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D N° 62-83, Medellín, Colombia  
Teléfono: (+574) 219 6022  
jefferson.buendia@gmail.com

Recibido: 02/03/15; aceptado: 05/04/16



**Figura 1.** Árbol de decisiones planteado en el estudio  
 LFSF: lactante con fiebre sin foco. IBG: infección bacteriana grave. cFN: costo de falso negativo. cVP: costo de verdadero positivo. cFP: costo de falso positivo. eRoch: especificidad de criterios de Rochester. sRoch: sensibilidad de criterios de Rochester. ePCT: especificidad combinada de criterios de Rochester y prueba de procalcitonina. senPCT: sensibilidad combinada de criterios de Rochester y prueba de procalcitonina. eCPR: especificidad combinada de criterios de Rochester y prueba de proteína C reactiva. senCPR: sensibilidad combinada de criterios de Rochester y prueba de proteína C reactiva

clínica actual a nivel local (DeCicco T. Fiebre y ¿dónde está el foco? Quinto Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria. Buenos Aires, 17 a 20 de noviembre de 2010) (11,12). A continuación se describen las estrategias evaluadas en detalle.

- Criterios de Rochester (evaluación clínica, antecedentes, análisis de orina y hemograma) más prueba de proteína C reactiva: implica su aplicación a todos los pacientes (9,12,13).
- Criterios de Rochester más prueba de la procalcitonina: implica su aplicación a todos los pacientes (14).
- Conducta expectante: se hace solo la evaluación clínica y no se ordenan exámenes de laboratorio.
- Criterios de Rochester: constituyen la prueba de referencia.

Se incluyó la conducta expectante en la evaluación porque actualmente es la estrategia recomendada en los países desarrollados con altos niveles de cobertura de vacunación (6-9).

A continuación se detallan los puntos de corte utilizados para considerar como positivas las estrategias evaluadas. En el caso de la prueba de procalcitonina, se consideró como resultado positivo para la infección bacteriana grave un valor del péptido igual o superior a 0,81 mg/dl (14). En el caso de la prueba de la proteína C reactiva, se consideró como resultado positivo un valor superior a 17,7 mg/l (15). Según los criterios de Rochester, se consideró como positivo el caso del paciente que no cumplía con las condiciones de bajo riesgo, es decir, la ausencia de cualquiera de las siguientes condiciones: niño previamente sano sin complicaciones perinatales y sin tratamiento antibiótico anterior, examen físico normal, recuento de glóbulos blancos entre 5.000 y 10.000 por mm<sup>3</sup>, número de neutrófilos segmentados menor de 1.500 células por mm<sup>3</sup> y presencia de menos de 10 glóbulos blancos por campo en orina centrifugada (12,16).

Los datos clínicos relativos a la frecuencia de la infección bacteriana grave se tomaron del estudio de Torregosa, *et al.*, en población argentina (1),

por ser el de la muestra de mayor tamaño hasta la fecha. En cuanto a las estrategias que consideraban pruebas diagnósticas adicionales, los datos de sensibilidad y especificidad de cada una de ellas se extrajeron de revisiones sistemáticas con metaanálisis, ya que constituían la mejor evidencia disponible en el momento de la investigación. Para el análisis de sensibilidad, se tomaron directamente los valores publicados, así como sus intervalos de confianza (14,17-20) (cuadro 1).

### Costos considerados

El estudio asumió la perspectiva de la institución de salud financiadora o de tercer pagador. Se incorporaron al modelo los costos médicos directos utilizando la técnica de 'microcosteo' para cada uno de los siguientes aspectos: días de hospitalización (ocho días en promedio), medicamentos (antibióticos parenterales, ceftriaxona intravenosa, analgésicos, y líquidos intravenosos durante todos los días de hospitalización), pruebas diagnósticas (hemograma, dos hemocultivos, análisis de orina con urocultivo, examen citológico, análisis fisicoquímico con cultivo de líquido cefalorraquídeo), imágenes diagnósticas (radiografía de tórax, ecografía renal), procedimientos médicos (evaluación médica diaria) y de enfermería (cuidados diarios de enfermería).

La estimación del número de días de hospitalización, las pruebas diagnósticas, los medicamentos y las imágenes diagnosticas se basó en un consenso de expertos (jefe del servicio de Pediatría, dos pediatras de planta, infectóloga pediatra, jefe de compras e insumos, y auditor médico) y en la información contenida en las guías de práctica clínica locales (12).

El costo de la aplicación de los criterios de Rochester incluyó el costo de un hemograma y el de un análisis de orina completo con urocultivo. Se incluyeron los costos directos de las pruebas de procalcitonina y proteína C reactiva. El costo de

la hospitalización de cada paciente con resultado verdadero positivo incluyó los costos de los medicamentos, las pruebas diagnósticas y los demás costos descritos, durante ocho días.

El costo de la hospitalización de los pacientes de casos falsos positivos incluyó estos mismos costos, pero durante tres días de hospitalización, es decir, el periodo necesario para obtener los resultados de la lectura de los hemocultivos y urocultivos que, en caso de ser negativos, permiten dar de alta a los pacientes con buena evolución clínica.

El costo de la hospitalización de los pacientes de casos falsos negativos incluyó los mismos costos contemplados para los falsos positivos durante una primera hospitalización de tres días, y los de una segunda hospitalización para tratar la infección bacteriana grave (costo de un caso de falso positivo más el de un verdadero positivo). No se consideraron los costos indirectos (costos por ausentismo laboral, por ejemplo), ni los costos no médicos directos (transporte y otros).

La fuente de información de los costos fue el listado tarifario del 2010 del Hospital Español de Buenos Aires, el cual es un centro de atención privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todos los costos, expresados en dólares estadounidenses, se presentan en el cuadro 2. Dado que el horizonte temporal analizado correspondió a la duración de un episodio de infección bacteriana aguda sin recurrencia, no se aplicaron tasas de descuentos a los costos.

### Costo-efectividad y análisis estadístico

Mediante la técnica del árbol de decisiones se estimaron la proporción de casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y verdaderos negativos), los costos finales, los costos por caso correctamente diagnosticado, y las razones de costo-efectividad para cada una de las estrategias evaluadas (figura 1).

**Cuadro 1.** Probabilidades empleadas en los nodos del modelo

Probabilidad	Valor	Valor inferior	Valor superior	Fuente
Probabilidad de infección bacteriana grave	0,338	0,050	0,400	(1)
Probabilidad de infección bacteriana grave por neumococo	0,029	0,004	0,100	(1,17)
Efectividad de la vacunación	0,930	0,796	0,985	(18)
Sensibilidad de los criterios de Rochester	0,956	0,931	0,974	(19)
Especificidad de los criterios de Rochester	0,490	0,360	0,690	(19)
Sensibilidad de la prueba de proteína C reactiva	0,751	0,627	0,845	(14)
Especificidad de la prueba de proteína C reactiva	0,761	0,710	0,806	(14)
Sensibilidad de la prueba de procalcitonina	0,771	0,707	0,967	(20)
Especificidad de la prueba de procalcitonina	0,804	0,303	0,830	(20)



**Cuadro 2.** Costos de los diferentes estados y pruebas evaluadas en el modelo

Costo en USD	Valor	Valor inferior	Valor superior
Costo de hospitalización de casos de falsos negativos de infección bacteriana grave	2.271	1.578	3.508
Costo de hospitalización de casos de verdaderos positivos de infección bacteriana grave	1.624	1.403	2.631
Costo de hospitalización de casos de falsos positivos de infección bacteriana grave	646	175	701
Costo de la prueba de procalcitonina	68	17	70
Costo de criterios de Rochester	9	3,5	17
Costo de la prueba de proteína C reactiva	7	1,7	10
Costo de la consulta médica	4	2.3	15

En cada comparación de dos estrategias, se estimaron las razones de costo-efectividad (costo por cada caso adicional correctamente diagnosticado). La validez de las estimaciones se evaluó, primero, mediante un análisis de sensibilidad de una vía, un gráfico de tornado y el análisis de los valores límites permisibles para determinar las variables con mayor influencia en el análisis de sensibilidad. Además, se hizo un análisis probabilístico de sensibilidad usando la técnica de Monte Carlo con una simulación de una cohorte hipotética de 10.000 pacientes en la cual cada parámetro variaba aleatoriamente de acuerdo con determinadas distribuciones (distribución beta en el caso de probabilidades o proporciones, y distribución gamma en el caso de los costos, según las recomendaciones de Briggs) (21-23), con el fin de generar intervalos de confianza de 95 % (IC<sub>95%</sub>) para las distintas estimaciones de casos, costos y razones de costo-efectividad. En todos los análisis se utilizó el paquete estadístico Treeage 3.5®.

## Resultados

### **Número de casos correctamente diagnosticados y costos promedio por paciente en cada estrategia**

Con base en la simulación de Monte Carlo, se determinó que la estrategia con el mayor número de casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y verdaderos negativos) fue la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de procalcitonina (8.433/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC<sub>95%</sub> 8.440 - 8.267), seguida de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva (8.300/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC<sub>95%</sub> 8.307 - 8.137), la conducta expectante (6.680/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC<sub>95%</sub> 6.689 - 6.548), y, por último, los criterios de Rochester (6.500/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC<sub>95%</sub> 6.509 - 6.372).

En cuanto a los costos como producto de una mayor proporción de casos correctamente diagnosticados, el menor costo promedio por paciente se obtuvo con la estrategia de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva: USD\$ 651 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 670 - 638), seguida de estos combinados con la prueba de procalcitonina: USD\$ 707 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 726 - 693), la conducta expectante: USD\$ 749 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 773 - 725) y, por último, los criterios de Rochester: USD\$ 768 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 783 - 753).

### **Análisis de costo-efectividad**

Al analizar el costo-efectividad, se observó que la estrategia de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva fue la más costo-efectiva, con una razón de costo-efectividad de USD\$ 784 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 806 - 783) por caso correctamente diagnosticado, frente a USD\$ 839 (IC<sub>95%</sub>: USD\$ 859 - 837) de los criterios de Rochester más la prueba de procalcitonina, USD\$ 1.116 (IC<sub>95%</sub>: US\$ 1.155 - 1107) de la conducta expectante, o USD\$ 1.193 (IC<sub>95%</sub>: US\$ 1.202 - 1.182) de los criterios de Rochester (cuadro 3). Aunque con la estrategia de los criterios de Rochester combinados con la prueba de procalcitonina se obtuvo la mayor proporción de pacientes correctamente diagnosticados, el costo adicional con respecto a la estrategia de estos combinados con la prueba de proteína C reactiva por cada paciente correctamente diagnosticado fue de USD\$ 5.378 (razón de costo-efectividad).

### **Análisis de sensibilidad**

Después del análisis de sensibilidad de una vía y de generar el gráfico de tornado, las variables que presentaron mayor influencia en los resultados fueron la probabilidad de presentar infección bacteriana grave, los costos de hospitalización por esta causa, los costos de los falsos negativos, los de los falsos positivos, la especificidad de los criterios de Rochester y el costo de la prueba de proteína C reactiva (figura 2).

El análisis de los valores límites permisibles para estas variables reveló que, en el caso de valores menores de 0,14 o 14 %, la estrategia con el valor esperado o beneficio era la conducta expectante, mientras que, con valores mayores, la estrategia de elección era la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva (figura 3). Asimismo, la estrategia de conducta expectante constituyó la mejor elección en los casos en los que el costo de la hospitalización (verdaderos positivos) por infección bacteriana grave superaba los USD\$ 2.778, o cuando se trataba de un falso positivo que superaba los USD\$ 409. Por último, cuando la especificidad de los criterios de Rochester era superior a 0,77, estos constituían la mejor opción de diagnóstico de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco.

**Discusión**

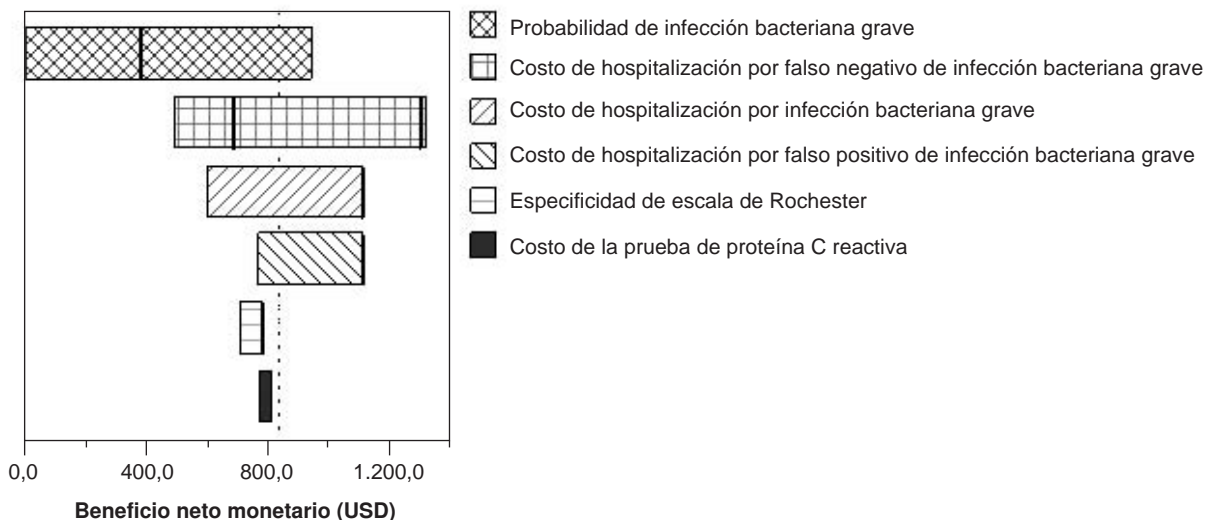
Dado el reto que constituye el tratamiento de lactantes con síndrome febril sin foco, se han propuesto distintos enfoques para refinar el

diagnóstico. A pesar de los buenos resultados de algunos de estos (pruebas de proteína C reactiva y de procalcitonina, recuento de glóbulos blancos, etc.), dichas pruebas no cuentan con una buena aceptación en la práctica clínica debido, entre otras razones, a que no reflejan la experiencia médica cotidiana, la cual concibe los datos de los exámenes de laboratorio como un complemento de la información clínica. Se han diseñado diversas escalas que incluyen información clínica y de laboratorio (por ejemplo, los criterios de Rochester) y que son de uso cotidiano en países como Argentina (1). Dichas escalas representan la forma más objetiva de incorporar las variables clínicas en la adopción de decisiones en los casos de síndrome febril sin foco y sirven de referencia al evaluar la utilidad de nuevas pruebas diagnósticas.

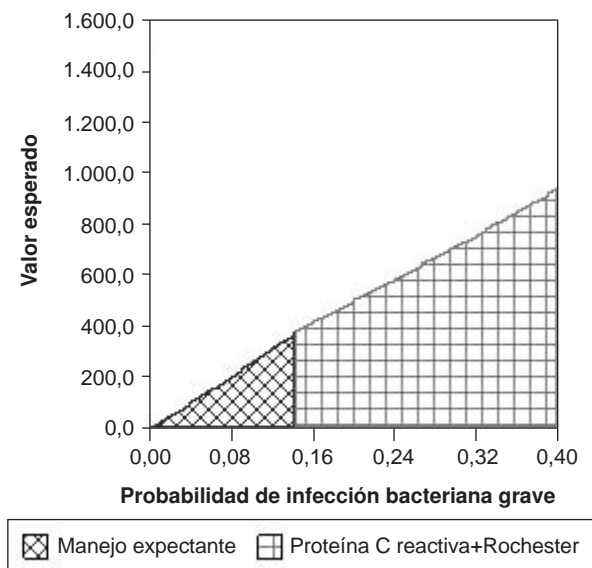
En el presente trabajo se encontró que la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva fue la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección

**Cuadro 3.** Razón de costo-efectividad de las pruebas evaluadas

Estrategia	Costo (USD\$)	Costo incremental (USD\$)	Proporción de pacientes correctamente diagnosticados	Efectividad	Razón de costo-efectividad (USD\$)	Costo adicional por diagnóstico correcto (USD\$)
Prueba de proteína C reactiva + criterios de Rochester	651		0,83		784	
Prueba de procalcitonina + criterios de Rochester	705	54	0,84	0,01	839	5.378
Conducta expectante	749	44	0,67	-0,017	1.116	Dominada (21)
Criterios de Rochester	768	63	0,64	-0,197	1.193	Dominada



**Figura 2.** Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad de la prueba de proteína C reactiva



**Figura 3.** Estrategias según la probabilidad de infección bacteriana grave

bacteriana grave, comparada con las demás estrategias estudiadas, pues con ella se obtuvo el mejor balance entre la proporción de casos correctamente diagnosticados y el costo. Si bien las diferencias en la proporción de los casos correctamente diagnosticados entre la estrategia de combinación de dichos criterios con la prueba de la proteína C reactiva, por un lado, y la prueba de procalcitonina, por otro, fueron muy pequeñas, el mayor costo adicional por paciente de la prueba de procalcitonina (USD\$ 5.378 por cada paciente adicional correctamente diagnosticado), llevó a descartarla. Aunque se sabe que la proteína C reactiva tiene un incremento más tardío (de 4 a 6 horas) que la procalcitonina, ello no implicó diferencias significativas en la cantidad de casos correctamente diagnosticados (5,20,24,25), ya que son pocos los pacientes que acuden con menos de 3 a 4 horas de evolución y, por lo tanto, esto no afecta la utilidad de la estrategia de la combinación de los criterios de Rochester con la prueba de la proteína C reactiva en términos prácticos (26).

Vale la pena resaltar la importancia que puede llegar a tener la prevalencia de la infección bacteriana grave en la adopción de decisiones con respecto al síndrome febril sin foco. En este trabajo se encontró que, con una prevalencia igual o menor de 14 %, la estrategia de conducta expectante constituía la opción más costo-efectiva y sería la de elección para detectar este tipo de infección en el síndrome febril sin foco. Dicho resultado

concuera plenamente con el curso de acción que se recomienda para el tratamiento de este síndrome en poblaciones de países desarrollados, en donde constituye una alternativa válida que se aplica diariamente dada la reducción a menos de 1 % de la frecuencia de la infección bacteriana grave a partir de la introducción de la vacunación contra *H. influenzae* de tipo b y contra *S. pneumoniae* (6-9).

Este resultado debe motivar a las autoridades locales a mejorar las tasas de cobertura de la vacunación contra estos microorganismos, especialmente en las poblaciones menos favorecidas, en las cuales los recursos que se consumen en pruebas diagnósticas invasivas y en la administración de antibióticos (en muchos casos innecesaria) pueden redistribuirse en otras áreas de la salud de forma más eficiente.

Igualmente, en el análisis de sensibilidad se evidenció que la estrategia de conducta expectante constituía la mejor elección cuando el costo de la hospitalización (casos de verdaderos positivos) por infección bacteriana grave superaba los USD\$ 2.778 o los USD\$ 409 en los casos de falsos positivos. Esto se explica porque la estrategia de conducta expectante genera costos solo en los casos de falsos negativos (cuando el paciente vuelve a ser hospitalizado y, en consecuencia, los costos se incrementan por el retardo en el diagnóstico) o en los de verdaderos negativos (cuando el paciente no presenta la infección y, por ende, no se utilizan recursos más allá de la primera evaluación médica).

Solo si los costos de hospitalización de los pacientes de casos de verdaderos o falsos positivos son relativamente mayores que los de los falsos o los verdaderos negativos, la estrategia de conducta expectante sería la de elección, a expensas de un menor costo por caso correctamente diagnosticado, comparada con otras estrategias de mayor costo debido a verdaderos o falsos positivos. Por último, cuando la especificidad de los criterios de Rochester era superior a 0,77, estos constituyeron la mejor opción de diagnóstico, lo cual se explicaría por el aumento en la cantidad de casos correctamente diagnosticados a un costo relativamente bajo, comparado con las demás estrategias evaluadas.

El presente trabajo tuvo varias limitaciones. Se consideraron solo los costos directos y no se incluyeron los indirectos ni los asociados con el impacto social, entre ellos, las pérdidas económicas por

una menor productividad laboral de los padres. Tampoco se consideró el efecto por muerte o secuelas, ni variables como los años de vida ganados ajustados por calidad.

Por otra parte, la información sobre los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas provino de estudios hechos fuera de Argentina. La información, no obstante, se extrajo de metaanálisis y, además, en el análisis de sensibilidad se evaluó si los resultados cambiaban al utilizar valores superiores e inferiores al intervalo de confianza reportado.

Debe mencionarse, asimismo, que la información de costos provino del listado tarifario de un hospital privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, lo cual implicaría variaciones con respecto a los hospitales públicos u otros privados.

En conclusión, la utilización combinada de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva fue la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección bacteriana grave en lactantes de uno a tres meses de edad con síndrome febril sin foco, aunque en los casos de bajo riesgo, la conducta expectante constituyó la estrategia de elección.

### Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia y al Sistema General de Regalías (BPIN: 2013000100183)-Ruta N. A Eduardo Urman y Arnoldo Grossman, del Hospital Español de Buenos Aires, por el acceso a la información de costos y sus comentarios.

### Conflicto de intereses

No existió ninguno.

### Financiación

El estudio se financió con fondos propios de los investigadores

### Referencias

1. **Torregrosa C, García C, Sciarotta J, Vay C, Caíno S, Ellis A.** Associated risk factors for serious bacterial illness in children less than 24 months, admitted with fever without source. *Rev Chilena Infectol.* 2010;27:308-14.
2. **Watt K, Waddle E, Jhaveri R.** Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One.* 2010;5:e12448. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012448>
3. **Monsma J, Richerson J, Sloand E.** Empowering parents for evidence-based fever management: An integrative review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27:222-9. <http://dx.doi.org/10.1002/2327-6924.12152>
4. **Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervais A.** Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e115061. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115061>
5. **Buendía JA, Colantonio L.** Costo-efectividad de la proteína C reactiva, procalcitonina y escala de Rochester: tres estrategias diagnósticas para la identificación de infección bacteriana severa en lactantes febriles sin foco. *Value Health Reg Issues.* 2013;2:375-80.
6. **National Institute for Health and Care Excellence.** Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. London: NICE; 2013.
7. **Baraff LJ.** Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann.* 2008;37:673-9.
8. **Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al.** The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15,781 febrile illnesses. *BMJ.* 2010;340:c1594. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1594>
9. **Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med.* 2000;36:602-14. <http://dx.doi.org/10.1067/mem.2000.110820>
10. **Davis T.** NICE guideline: Feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98:232-5. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304792>
11. **Barboza BG, Contte PF, Rodríguez MA, Fernández NF.** Fiebre sin foco en niños de 0-36 meses. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina.* 2007;173:14-21.
12. **Montero D, Miron L, Cheistwer A.** Medicina interna para pediatras. Guía práctica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires: Pzier; 2010. p. 299.
13. **Oyamada H, Nakagomi O, Uesugi S.** Quantitative assays for C-reactive protein: A review. *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology.* 1992;40:9-15.
14. **Marín P, Ruiz I, Vidal S, López-Prats JL, Modesto V.** Accuracy of the procalcitonin test in the diagnosis of occult bacteremia in paediatrics: A systematic review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:403-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.03.004>
15. **Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB.** Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child.* 2011;96:440-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.203760>
16. **Anbar RD, Richardson-de Corral V, O'Malley PJ.** Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J Pediatr.* 1986;109:483-5.
17. **Galetto-Lacour A, Gervais A.** Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:1231-7. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.10.118>
18. **Lee GM, Fleisher GR, Harper MB.** Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics.* 2001;108:835-44. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.4.835>



19. **Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER.** Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125:228-33. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1070>
20. **Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al.** Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16:1-100. <http://dx.doi.org/10.3310/hta16150>
21. **Cartwright WS.** Methods for the economic evaluation of health care programmes, second edition. Book review. *J Ment Health Policy Econ*. 1999;2:43.
22. **Siegel C, Laska E, Meisner M.** Statistical methods for cost-effectiveness analyses. *Control Clin Trials*. 1996;17:387-406. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(95\)00259-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(95)00259-6)
23. **Briggs A, Gray A.** The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy*. 1998;3:233-45.
24. **Elshout G, Monteny M, van der Wouden JC, Koes BW, Berger MY.** Duration of fever and serious bacterial infections in children: A systematic review. *BMC Fam Pract*. 2011;12:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-12-33>
25. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L.** Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:672-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806215e3>
26. **Gálvez GF, Silvana A, Heavey G.** Estudio descriptivo de la población atendida en consultorios externos de pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99:309-16.

ARTÍCULO ORIGINAL

## Mortalidad por suicidios en Colombia y México: tendencias e impacto entre 2000 y 2013

Claudio Alberto Dávila<sup>1</sup>, Ana Melisa Pardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Maestría en Población y Desarrollo, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Distrito Federal, México

<sup>2</sup> Departamento de Geografía Económica, Instituto de Geografía, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

**Introducción.** Los suicidios son uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

**Objetivo.** Analizar la tendencia y el impacto de la mortalidad por suicidios en Colombia y México a escala nacional, entre el 2000 y el 2013, por sexo y por grupos de edad.

**Materiales y métodos.** Los datos se obtuvieron de las estadísticas de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia y del Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México. Se hizo un estudio descriptivo y transversal, para el cual se calcularon las tasas estandarizadas de mortalidad y los años perdidos de vida en menores de 100 años de edad.

**Resultados.** En Colombia, la tasa de mortalidad por suicidios disminuyó entre el 2000 y el 2013 en ambos sexos: 28 % en hombres y 38 % en mujeres; en México, se presentó una tendencia opuesta: un incremento de 34 % en hombres y de 67 % en mujeres. Los años perdidos de vida en Colombia alcanzaron 0,32 años en el 2013 en hombres y 0,15 en mujeres, con una tendencia decreciente desde el 2000; en México, se situaron en 0,42 años en hombres y 0,2 años en mujeres, con una tendencia creciente desde el 2000. Entre los hombres, el grupo de edad con mayor impacto fue el de 15 a 49 años en ambos países; entre las mujeres, el impacto fue relativamente uniforme entre los 15 y los 84 años de edad.

**Conclusiones.** La mortalidad por suicidios se incrementó de manera constante en México, en tanto que en Colombia se observó una tendencia opuesta. Los suicidios son prevenibles, por lo que es fundamental implementar políticas públicas en salud mediante acciones de detección oportuna, estrategias integrales de prevención y el estudio de los factores de riesgo asociados.

**Palabras clave:** suicidio, mortalidad, esperanza de vida, Colombia, México.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3224>

### Suicide mortality in Colombia and México: Trends and impact between 2000 and 2013

**Introduction:** Suicides are one of the main public health issues globally.

**Objective:** To analyze the trends and impact of suicide mortality in Colombia and México between 2000 and 2013, nationally, by sex and age groups.

**Materials and methods:** Mortality vital statistics from the Colombian *Departamento Administrativo Nacional de Estadística* and the Mexican *Instituto Nacional de Estadística y Geografía* were used. We conducted a descriptive and cross sectional study for which we calculated standardized mortality rates and years of life lost in people between 0 and 100 years of age.

**Results:** In Colombia, the suicide mortality rate decreased between 2000 and 2013 for both sexes (28% for men and 38% for women); an opposite trend was observed in México (with an increase of 34% for males and 67% for females). In 2013, the years of life lost in Colombia were 0,32 among men and 0,15 among women, with a decreasing trend since 2000, whereas in México a level of 0,42 was observed in men and 0,2 in women, with an increasing trend since 2000. The age groups where suicides had a bigger impact were those of men 15 to 49 years of age in both countries, while suicides were more uniformly distributed among women between 15 and 84 years of age.

**Conclusions:** Suicide mortality increased gradually in México, whereas in Colombia an opposite trend was observed. Suicides can be prevented, so it is fundamental to implement public health policies focused on timely identification, comprehensive prevention strategies and the study of associated risk factors.

**Key words:** Suicide, mortality, life expectancy, Colombia, México.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3224>

#### Contribución de los autores:

Ambos autores participaron en la concepción y el diseño del trabajo, en la recolección, el procesamiento, análisis e interpretación de los datos, y en la escritura del manuscrito.

Los suicidios son uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, ya que corresponden a cerca de la mitad de las muertes violentas entre los hombres y más de 70 % entre las mujeres (1). En el 2000 se reportaron, aproximadamente, 815.000 suicidios a nivel mundial, con una tasa de 14,5 suicidios por 100.000 habitantes (2), mientras que en el 2012 se registraron 804.000 casos (1,4 % del total de defunciones), con una tasa de 11,4 suicidios (15,0 entre los hombres y 8,0 entre las mujeres), lo que los ubicó como la decimoquinta causa principal de muerte. Se estima que el suicidio es la segunda causa principal de muerte a nivel mundial en el grupo de 15 a 29 años de edad, en tanto que entre los adultos de 30 a 49 es la quinta (1).

La mayoría de los suicidios ocurre en países de ingresos bajos y medios, en donde la razón hombre a mujer se ha calculado en 1,5 suicidios masculinos por cada suicidio femenino. Además, en estos países hay escasos recursos y servicios para la detección temprana de los factores de riesgo que pueden desencadenar el suicidio (1). El intento previo es el principal factor de riesgo de suicidio, y se ha estimado que por cada suicidio consumado se producen de 20 a 40 intentos (3), los cuales constituyen una enorme carga social y económica debido a la utilización de los servicios de salud para tratar las lesiones, a su impacto psicológico y social y, en ocasiones, a la discapacidad a largo plazo de la persona afectada (1).

En Latinoamérica ocurren anualmente cerca de 65.000 defunciones por suicidio (4), con una tasa estimada de 6,1 suicidios por 100.000 habitantes (1), y en los últimos años se ha presentado un constante incremento de la mortalidad por esta causa (4,5). Al igual que en otras partes del mundo, las tasas masculinas de suicidio en la región continúan siendo superiores a las observadas en mujeres (8,4 y 2,1, respectivamente), con una razón hombre a mujer de 4,0 suicidios masculinos por cada suicidio femenino (4).

A pesar de que las tasas de mortalidad por suicidios en Colombia y México son relativamente bajas, se observó una tendencia creciente a finales del siglo

pasado. En Colombia, se presentó un aumento importante de la mortalidad por suicidios a finales de los años noventa y principios de la década pasada, después de un período relativamente estable entre 1973 y 1996 (6). Dicho aumento fue mayor en hombres que en mujeres, y la prevalencia fue mayor en los grupos de edad de 20 a 29 años y de 70 y más años en hombres, mientras que entre las mujeres se registró entre los 10 y 29 años de edad (7). Por otro lado, en México se ha producido un incremento sostenido e ininterrumpido de los casos de suicidio desde los años cincuenta, período en el cual las tasas de mortalidad se triplicaron, especialmente en la población joven (3). Por grupos de edad, se observó un incremento en las tasas en los hombres de 15 a 34 años de edad y en el grupo de 65 años y más, mientras que en las mujeres se registró solo en el grupo de 15 a 34 años (8).

Dado que el suicidio es un problema de salud pública que debe abordarse imperativamente en ambos países, el objetivo principal de este estudio fue analizar la tendencia y el impacto de la mortalidad por suicidios en Colombia y México a escala nacional, entre el 2000 y el 2013, por sexo y grupos de edad.

Para estudiar la tendencia de la mortalidad por suicidios en el período seleccionado, se analizaron las tasas estandarizadas de mortalidad, en tanto que su impacto en la esperanza de vida se determinó según los años perdidos de vida. Se seleccionaron estos dos países porque se encuentran en etapas similares en su transición demográfica y epidemiológica y por la disponibilidad de datos.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un estudio descriptivo y transversal con información obtenida de las Estadísticas Vitales de Mortalidad del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México y del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia. Los datos de defunciones se obtuvieron para el período de 2000 a 2013 a escala nacional y por grupos quinquenales de edad. La población a mitad de año se obtuvo de los censos nacionales de población del INEGI y de las estimaciones de población del DANE. Se adoptó la definición de suicidios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), en la cual estos aparecen bajo el rubro de "causas externas de mortalidad" (códigos X60-X84; Y870). Se excluyeron del análisis las defunciones por suicidios en cuyo registro no constaban la edad ni el sexo (178 casos en

---

#### Correspondencia:

Ana Melisa Pardo, Circuito de la Investigación Científica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Coyoacán, Distrito Federal, México  
Teléfono: (52-55) 5623 0222, extensión 45561  
apardo@igg.unam.mx

Recibido: 26/01/16; aceptado: 12/04/16

Colombia y 453 en México). En Colombia, se descartó el 0,6 % del total de suicidios registrados y, en México, el 0,7 %.

Se calcularon las tasas estandarizadas de mortalidad por suicidios a escala nacional en ambos países, así como por sexo y grupos quinquenales de edad para el periodo abarcado por el estudio, utilizando la población de México de 2010 como estándar. De igual forma, se calcularon los años perdidos de vida según la propuesta de Arriaga (9) para estimar el promedio de los años perdidos de vida por suicidios entre el 2000 y el 2013 en personas menores de 100 años de edad; en otras palabras, se calcularon cuántos años más deberían haber vivido las personas que fallecieron por esta causa antes de los 100 años (9).

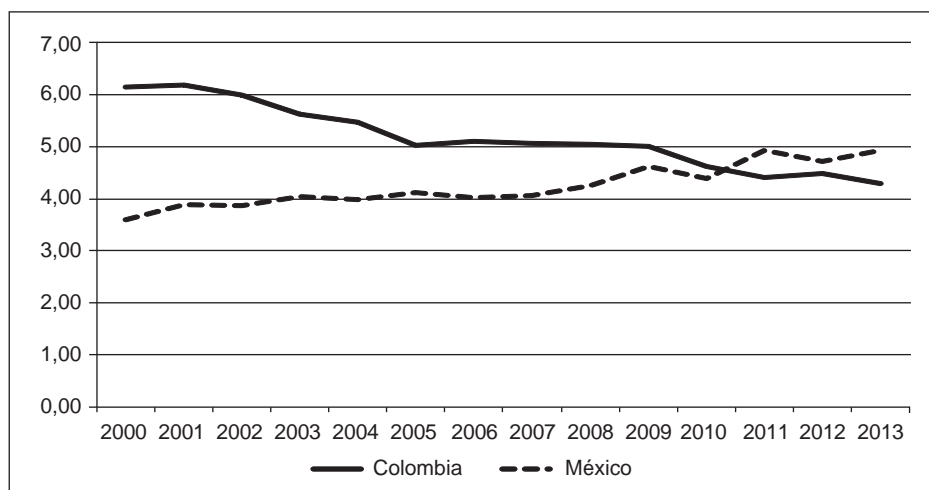
Se asumió el supuesto de mortalidad nula entre las dos edades elegidas para que, al comparar la mortalidad observada con la mortalidad hipotética nula, las comparaciones quedaran estandarizadas y se pudieran hacer comparaciones históricas o entre poblaciones. Se seleccionó este rango etario, ya que para este indicador se recomienda tomar, en todos los casos, la edad más alta posible (9). Los años perdidos de vida se consideran una de las principales técnicas para medir y analizar los cambios en la mortalidad por causas (9), pues relacionan los cambios en la mortalidad por suicidios con la esperanza de vida temporaria entre las edades analizadas (10) y, con ello, da cuenta de los cambios en la cifra y en el impacto de la mortalidad por suicidios en la salud de la población (11).

## Resultados

### Colombia

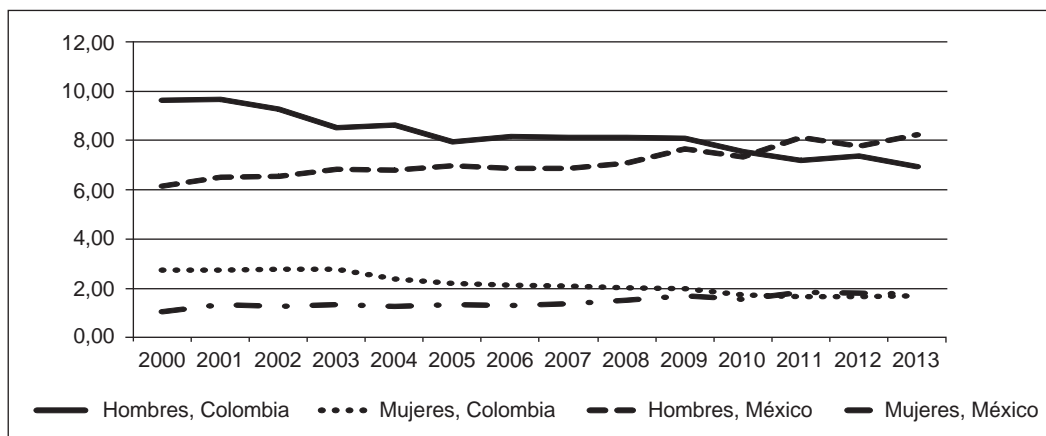
En el 2000, los suicidios representaron en Colombia 1,27 % del total de muertes registradas, cifra que se redujo a 1,02 % en el 2013, ubicándose como la trigésima primera causa de muerte a nivel nacional. La tasa estandarizada de mortalidad por suicidios disminuyó de forma gradual de 6,15 a 4,3 suicidios por 100.000 habitantes entre el 2000 y el 2013 (lo que equivale a un cambio del 30 %) (figura 1). La mortalidad por suicidios en los hombres fue considerablemente más alta que en las mujeres. La razón hombre a mujer de las tasas osciló entre 3,1 y 4,5 suicidios masculinos por cada suicidio femenino, con una tendencia creciente durante el periodo de estudio. Las tasas de suicidio masculino disminuyeron de 9,7 a 6,9 suicidios por 100.000 en el periodo, lo que se traduce en una reducción del 28,2 %, mientras que en las mujeres se observó una tendencia similar, pero en una mayor proporción (37,7 %), pasando de 2,7 a 1,7 suicidios por 100.000 (figura 2).

Los años perdidos de vida por suicidios de personas menores de 100 años presentaron una tendencia análoga a las tasas de mortalidad (figura 3). En el periodo de estudio disminuyeron 22,4 % entre los hombres y 11 % entre las mujeres, al pasar de 0,41 a 0,32 años en los hombres y de 0,17 a 0,15 años en las mujeres. Esto significa que si se eliminaran las defunciones por suicidios en el 2013, por ejemplo, la esperanza de vida temporaria entre los 0 y los 100 años aumentaría en 0,32 años para los hombres y en 0,15 años para las mujeres.



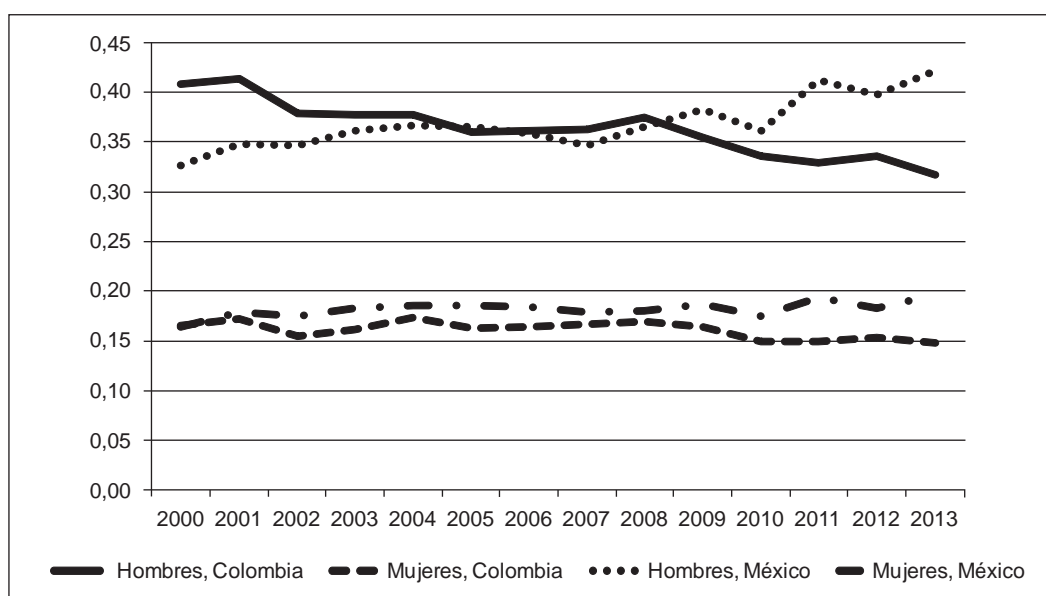
**Figura 1.** Tasa estandarizada de mortalidad por suicidios, Colombia y México, 2000-2013  
Fuente: datos del INEGI (México) y del DANE (Colombia)





**Figura 2.** Tasa estandarizada de mortalidad por suicidios y por sexo, Colombia y México, 2000-2013

Fuente: datos del INEGI (México) y del DANE (Colombia)



**Figura 3.** Años perdidos de vida por suicidios y por sexo, Colombia y México, 2000-2013.

Fuente: datos del INEGI (México) y del DANE (Colombia)

El descenso de los años perdidos de vida por suicidios entre el 2000 y el 2013 fue significativamente menor en términos relativos que el de las tasas de mortalidad, especialmente en las mujeres, lo cual puede asociarse con el hecho de que la caída de la mortalidad por suicidios en los hombres se produjo, en mayor medida, entre los de 15 a 29 años de edad, en tanto que en las mujeres se distribuyó entre los grupos de 15 a 29 años y de 50 a 84 años de edad (cuadro 1). Cuando se analizó el cambio relativo por grupos de edad de 2000 a 2013, se apreció que el descenso más acentuado en los hombres se presentó en el grupo

de 15 a 29 años de edad (38 %) y, en las mujeres, en los grupos de edad de 15 a 29 años (21 %) y de 50 a 64 años de edad (16 %).

### México

En el 2000, los suicidios representaron alrededor del 0,79 % del total de muertes registradas en México, cifra que ascendió hasta 0,97 % en el 2013, siendo la decimocuarta causa de muerte a nivel nacional. La tasa de suicidios mantuvo una tendencia creciente en todo el periodo de estudio, con un incremento del 24,1 % (figura 1), pasando de 3,6 a 4,9 suicidios por 100.000. A diferencia de

**Cuadro 1.** Promedio de años perdidos de vida por suicidios en hombres y mujeres de Colombia y México, 2000-2013

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Hombres, 0-4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Colombia 5-14	0,007	0,007	0,010	0,007	0,011	0,010	0,008	0,007	0,009	0,010	0,008	0,008	0,009	0,008
15-29	0,189	0,181	0,167	0,156	0,151	0,151	0,148	0,143	0,143	0,130	0,135	0,128	0,129	0,118
30-49	0,118	0,121	0,116	0,117	0,111	0,103	0,109	0,110	0,122	0,117	0,106	0,106	0,108	0,101
50-64	0,054	0,060	0,049	0,057	0,056	0,053	0,049	0,052	0,054	0,053	0,049	0,050	0,048	0,049
65-84	0,036	0,042	0,034	0,038	0,043	0,039	0,042	0,048	0,043	0,042	0,035	0,033	0,038	0,038
85 +	0,004	0,003	0,002	0,002	0,006	0,004	0,004	0,003	0,002	0,003	0,003	0,004	0,004	0,004
Total	0,408	0,413	0,378	0,377	0,377	0,360	0,361	0,362	0,374	0,355	0,336	0,329	0,335	0,317
Mujeres, 0-4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Colombia 5-14	0,005	0,005	0,007	0,005	0,007	0,007	0,006	0,005	0,006	0,007	0,005	0,006	0,007	0,006
15-29	0,038	0,036	0,035	0,035	0,037	0,038	0,039	0,037	0,036	0,032	0,033	0,032	0,033	0,030
30-49	0,044	0,045	0,043	0,043	0,043	0,042	0,044	0,044	0,050	0,049	0,044	0,046	0,047	0,045
50-64	0,039	0,044	0,036	0,043	0,040	0,038	0,034	0,036	0,037	0,037	0,034	0,034	0,032	0,033
65-84	0,034	0,038	0,031	0,034	0,037	0,034	0,036	0,041	0,037	0,035	0,030	0,027	0,031	0,029
85 +	0,005	0,004	0,003	0,002	0,007	0,005	0,005	0,003	0,003	0,005	0,004	0,004	0,004	0,005
Total	0,166	0,172	0,155	0,161	0,173	0,163	0,164	0,166	0,169	0,164	0,149	0,149	0,153	0,148
Hombres, 0-4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
México 5-14	0,010	0,011	0,014	0,012	0,014	0,014	0,015	0,012	0,017	0,016	0,017	0,022	0,019	0,017
15-29	0,137	0,141	0,142	0,147	0,147	0,144	0,138	0,132	0,144	0,149	0,142	0,171	0,167	0,170
30-49	0,104	0,111	0,113	0,119	0,123	0,126	0,122	0,124	0,123	0,131	0,121	0,132	0,130	0,149
50-64	0,043	0,047	0,044	0,046	0,048	0,046	0,048	0,043	0,047	0,052	0,047	0,051	0,047	0,051
65-84	0,030	0,035	0,031	0,033	0,032	0,032	0,032	0,035	0,031	0,032	0,032	0,033	0,030	0,032
85 +	0,002	0,003	0,003	0,003	0,003	0,002	0,003	0,002	0,003	0,003	0,003	0,002	0,003	0,003
Total	0,327	0,348	0,346	0,361	0,366	0,365	0,359	0,347	0,365	0,383	0,361	0,413	0,397	0,421
Mujeres, 0-4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
México 5-14	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,007	0,008	0,006	0,009	0,009	0,010	0,013	0,011	0,009
15-29	0,046	0,048	0,049	0,051	0,052	0,051	0,050	0,048	0,048	0,047	0,045	0,053	0,052	0,054
30-49	0,049	0,053	0,053	0,056	0,058	0,060	0,058	0,059	0,056	0,059	0,051	0,056	0,054	0,064
50-64	0,031	0,034	0,032	0,034	0,035	0,034	0,035	0,031	0,034	0,038	0,034	0,038	0,034	0,037
65-84	0,029	0,034	0,029	0,032	0,030	0,030	0,030	0,032	0,029	0,030	0,030	0,032	0,028	0,029
85 +	0,002	0,004	0,004	0,004	0,004	0,003	0,003	0,003	0,003	0,004	0,003	0,003	0,004	0,003
Total	0,164	0,179	0,174	0,183	0,186	0,185	0,185	0,179	0,180	0,187	0,174	0,193	0,183	0,197

Fuente: datos del DANE (Colombia) e INEGI (México)

Colombia, donde la razón hombre a mujer aumentó con el tiempo, en México disminuyó del 5,8 en 2000 a un mínimo de 4,3 suicidios masculinos por cada suicidio femenino en 2012. Entre el 2000 y el 2013, las tasas masculinas se incrementaron de 6,2 a 8,23 suicidios por 100.000 (un aumento de 33,6 %) y las de las mujeres pasaron de 1,1 a 1,8 suicidios por 100.000 (equivalente a un cambio relativo de 67 %) (figura 2).

Los años perdidos de vida en las edades consideradas mostraron una tendencia similar a las tasas estandarizadas de mortalidad, con un aumento del 28,9 % en los hombres (de 0,33 a 0,42 años entre 2000 y 2013) y del 20,1 % en las mujeres (pasando de 0,16 a 0,20 años) (figura 3). Este incremento fue menor en términos relativos que el de las tasas, lo que puede significar que el aumento de la mortalidad por suicidios se produjo de forma generalizada en todas las edades y no se circunscribió a un solo grupo de edad (cuadro 1). Ello se refleja en los grupos de edad, ya que en todas las edades se

observó un aumento de los años perdidos de vida, tanto en hombres como en mujeres (cuadro 1). En los hombres, el mayor incremento relativo de los años perdidos de vida se produjo en el grupo de 30 a 49 años de edad y en los mayores de 85 años (43 % y 34,1 %, respectivamente), en tanto que, en las mujeres, se registró principalmente en el grupo de 5 a 14 años y en las mayores de 85 años (71,3 % y 38 %, respectivamente) (cuadro 1). Por último, se observaron incrementos en todos los grupos de edad, excepto en el de 65 a 84 años de edad para ambos sexos.

### Discusión

El suicidio es actualmente uno de los principales problemas de salud pública por la mortalidad prematura, la cual conlleva una enorme carga económica, social y psicológica para las personas, las familias y la sociedad en general (1), y por sus altos costos sociales y económicos, ya que los intentos de suicidio tienen secuelas psicológicas y

físicas graves, y en ocasiones permanentes, para la persona afectada. Para Durkheim, el suicidio se presenta en sociedades con altos niveles de desintegración y falta de cohesión social, por lo que se puede considerar como un reflejo de las deficientes condiciones de vida de una población (12,13).

La mortalidad por suicidios en los últimos años disminuyó de manera paulatina en Colombia, mientras que en México se incrementó de manera constante. La tendencia observada en Colombia contrasta con el comportamiento del fenómeno a finales del siglo pasado, periodo en el cual el indicador se incrementó de manera significativa (6,7). Por otro lado, en los últimos 40 años, la tasa de mortalidad por suicidios en México se ha incrementado de manera constante (3,14), tendencia que continuó en el periodo aquí analizado.

Al examinar el impacto de la mortalidad por suicidios en la esperanza de vida en Colombia con base en los años perdidos de vida, se observó que si bien hubo una disminución de dicho impacto, esta fue considerablemente menor en términos relativos que al analizar solamente las tasas, especialmente en las mujeres; en México, el incremento de este indicador fue menor en términos relativos que aquel de las tasas.

En Colombia, esta situación se debe principalmente a que la caída de la mortalidad por suicidios se produjo, principalmente, en el grupo de 15 a 29 años de edad en los hombres y en las mujeres se distribuyó en diferentes grupos de edad, en tanto que en México el aumento de la mortalidad por suicidios se produjo en todas las edades, exceptuando el grupo de 65 a 84 años de edad. Estos cambios en los años perdidos de vida sugieren que la disminución de la mortalidad por suicidios en Colombia impulsó el incremento de la esperanza de vida en los últimos años; en cambio, en México se presentó una situación opuesta. Por ello resulta importante estudiar la mortalidad con base en diferentes indicadores (3), como los aquí utilizados, para así obtener un mejor panorama del comportamiento del fenómeno.

En el análisis por sexo, se comprobó una mayor mortalidad en los hombres que en las mujeres en ambos países, con tasas cuatro veces más elevadas en los hombres y con el doble de años perdidos de vida, lo que se tradujo en una mayor reducción en su esperanza de vida, resultados que son similares a los encontrados en otras investigaciones sobre el tema (3,8,14), en las cuales también se registra

que las mujeres intentan suicidarse con mayor frecuencia que los hombres, pero los hombres hacen efectivo su propósito más que las mujeres, fenómeno que se conoce como la "paradoja del 'género'" (15-17). Se han formulado diversas interpretaciones alrededor de dicha paradoja. Una posible explicación se relaciona con los modelos de identidad de 'género', los cuales incentivan la exposición intencional a situaciones de riesgo en los hombres (18), y valoran la independencia y la determinación, concibiendo como debilidad y fragilidad el reconocer que se necesita ayuda, por lo cual, a diferencia de las mujeres, evitan hacerlo (19). Es por ello que los hombres recurren con mayor frecuencia a métodos violentos y letales para suicidarse, como el ahorcamiento o el disparo con arma de fuego, en tanto que las mujeres se valen más del envenenamiento con diversas sustancias químicas (17,20-22), situación que se ha observado en distintas investigaciones, tanto en Colombia (7,23) como en México (3,8,12).

Se puede argumentar, entonces, que uno de los principales factores demográficos asociados a una mayor mortalidad masculina por suicidios es el hecho mismo de ser hombre (18). Sin embargo, son múltiples los factores que se asocian con un riesgo mayor de suicidio. Uno de ellos constituye el intento previo. Se ha estimado que, una vez que se hace un intento, las probabilidades de volverlo a hacer o de consumir el suicidio aumentan hasta en sesenta veces (24-26).

Otro factor relacionado con la incidencia de suicidios es la presencia de alteraciones psiquiátricas en las personas. En este contexto, se ha establecido que la depresión clínica es uno de los factores de riesgo más importantes en los suicidios (22,27), así como las alteraciones afectivas y de personalidad, las asociadas con el consumo de sustancias psicoactivas, y las psicóticas, como la esquizofrenia (28,29).

Asimismo, se ha encontrado que otros factores de riesgo asociados con el suicidio son el consumo nocivo de alcohol u otras sustancias psicoactivas, el dolor y las enfermedades crónicas, los antecedentes familiares de suicidio y los bajos niveles de escolaridad (30); de igual manera, las pérdidas y las dificultades económicas, el subempleo y la pobreza tienen efectos en el aumento de los niveles de ansiedad, y pueden ser detonantes potenciales del suicidio (12,31). Por otro lado, el matrimonio se considera un factor protector contra el suicidio, mientras que enviudar incrementa su riesgo, especialmente en hombres (19,32).

El suicidio se puede prevenir; para ello debe tratarse como un fenómeno que responde a múltiples causas, resultado de una compleja interacción de factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociológicos (3). En este sentido, el estudio del suicidio se ha centrado en la determinación de los factores de riesgo asociados con el fenómeno (33) y las intervenciones de prevención, en general, se han orientado hacia la reducción de dichos factores (1). En cambio, la investigación sobre las condiciones y características que protegen a las personas contra el riesgo de suicidio es escasa (33). Cabe mencionar que los factores de riesgo son aquellas condiciones que incrementan la probabilidad de propiciar un comportamiento suicida, y los protectores, aquellas que disminuyen la probabilidad de que este se presente (34,35). Es importante, entonces, investigar las características de quienes, aunque se vean expuestos a situaciones de riesgo, presentan rasgos individuales y viven en un entorno que impide que se desencadene el comportamiento suicida. Esta perspectiva complementa el análisis de los factores de riesgo y permite avanzar en la prevención del riesgo de comportamiento suicida, a la vez que fomenta conductas que favorecen la salud general del individuo (33).

En este sentido, se deben implementar políticas de salud pública encaminadas a la detección oportuna del comportamiento suicida, el estudio de sus factores de riesgo y de sus factores protectores, y al desarrollo de una estrategia integral que incluya una mejor capacitación del personal de salud para el reconocimiento temprano y un tratamiento de calidad de las alteraciones psiquiátricas (8), así como acciones de promoción para reducir el consumo nocivo de alcohol y de sustancias psicoactivas, e intervenciones en salud pública que disminuyan el acceso de las personas a medios letales que puedan emplearse para el suicidio, tales como un mayor control de las armas de fuego (36).

Se deben impulsar acciones en múltiples niveles para continuar reduciendo la mortalidad por suicidios en Colombia y para revertir su tendencia creciente en México. La mortalidad por suicidios se ha asociado con factores de desintegración y fragmentación social, así como con la disolución de los lazos sociales, la creciente desigualdad, y exclusión social, económica, laboral y educativa en los dos países, situaciones que pueden convertirse en factores de riesgo de suicidio (3,27), los cuales

pueden revertir la tendencia a la disminución observada en Colombia y profundizar el incremento de los suicidios en México.

En esta investigación la información sobre suicidios se obtuvo de las estadísticas vitales de mortalidad de cada país, registros de información que tienen algunas limitaciones, entre ellas, la falta de uniformidad en su diligenciamiento, la cobertura inadecuada en regiones poco accesibles con el consecuente subregistro de la información, los errores de omisión de datos, la falta de precisión en las causas principales y secundarias de muerte, y los largos procesos burocráticos que retrasan la publicación de la información (8).

Una limitación adicional es que este tipo de información transversal no permite analizar los posibles factores causales del suicidio consumado. Para ello, es necesario hacer estudios prospectivos en los cuales se recolecte la información de forma sistemática a partir de entrevistas a los familiares de los fallecidos por esta causa o de encuestas a los sobrevivientes de intentos de suicidio (37).

El suicidio es actualmente un problema de salud pública de gran relevancia e impacto en Colombia y en México. Su estudio debe hacerse con un enfoque multidimensional, que tenga en cuenta la compleja interacción de los factores biológicos, genéticos, psicológicos, sociológicos y ambientales relacionados con el fenómeno (3,38). Se sugiere continuar elaborando análisis que incorporen otras variables económicas, geográficas y demográficas de los individuos, con el fin de disponer de información más cierta para diseñar políticas de prevención y atención oportuna que apunten a disminuir el impacto de esta causa de muerte en la sociedad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen relaciones económicas ni personales de ninguna índole que pudieran influenciar su juicio respecto a los resultados de la presente investigación. Todos los autores tuvieron acceso irrestricto a los datos y no existió participación de agentes externos en el diseño del estudio, ni en la recopilación, análisis e interpretación de la información.

### Financiación

La investigación no contó con financiación externa.

### Referencias

1. **Organización Mundial de la Salud.** Prevención del suicidio: un imperativo global. Washington, D.C.: OMS; 2014. p. 94.



2. **Organización Mundial de la Salud.** Informe mundial sobre la violencia y la salud. Ginebra: OMS; 2002. p. 381.
3. **Hernández-Bringas HH, Flores-Arenales R.** El suicidio en México. Papeles de Población. 2011;68:69-101.
4. **Organización Panamericana de la Salud.** Mortalidad por suicidio en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2014. p. 92.
5. **Moyano E, Barría R.** Suicidio y producto interno bruto en Chile: hacia un modelo predictivo. Rev Latinoam Psicol. 2006;38:343-59.
6. **Gómez-Restrepo C, Rodríguez N, de Romero L, Pinilla C, López E, Díaz-Granados N, et al.** Suicidio y lesiones autoinfligidas, Colombia, 1973-1996. Rev Colomb Psiquiatr. 2002;31:123-36.
7. **Cendales R, Vanegas C, Fierro M, Córdoba R, Olarte A.** Tendencias del suicidio en Colombia, 1985-2002. Rev Panam Salud Pública. 2007;22:231-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892007000900002>
8. **Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina-Mora ME.** Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. Salud Pública Mex. 2010;52:292-304.
9. **Arriaga E.** Los años de vida perdidos: su utilización para medir el nivel y cambio de la mortalidad. Notas de Población. 1996;24:7-38.
10. **Bocco M.** La relación entre los años de vida perdidos y la esperanza de vida: aplicaciones para el análisis de la mortalidad. Notas de Población. 1996;24:39-60.
11. **González-Pérez G, Vega-López M, Cabrera-Pivaral C.** Impacto de la violencia homicida en la esperanza de vida masculina de México. Rev Panam Salud Pública. 2012;32:335-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892012001100003>
12. **Borges G, Orozco R, Medina-Mora ME.** Índice de riesgo para el intento suicida en México. Salud Pública Mex. 2012;54:595-606.
13. **Durkheim E.** El suicidio, estudio de sociología. Madrid: Akal; 2003. p. 540.
14. **Martínez C.** Población y salud mental en México. Reflexiones y un ejercicio de aproximación mediante las variaciones de la mortalidad por suicidio. Estud Demogr Urb. 2010;25:663-712.
15. **Pietro D, Tavares M.** Risk factors for suicide and suicide attempt: Incidence, stressful events and mental disorders. J Bras Psiquiatr. 2005;54:146-54.
16. **Runeson B, Tidemalm D, Dahlin M, Lichtenstein P, Långström N.** Method of attempted suicide as predictor of subsequent successful suicide: National long term cohort study. BMJ. 2010;340:c3222. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3222>
17. **Canetto SS, Sakinofsky I.** The gender paradox in suicide. Suicide Life Threat Behav. 1998;28:1-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1943-278X.1998.tb00622.x>
18. **Figuroa JG.** El derecho a la salud en la experiencia de los varones: ¿un concepto ambivalente en los modelos de masculinidad vigentes? Coeducando. 2007;1:77-97.
19. **Murphy GE.** Why women are less likely than men to commit suicide. Compr Psychiatry. 1998;39:165-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-440X\(98\)90057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-440X(98)90057-8)
20. **Híjar M, Rascón R, Blanco J, López MV.** Los suicidios en México. Características sexuales y geográficas (1979-1993). Salud Ment. 1996;19:14-21.
21. **Puentes E, López L, Martínez T.** La mortalidad por suicidios: México 1990-2001. Rev Panam Salud Pública. 2004;16:102-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892004000800005>
22. **Beautrais AL.** Gender issues in youth suicidal behavior. Emerg Med. 2002;14:35-42. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2026.2002.00283.x>
23. **Cifuentes S.** Comportamiento del suicidio, Colombia, 2013. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2014. p. 127-68.
24. **Leal C, Macedo E, Lima L.** Tentativas de suicídio: fatores prognósticos e estimativa do excesso de mortalidade. Cad Saúde Pública. 2013;29:175-87. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000100020>
25. **Karasouli E, Owens D, Abbott R, Hurst K, Dennis M.** All-cause mortality after non-fatal self-poisoning: A cohort study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2011;46:455-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-010-0213-3>
26. **Mann J.** A current perspective of suicide and attempted suicide. Ann Int Med. 2002;136:302-11. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
27. **Jiménez-Ornelas RA, Cardiel-Téllez L.** El suicidio y su tendencia social en México: 1990-2011. Papeles de Población. 2013;77:205-29.
28. **Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G.** Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: A meta-analysis. BMC Psychiatry. 2004;4:4-37. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-4-37>
29. **Hawton K, van Heeringen K.** Suicide. Lancet. 2009;373:1372-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
30. **Xavier N, Gomes C, Nazareth S, Alves L, Werner J.** Suicide rates in the State of Rio Grande do Sul, Brazil: Association with socioeconomic, cultural, and agricultural factors. Cad Saúde Pública. 2006;22:2611-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200011>
31. **González S, Díaz A, Ortiz S, González C, González JJ.** Características psicométricas de la escala de ideación suicida de Beck en estudiantes universitarios. Salud Ment. 2000;23:21-30.
32. **Hawton K.** Sex and suicide. Gender differences in suicidal behaviour. Br J Psychiatry. 2000;177:484-5. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.177.6.484>
33. **Vázquez D, Piña M, González C, Jiménez A, Mondragón L.** La investigación sobre suicidio en México en el periodo 1980-2014: análisis y perspectivas. Acta Universitaria. 2015;25:62-69. <http://dx.doi.org/10.15174/au.2015.855>
34. **Cova F.** La psicopatología evolutiva y los factores de riesgo y protección: el desarrollo de una mirada procesual. Revista de Psicología de la Universidad de Chile. 2004;13:93-101.
35. **Rutter M.** Resilience reconsidered: Conceptual considerations, empirical findings, and policy implications. En: Shonkoff J, Meisels S. Handbook of Early Childhood Intervention. New York: Cambridge University Press; 2000. p. 651-83.
36. **Nordentoft M.** Prevention of suicide and attempted suicide in Denmark. Epidemiological studies of suicide and intervention studies in selected risk groups. Dan Med Bull. 2007;54:306-69.
37. **Sánchez R, Orejarena S, Guzmán Y, Forero J.** Suicidio en Bogotá: un fenómeno que aumenta en poblaciones jóvenes. Biomédica. 2002;22:417-24. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v22iSupp%202.1190>
38. **Gutiérrez A, Contreras C, Orozco R.** El suicidio, conceptos actuales. Salud Ment. 2006;29:66-74.

ARTÍCULO ORIGINAL

## Factores relacionados con el cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis, Pereira, Colombia, 2012-2013

Magally Dueñas<sup>1</sup>, Dora Cardona<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Salud, Fundación Universitaria del Área Andina, Pereira, Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia

**Introducción.** Según la Organización Mundial de Salud, el cumplimiento del tratamiento de la tuberculosis puede definirse como el grado en que la toma de los medicamentos por parte de un paciente coincide con el tratamiento prescrito. La suma de los pacientes curados y de quienes finalizan el tratamiento (estrategia de observación directa), son indicadores pragmáticos del cumplimiento del tratamiento.

**Objetivos.** Determinar la relación entre el cumplimiento del tratamiento contra la tuberculosis y los factores sociodemográficos, económicos y clínicos, y los relacionados con los medicamentos, tanto de índole objetiva como subjetiva, en pacientes mayores de 18 años.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio descriptivo transversal de 174 registros de pacientes del programa de control de la tuberculosis y de 15 entrevistas semiestructuradas hechas a los pacientes que no cumplían con el tratamiento durante el periodo comprendido entre junio de 2012 y junio de 2013.

**Resultados.** El cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar fue de 94,8 % y fue mayor en los pacientes del régimen contributivo ( $p=0,035$ ). El incumplimiento del tratamiento fue de 5,2 %. La intolerancia a los medicamentos fue mayor en el grupo de quienes no cumplieron el tratamiento. La falta de apoyo familiar, el abandono del trabajo, el impacto económico y la insatisfacción con la oportunidad de la atención en la institución de salud, fueron factores importantes a la hora de incumplir el tratamiento.

**Conclusiones.** El régimen de afiliación al sistema de salud y la tolerancia a los medicamentos fueron los factores objetivos relacionados con el cumplimiento del tratamiento y, la carga social y económica de la enfermedad, el factor subjetivo.

**Palabras clave:** tuberculosis/terapia, cumplimiento de la medicación, factores socioeconómicos, signos y síntomas, preparaciones farmacéuticas, análisis cualitativo, tiempo de tratamiento.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2904>

### Factors related to treatment adherence in patients with tuberculosis in Pereira, Colombia, 2012-2013

**Introduction:** According to the World Health Organization, the adherence to the tuberculosis treatment is the extent to which a patient's medication taking coincides with the prescribed treatment. The sum of cured patients and those who have completed treatment (directly observed therapy strategy, DOTS) are pragmatic indicators of the adherence. The patients who do not complete treatment correspond to non-adherents.

**Objective:** To determine the relationship between anti-tuberculosis treatment adherence and socio-demographic, economic, clinical, and drug-related objective and subjective factors in patients over 18 years of age.

**Materials and methods:** This was a descriptive, cross-sectional study of 174 patient records of the tuberculosis control program and 15 semi-structured interviews to non-adherent patients during the period between June, 2012, and June, 2013.

**Results:** The adherence in patients with pulmonary tuberculosis was 94.8%. It was higher in patients in the social security contributory regime ( $p=0.035$ ). Non-adherence was 5.2%. Drug intolerance was higher in the group of non-adherent patients. The lack of family support, absenteeism in the workplace, economic impact and dissatisfaction with the timeliness and the care of the health institution, were important in the decision of non-adherence.

#### Contribución de los autores:

Magally Dueñas: diseño de la investigación, trabajo de campo, análisis de resultados y escritura del manuscrito  
Dora Cardona: planeación, ejecución y evaluación del proyecto de investigación

**Conclusions:** Affiliation to the health system regime and drug tolerance were objective factors related to adherence to treatment. The social and economic burden of disease is a subjective factor associated with the decision of not adhering to treatment.

**Key words:** tuberculosis/therapy, medication adherence, socioeconomic factors, signs and symptoms, pharmaceutical preparations, qualitative analysis, time-to-treatment.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2904>

La tuberculosis es la segunda enfermedad en orden de importancia entre las enfermedades infecciosas responsables de la mortalidad de adultos en el mundo (1,2). Cerca de la tercera parte de la población mundial está infectada con el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, agente patógeno que causa más mortalidad que cualquier otro agente infeccioso (3). El programa de tratamiento acortado estrictamente supervisado (4) se estableció para tratar la enfermedad de manera ambulatoria y emplea un esquema farmacológico de cuatro medicamentos (bacteriostáticos-bactericidas) tomados simultáneamente en una sola dosis, a la misma hora del día, durante un periodo de seis meses divididos en dos fases (Gobernación de Risaralda. Secretaría de Salud Departamental. Esquema de tratamiento de TB. Circular 0005 de 2011). La deficiente observancia del tratamiento aumenta los riesgos de morbilidad, mortalidad y resistencia a fármacos (3).

De la Parte, *et al.*, encontraron que algunos factores como la situación socioeconómica, la pobreza, el desempleo, el salario, el nivel de educación y la escasa asistencia social se relacionaban con la tuberculosis y aumentaban el riesgo de contagio (5).

Las medidas preventivas para evitar el incremento de la tuberculosis son la búsqueda activa, la localización precoz y el tratamiento oportuno, adecuado y supervisado de los enfermos, así como su seguimiento y evaluación (2). Se han descrito múltiples factores que influyen sobre dicho cumplimiento, entre ellos, las características del sistema de salud, el tipo de esquema de administración de los medicamentos, las características del paciente, la relación entre médico y paciente, y la supervisión directa del tratamiento (6), con cuyo control se aspira a que los pacientes tengan niveles de cumplimiento superiores al 90 % (7).

El conocimiento de estos factores y su control reducen la posibilidad de interrumpir el tratamiento y, por consiguiente, la posibilidad de su fracaso, aunque siempre dependerán de la etapa y la duración de la interrupción.

El incumplimiento del tratamiento se presenta cuando el paciente no asiste a recibir los medicamentos durante un mes o más, lo cual constituye el mayor obstáculo para el control de la tuberculosis (8); en 1995, el incumplimiento del tratamiento en América era de 6 % (9), en tanto que en Colombia fue de 8 % en el 2002 (1).

Se ha considerado que la falta de observancia de los esquemas de tratamiento es la principal causa de falla terapéutica; no obstante, su cumplimiento puede cambiar en el tiempo por la percepción del paciente sobre su eficacia o deficiencia, por la toma simultánea de varios medicamentos, por la forma en que afecta el desempeño cotidiano, así como por factores económicos, laborales, socioculturales, ambientales, y los relacionados específicamente con el medicamento (10).

Otros factores que también predisponen a abandonar el tratamiento son la baja escolaridad, la información recibida sobre la enfermedad y los métodos para tratarla, así como el sistema de salud al que pertenece el paciente, la separación o disolución del núcleo familiar por temor al contagio y el hecho de convivir en un entorno familiar conflictivo (11). Al iniciar el tratamiento y durante su desarrollo, muchos pacientes hacen un análisis de los riesgos y los beneficios, y comparan la necesidad con la conveniencia de tomar la medicación; su decisión depende de factores tales como la prioridad que le otorguen a tomar la medicación, la percepción de gravedad de la enfermedad, la credibilidad en la eficacia del medicamento y la aceptación personal de los cambios recomendados (10).

Según la guía del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, se considera que los pacientes que cumplen con el tratamiento contra la tuberculosis son aquellos que, según el registro de su tarjeta individual de tratamiento, han tomado diariamente las dosis prescritas en la primera y la segunda fases (2).

Correspondencia:

Magally Dueñas, Avenida Paralela norte N° 45-50, apartamento 1062, Jardines de Tanambi, Pereira, Colombia

Teléfono: (313) 393 0060

[mduenes@areandina.edu.co](mailto:mduenes@areandina.edu.co)

Recibido: 26/06/15; aceptado: 12/04/16

Risaralda es una de los 36 entes territoriales de Colombia, y pertenece al grupo de departamentos con baja carga de tuberculosis, con un promedio inferior a 383 nuevos casos detectados al año. Sin embargo, se lo clasifica en el escenario epidemiológico N° 4 (4) en lo concerniente al éxito del tratamiento, ya que este no alcanzó el 85 % durante el periodo 2004-2007. En el 2010, el municipio de Pereira, capital del departamento, reportó 315 casos de ingreso de pacientes al programa de control de la tuberculosis, de los cuales 23 abandonaron el tratamiento (reporte de la Secretaría de Salud Municipal de Pereira, 2011). Para enfrentar este problema, se inició la estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado y el seguimiento riguroso de los pacientes, con el fin de alcanzar las metas propuestas en el "Plan Colombia libre de tuberculosis, 2010-2015" (4).

En este marco, en el presente estudio observacional y descriptivo se propuso determinar la relación entre los factores sociodemográficos, sociales y económicos, los antecedentes clínicos, la intolerancia al medicamento y las características del tratamiento y su cumplimiento, e indagar sobre los factores subjetivos sociales, familiares, socioeconómicos, de atención en salud, y de percepción de la enfermedad y el tratamiento que influían en los pacientes mayores de 18 años a la hora de incumplir el tratamiento en el municipio de Pereira entre el 1° de junio de 2012 y el 30 de junio de 2013.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño del estudio***

Se hizo un estudio observacional descriptivo y transversal, en el cual se indagó sobre la causa, es decir, los factores relacionados con el cumplimiento del tratamiento contra la tuberculosis, y sobre su efecto.

### ***Población y muestra***

Se incluyeron 286 registros de los pacientes atendidos en las instituciones de prestación de servicios de salud (IPS) públicas y privadas del municipio de Pereira que figuraban con tarjeta de control de tratamiento en el programa de control de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en el período comprendido entre el 1° de junio de 2012 y el 30 de junio de 2013. La muestra correspondió a 174 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años, estar

en capacidad de responder a los cuestionarios empleados para la recolección de la información y dar su consentimiento.

Para los fines de este estudio, se definió como cumplimiento del tratamiento la condición de los pacientes inscritos en el programa de control que aparecían con la denominación de "curados" o con tratamiento "terminado", de lo contrario, se consideraban como pacientes que "no cumplían" el tratamiento.

El proceso de recolección de la información se llevó a cabo en dos momentos: uno, la obtención de los datos sobre las variables incluidas en los registros de los 174 pacientes del estudio, y el otro, la recolección de información de los pacientes que habían incumplido el tratamiento para indagar sobre los factores subjetivos relacionados con su incumplimiento.

Se hizo el análisis estadístico de las variables utilizando técnicas de estadística descriptiva, previo análisis de la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de razón con distribución normal se describieron con promedios y desviación estándar, y las no paramétricas, con mediana y rango intercuartil (RIC). Las variables nominales y ordinales se analizaron mediante frecuencias relativas y absolutas. La comparación de las variables continuas con distribución normal se hizo mediante la prueba t de Student y la de las variables categóricas mediante la prueba de ji al cuadrado. Cuando los estratos tenían menos de 20 datos, se utilizó el test exacto de Fisher. La significación estadística se estableció cuando el valor de p a dos colas era menor de 0,05. La información se procesó con el programa Stata®, versión 10,0.

Después de grabar y transcribir las entrevistas semiestructuradas, el componente cualitativo se analizó con las herramientas de la teoría fundamentada planteadas por Strauss, *et al.* (12), utilizando el programa Atlas.ti 6.0®.

El propósito de este análisis fue encontrar categorías específicas que dieran cuenta de los factores que influyeron en el incumplimiento del tratamiento con base en las experiencias de los 15 pacientes en esta situación.

### ***Situación del programa de control de la tuberculosis***

Durante el periodo de estudio, el programa de control de la tuberculosis, a cargo de la Secretaría de Salud y Seguridad Social del municipio de Pereira,



contaba con tres enfermeras profesionales, una de ellas epidemióloga, con contrato de prestación de servicios a término definido de diez meses al año.

Estas enfermeras brindaban asesoría y asistencia técnica a las instituciones prestadoras de servicios de salud y a las empresas promotoras de salud del municipio, y velaban por el cumplimiento de los lineamientos emitidos por el Ministerio de Salud, la Secretaría de Salud Departamental y la Secretaría de Salud y Seguridad Social municipal. Asimismo, hacían las visitas de vigilancia a los pacientes y sus contactos para detectar a los sintomáticos respiratorios y brindar asesoría sobre los signos, síntomas, forma de transmisión y tratamiento de la enfermedad, así como sobre sus deberes y derechos en salud, dando cumplimiento a los lineamientos de vigilancia en salud pública emitidos por el Instituto Nacional de Salud y reglamentados por el Decreto 3518 del 2006 (13).

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Manizales (Colombia).

### **Resultados**

Se encontró que 174 individuos bajo tratamiento antituberculoso, inscritos en los programas de control de la tuberculosis de las instituciones prestadoras de servicios de salud públicas y privadas del municipio de Pereira y atendidos entre el 1º junio de 2012 y el 30 de junio de 2013, cumplían con los criterios de inclusión.

La mayoría de los participantes correspondió al sexo masculino, con 51 % (89/174). La mediana de edad fue de 41 años (RIC=30-56). La mayoría de los participantes tenía un ingreso mensual inferior o igual a un salario mínimo legal vigente en Colombia, y fue frecuente encontrar personas cabeza de hogar con una y hasta seis personas a cargo. Más de 80 % de los participantes eran pacientes nuevos (primer ingreso). La tuberculosis pulmonar fue la más frecuente (79 %), seguida de la extrapulmonar (19 %), y en menor proporción, la presencia conjunta de los dos tipos de tuberculosis (2 %). La localización más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar fue la pleura, seguida por los ganglios linfáticos.

El estado de los pacientes con respecto al tratamiento se clasificó en las siguientes categorías: pacientes curados, pacientes con tratamiento terminado y pacientes que habían incumplido el tratamiento. Además, se estudiaron las variables

de sexo, escolaridad, estado civil, régimen de salud, grupo étnico, procedencia, ocupación y estrato (cuadro 1).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el régimen de afiliación al sistema de salud y el resultado del tratamiento, siendo mayor el número de pacientes pertenecientes al régimen subsidiado que no cumplían con el tratamiento ( $p=0,035$ ).

Al hacer el análisis según el tipo de tuberculosis y el cumplimiento del tratamiento, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p=0,001$ ), con un mayor número de pacientes que no lo cumplían entre aquellos con tuberculosis pulmonar (cuadro 2).

La relación entre las manifestaciones de intolerancia a los medicamentos y el resultado del tratamiento se muestran en el cuadro 3. Dicha relación fue estadísticamente significativa en el caso del vómito ( $p=0,069$ ), el mareo ( $p=0,040$ ), el vértigo (0,008), la hipoacusia ( $p=0,006$ ) y los acúfenos (*tinnitus*) ( $p=0,002$ ). Entre todas las causas de incumplimiento del tratamiento, la principal fue la intolerancia gástrica a los medicamentos, con 40 % (6/15 pacientes), y hubo una asociación estadísticamente significativa entre la causa del incumplimiento y la condición de egreso (cuadro 4).

Con relación a los factores subjetivos con efecto en el incumplimiento, se encontró que, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, los pacientes percibieron una carga social importante, tanto en los espacios familiares como en los laborales; otro factor que influyó en el incumplimiento fue el costo económico generado por los desplazamientos para asistir a las consultas de control y para reclamar los medicamentos en las instituciones de salud.

El escaso y distorsionado conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento, al igual que las molestias que este implica, agravadas en ocasiones por la atención poco adecuada del personal de salud, contribuyeron también a una actitud negativa del paciente hacia el tratamiento.

Por último, al analizar los indicadores de seguimiento del tratamiento, se encontró que el porcentaje de curación fue de 64,35 %, lo cual permitió concluir que la efectividad del tratamiento y la gestión del programa estaban por debajo del nivel aceptable ( $\geq 85$  %) (14).

**Cuadro 1.** Distribución de la población de estudio según el cumplimiento del tratamiento y las variables sociodemográficas, Pereira, Colombia, 2012-2013 (n=174)

Variable	Cumplimiento del tratamiento										
	Pacientes que no cumplen		Pacientes curados		Pacientes con tratamiento terminado		Total		p		
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Sexo	Femenino	9	60	44	47	32	49	85	49	0,635	
	Masculino	6	40	50	53	33	51	89	51		
Escolaridad	Ninguna	0	0	7	7	3	5	10	6	0,321	
	Primaria	9	60	36	38	19	29	64	37		
	Secundaria	4	27	34	36	28	43	66	38		
	Técnica	2	13	8	9	5	8	15	9		
	Universidad	0	0	9	10	8	12	17	10		
Estado civil	Posgrado	0	0	0	0	2	3	2	1		
	Casado	3	20	28	30	12	18	43	25	0,178	
	Separado	2	13	7	7	6	9	15	9		
	Soltero	3	20	33	35	24	37	60	34		
Régimen de salud	Unión libre	4	27	23	24	20	31	47	27		
	Viudo	3	20	3	3	3	5	9	5		
	Contributivo	5	33	56	60	44	68	105	60	0,035*	
	Pobre no afiliado	1	7	1	1	5	8	7	4		
Grupo étnico	Especial	0	0	3	3	2	3	5	3		
	Subsidiado	9	60	34	36	14	22	57	33		
	Afrodescendiente	0	0	4	4	1	2	5	3	0,472	
Procedencia	Mestizo	15	100	90	96	64	98	169	97		
	Rural	2	13	6	6	17	26	25	24	0,457	
Religión	Urbano	13	87	88	94	48	74	149	76		
	Sí	13	87	71	76	48	74	132	76	0,575	
	Estrato	1	7	47	35	37	23	35	65	37	0,496
		2	5	33	26	28	17	26	48	28	
		3	1	7	22	23	13	20	36	21	
		4	1	7	8	9	7	11	16	9	
5		0	0	3	3	4	6	7	4		
6	1	7	0	0	1	2	2	1			
Ocupación	Desempleado	0	0	12	13	4	6	16	9	0,570	
	Estudiante	1	7	3	3	3	5	7	4		
	Habitante de calle	0	0	0	0	1	2	1	1		
	Hogar	6	40	20	21	21	32	47	27		
	Pensionado	1	7	6	6	4	6	11	6		
	Recluso	0	0	5	5	1	2	6	3		
	Trabajador	7	47	48	51	31	48	86	49		

\*La diferencia fue para la proporción de pacientes en régimen subsidiado Vs. pacientes curados, y de pacientes en régimen subsidiado Vs. pacientes con tratamientos terminados.

Con respecto al porcentaje de pacientes con el tratamiento terminado, se encontró que la capacidad de gestión del programa de control de la tuberculosis durante el periodo de estudio fue de 30,43 % en las instituciones participantes (óptimo: 0 %; aceptable: 10 %) (14), lo cual permitió inferir que se debe mejorar el seguimiento bacteriológico de los pacientes diagnosticados.

## Discusión

El cumplimiento general de los participantes en el estudio fue de 94,8 %, situación similar a lo reportado por otros grupos en el mundo, en los cuales se han registrado niveles de cumplimiento entre el 20 y el 94 %, incluidos los grupos de alto riesgo (15).

La proporción de pacientes que incumplían el tratamiento fue de 5,2 %, lo cual puede calificarse como aceptable (5 a 10 %) (14); se encontraron pocas diferencias entre las características generales de dichos pacientes. Los hallazgos del estudio de Munro, *et al.*, fueron similares y los autores señalan que el cumplimiento es un proceso dinámico que depende de muchos factores de diferente peso (16).

En este estudio, los factores que influyeron en el cumplimiento del tratamiento contra la tuberculosis se abordaron desde dos perspectivas: objetiva y subjetiva. En cuanto a los factores objetivos, los pacientes que cumplían con el tratamiento pertenecían al régimen contributivo de afiliación al

**Cuadro 2.** Cumplimiento del tratamiento por parte de la población de estudio según tipo de tuberculosis, Pereira, Colombia, 2012-2013 (n=174)

Variable		Cumplimiento del tratamiento						Total	
		Pacientes que no cumplan		Pacientes curados		Pacientes con tratamientos terminados		n	%
		n	%	n	%	n	%		
<b>Tipo de tuberculosis</b>	Extrapulmonar	4	27	6	6	23	35	33	19
	Pulmonar	11	73	85	90	41	63	137	79
	Pulmonar y extrapulmonar	0	0	3	3	1	2	4	2
	Total	15	100	94	100	65	100	174	100

p=0,001

**Cuadro 3.** Manifestaciones de intolerancia a los medicamentos relacionadas con el cumplimiento del tratamiento, Pereira, Colombia, 2012-2013 (n=174)

	Intolerancia a medicamentos	Sí	Cumplimiento del tratamiento						Total	p
			Pacientes que no cumplan		Pacientes curados		Pacientes con tratamiento terminado			
			n	%	n	%	n	%		
Ictericia	Sí	1	7	6	6	4	6	11	6	0,997
Dispepsia	Sí	6	40	32	34	25	38	63	36	0,808
Vómito	Sí	7	47	22	23	24	37	53	30	0,069*
Náuseas	Sí	12	80	62	66	40	62	114	66	0,395
Mareo	Sí	13	87	53	56	33	51	99	57	0,040*
Vértigo	Sí	10	67	25	27	20	31	55	32	0,008*
Hipoacusia	Sí	4	27	13	14	4	6	21	12	0,006*
Acúfenos	Sí	7	47	23	24	6	9	36	21	0,002*
Artralgia	Sí	8	53	28	30	17	26	53	30	0,117
Exantema	Sí	3	20	29	31	20	31	52	30	0,682
Diarrea	Sí	4	27	17	18	13	20	34	20	0,733
Prurito	Sí	6	40	32	34	26	40	64	37	0,719
Alteraciones visuales	Sí	4	27	19	20	11	17	34	20	0,672
Polineuritis	Sí	2	13	11	12	10	15	23	13	0,797
Epigastralgia	Sí	6	40	40	43	22	34	68	39	0,541

\*: estadísticamente significativo

Sistema General de Seguridad Social, en tanto que quienes lo incumplían estaban afiliados al régimen subsidiado (p=0,035). Resultados similares fueron reportados por Shiotani, *et al.*, quienes encontraron que el estrato bajo y la dificultad para el acceso al sistema de salud se asociaban a los problemas de cumplimiento del tratamiento (17).

La presencia de efectos colaterales, tales como acúfenos, mareo, vértigo e hipoacusia, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no cumplían con el tratamiento, situación similar a la descrita por Munro, *et al.*, y Kisambu, *et al.*, quienes encontraron que la intolerancia a los medicamentos afectaba el cumplimiento del tratamiento, lo cual, como se sabe, repercute en materia de resistencia (16,18).

La intolerancia gástrica a los medicamentos fue la principal causa de incumplimiento en este estudio (40 %), con una asociación estadísticamente significativa entre esta y la condición de egreso, situación similar a la reportada por Salazar, *et al.*, quienes documentaron que una de las causas más frecuentes de incumplimiento del tratamiento fue la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, incluidas las molestias estomacales, las náuseas, los mareos, los cambios en la piel (prurito, manchas, brote), la anorexia, el desaliento y los acúfenos (6).

En este estudio no se observó relación entre las enfermedades concomitantes o factores como el consumo de drogas o alcohol con el incumplimiento de los participantes, lo cual contradice los

**Cuadro 4.** Causas de incumplimiento del tratamiento reportadas en la población de estudio, Pereira, Colombia, 2012-2013 (n=15)

Causas de incumplimiento	Frecuencia	%
Cambio frecuente de domicilio	2	13,32
Desinterés	1	6,66
Decisión propia	1	6,66
Intolerancia gástrica a los medicamentos	6	40,0
Problemas laborales	1	6,66
Problemas familiares	1	6,66
Contrato finalizado con la IPS	1	6,66
Suspensión del tratamiento por toxicidad hepática	1	6,66
No responde	1	6,66
Total	15	100

IPS: institución prestadora de servicios de salud

hallazgos de Kisambu, *et al.*, y Vijay, *et al.*, en cuyos estudios estos grupos presentaron la mayor proporción de incumplimiento (18,19).

En cuanto a los factores subjetivos que influyeron en el incumplimiento del tratamiento, se encontraron el significado de la enfermedad y su impacto en el contexto social y económico, el acceso a los servicios de salud y la calidad del servicio prestado.

Muñoz-Sánchez, *et al.*, han señalado que las ideas afincadas en la sociedad con relación a la tuberculosis generan sentimientos de aislamiento, soledad y vergüenza. En este estudio, los participantes consideraban la enfermedad como una condición grave y contagiosa (20), lo cual coincide con la percepción de que la enfermedad implica una carga social.

En este estudio, los factores económicos como la imposibilidad para obtener recursos, los gastos de transporte para asistir a las citas de control y reclamar los medicamentos, y las dificultades para adquirir los alimentos para el enfermo y su familia, también influyeron negativamente en el cumplimiento del tratamiento.

Resultados similares fueron reportados por Munro, *et al.*, quienes señalaron que las personas con tuberculosis debían asumir cambios en su vida como consecuencia del tratamiento, lo cual afectaba sus condiciones socioeconómicas (16). En el presente estudio algunos de los pacientes enfrentaban dificultades sociales y laborales, pues se habían visto obligados a abandonar sus trabajos para poder desplazarse a las instituciones de salud, en tanto que otros reportaron dificultades para acceder a la medicación debido a que los horarios de atención en los centros de salud coincidían con los horarios de sus jornadas laborales, lo cual,

en algunos casos, llevó a que fueran retirados de su trabajo, o a desistir del tratamiento, tal como lo señalan Álvarez-Gordillo, *et al.*, quienes encontraron pacientes que habían tenido que dejar de trabajar, con las consecuentes dificultades por la falta de ingresos (21).

Los hallazgos de Culqui, *et al.*, y de Álvarez-Gordillo, *et al.*, coinciden con los de este estudio en el sentido de que la información que el paciente recibe sobre la enfermedad y la forma de tratarla, y su pertenencia a un entorno familiar conflictivo son factores que repercuten en la decisión de continuar o no el tratamiento (11,21).

Rodríguez, *et al.*, demostraron que los conocimientos, así como el manejo y el control de los síntomas atribuibles al tratamiento, eran factores que afectaban el cumplimiento del tratamiento. Según su estudio, el 73,4 % de los pacientes que conocían los efectos indeseados del tratamiento lo incumplieron (22); sin embargo, no fue este el caso de los pacientes en este estudio, pues no se evidenció desconocimiento sobre la enfermedad y los efectos secundarios de la medicación.

Una queja frecuente planteada por la mayoría de los participantes en este estudio se refería a la cantidad de medicamentos y el número de tabletas que debían tomar, ya que les ocasionaba molestias gastrointestinales, cefaleas y astenia. Este hallazgo concuerda con lo referido por Williams, *et al.*, quienes encontraron que la toma de múltiples medicamentos durante el tratamiento de la tuberculosis se consideraba un factor determinante en su cumplimiento, y un inconveniente adicional a su situación de salud. En este sentido, los estudios han evidenciado una asociación positiva entre la toma de múltiples medicamentos y el incumplimiento, pues las personas que deben tomar tres o más medicamentos tienen mayor probabilidad de incumplir (23).

A lo anterior se suma la percepción de los síntomas atribuibles al tratamiento. Dilla, *et al.*, han señalado que durante el tratamiento farmacológico es importante determinar los síntomas derivados de los efectos colaterales del tratamiento, con el fin de establecer estrategias de control y favorecer el cumplimiento. La suspensión de la medicación en forma inapropiada debido a los efectos secundarios debe evitarse si se quieren mitigar los efectos devastadores de la enfermedad (24).

Los pacientes han expresado que una atención humanizada por parte del personal de salud durante el tratamiento facilita el cumplimiento.



En este sentido, Muñoz, *et al.*, encontraron que el vínculo y el diálogo entre los profesionales de la salud y el enfermo permitían, entre otras cosas, la realización de actividades educativas, la detección de necesidades y la disminución de las posibilidades de recidiva de la enfermedad, y que ello contribuía a una correcta administración de los medicamentos (25). El presente estudio reveló que el personal de salud encargado de los pacientes que cumplían y de los que incumplían el tratamiento era el mismo, y la percepción de varios de los pacientes que incumplían el tratamiento apuntaba a que el personal de salud tenía una actitud negativa, a veces amenazante, frente a su inasistencia a las citas para la toma de los medicamentos, lo cual influyó negativamente en su cumplimiento. En este contexto, Finlay, *et al.*, llamaron la atención sobre el incumplimiento del tratamiento antituberculoso debido a la actitud negativa del personal del programa (26).

La deficiente organización e infraestructura de los servicios de salud también constituyen factores que no propician el cumplimiento del tratamiento; algunos pacientes en este estudio manifestaron haber tenido dificultades para acceder al tratamiento debidas a la poca flexibilidad en los horarios de las instituciones de salud y a las distancias que debían recorrer para llegar a ellas, lo cual coincide con lo reportado por Heredia, *et al.* (27).

Aunque las visitas domiciliarias se habían programado a los ocho días después del diagnóstico, así como a los seis y 12 meses después de iniciado el tratamiento, estas no se hacían en los tiempos estipulados por la norma; por el contrario, se iniciaban tardíamente debido a que los profesionales responsables de liderar el programa de control de la tuberculosis estaban sujetos a contratos de prestación de servicios que se iniciaban cada año a partir de febrero o marzo, situación que puede afectar el cumplimiento del tratamiento.

En el estudio de Gonzáles, *et al.*, se señalaba que la calidad de vida de las personas durante el tratamiento de la tuberculosis se podía ver seriamente afectada debido a las limitaciones físicas y emocionales. En este sentido, es frecuente encontrar reacciones de negación frente al diagnóstico, lo cual constituye un factor de riesgo para el retraso o abandono del tratamiento, como se pudo observar en el presente estudio (28).

Las fortalezas de este estudio radican en que es una de las primeras investigaciones sobre el comportamiento de este grupo de pacientes en

la región. Con él se logró el acercamiento a los pacientes que asistían al programa de control de la tuberculosis y se aprovecharon los espacios para sensibilizar al paciente, a su familia y al personal de salud sobre la importancia del tratamiento.

Las limitaciones del estudio se relacionan con su naturaleza retrospectiva y el uso de fuentes secundarias; aunque se utilizaron todos los recursos disponibles para garantizar la calidad de la información proveniente de las entidades responsables de los programas de control de la tuberculosis, en algunos casos esta era incompleta y parcial. Además, se percibió negligencia del personal de salud al diligenciar las tarjetas de control del tratamiento.

Con la divulgación de los resultados del estudio se busca mejorar las herramientas administrativas de las instituciones de salud participantes en el estudio para el manejo de los factores relacionados con el cumplimiento del tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, y para mejorar el desempeño del programa de control de la tuberculosis frente a las situaciones encontradas.

Las conclusiones del estudio serán compartidas con el personal de salud responsable de la ejecución de las actividades del programa de control de la tuberculosis para motivarlos a cambiar sus actitudes hacia los pacientes, con el fin de mejorar sus resultados, y serán la base de futuras propuestas de investigación orientadas a resolver las necesidades detectadas.

### Agradecimientos

A la Secretaría de Salud y Seguridad Social de Pereira y a su programa de control de la tuberculosis; a la Fundación Universitaria del Área Andina, seccional Pereira, y a la Universidad Autónoma de Manizales.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Financiación

El estudio fue cofinanciado por la Fundación Universitaria del Área Andina, seccional Pereira, a través de la convocatoria interna de investigaciones, 2013.

### Referencias

1. Chaparro PE, García I, Guerrero MI, León CI. Situación de la tuberculosis en Colombia 2002. *Biomédica*. 2004;24 (Supl.1):102-14. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v24iSupp%201.1309>

2. **Ministerio de Salud de Colombia.** Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogotá: Opciones Gráficas Editores; 2002.
3. **Organización Mundial de la Salud.** Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. 2004. Fecha de consulta: 20 de agosto de 2014. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=18722&Itemid=361](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid=361).
4. **Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud.** Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis, 2010-2015. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2013. Disponible en: [http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=431:plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&Itemid=361](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=431:plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&Itemid=361).
5. **De la Parte M, Hurtado MP, Rivera M.** Tuberculosis en el nuevo milenio. RFM. 2001;24:104-19.
6. **Salazar C, Uribe M, Zuluaga W, Ríos J, Montes F.** Factores de riesgo para el abandono del tratamiento contra la tuberculosis en la ciudad de Medellín. Enero de 2000-junio de 2001. Revista CES Medicina. 2004;18:26-33.
7. **Awofeso N.** Anti-tuberculosis medication side effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment. Bull World Health Organ. 2008;86:A-F. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.07.043802>
8. **Cáceres FM, Orozco LC.** Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. Biomédica. 2007;27:498-504. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i4.170>
9. **World Health Organization.** Global Report of the Ad Hoc Committee on the Tuberculosis Epidemic. WHO/TB/98.245. Geneva: World Health Organization; 1998. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63941/1/WHO\\_TB\\_98.245.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63941/1/WHO_TB_98.245.pdf?ua=1).
10. **Silva GE, Galeano E, Correa JO.** Adherencia al tratamiento, implicaciones de la no-adherencia. Acta Med Colomb. 2005;30:268-73.
11. **Culqui DR, Grijalva CG, Reategui SR, Cajo JM, Suárez LA.** Factores pronósticos del abandono del tratamiento antituberculoso en una región endémica del Perú. Rev Panam Salud Pública. 2005;18:14-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000600003>
12. **Strauss A, Corbin J.** Bases de la investigación cualitativa: técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada. Primera edición. Medellín: Universidad de Antioquia; 2002. p. 111-77.
13. **Ministerio de la Protección Social.** Decreto 3518 de 2006. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Documentos%20SIVIGILA/Decreto%203518%2006%20Crea%20y%20reglamenta%20el%20SIVIGILA.pdf>.
14. **Ministerio de la Protección Social, Universidad Nacional de Colombia.** Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Medicina & Laboratorio. 2011;17:3-4.
15. **Malejczyk K, Gratnix J, Beckon A, Moreau D, Williams G, Kunimoto D.** Factors associated with noncompeting of latent tuberculosis infection treatment in an inner-city population in Edmonton, Alberta. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014;25:281-4.
16. **Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J.** Patient adherence to tuberculosis treatment: A systematic review of qualitative research. PLoS Med. 2007;4:238. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040238>
17. **Shiotani R, Hennink M.** Socio-cultural influences on adherence to tuberculosis treatment in India. Glob Public Health. 2014;9:1239-51. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2014.953562>
18. **Kisambu J, Nuwaha F, Sekandi JN.** Adherence to treatment and supervision for tuberculosis in a DOTS programme among pastoralists in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:799-803. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0753>
19. **Vijay S, Swaminatham S, Vaidayanathan P, Thomas A, Chauhan LS, Kumar P, et al.** Feasibility of provider-initiated HIV testing and counselling of tuberculosis patients under the TB control programme in two districts of South India. PLoS One. 2009;4:e7899. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007899>
20. **Muñoz AI, Rubiano YL, Laza C.** Adherencia al tratamiento antituberculoso: voces de los implicados. Index Enferm. 2011;20:66-70. <http://dx.doi.org/10.4321/S1132-1296201100100014>
21. **Álvarez-Gordillo GC, Álvarez-Gordillo JF, Dorantes-Jiménez JE, Halperin-Frisch D.** Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México. Salud Pública Mex. 2000;42:520-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-3634200000600008>
22. **Rodríguez E, Mondragón CH.** Adherencia a la terapia farmacológica y sus factores determinantes en pacientes con tuberculosis de un centro de salud de Santiago de Cali. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2014;43:104-19.
23. **Williams A, Manias E, Walker R.** Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: A systematic review. J Adv Nurs. 2008;63:132-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04656.x>
24. **Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA.** Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Aten Primaria. 2009;41:342-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.031>
25. **Muñoz A, Bertolozzi MR.** Más allá del DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) en el control de la tuberculosis: medio que promueve la comunicación y la identificación de las necesidades. Rev Latino-Am Enfermagem. 2009;17:689-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692009000500015>
26. **Finlay A, Lancaster J, Holtz TH, Weyer K, Miranda A, van der Walt M.** Patient and provider-level risk factors associated with default from tuberculosis treatment. South Africa 2002: A case control study. BMC Public Health. 2012;12:56. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-56>
27. **Heredia MR, PucFranco M, Caamal-Ley P, Vargas A.** Determinantes sociales relacionados con el tratamiento de tuberculosis en Yucatán, México. Rev Biomed. 2012;23:113-20.
28. **González R, Lupercio A, Hidalgo G, León S, Salazar J.** Calidad de vida relacionada con la salud y trabajo en pacientes con tuberculosis en Guadalajara (México). Salud Uninorte. 2013;29:13-21.

COMUNICACIÓN BREVE

## Primer reporte de la mutación F1534C asociada con resistencia cruzada a DDT y piretroides en *Aedes aegypti* en Colombia

María Claudia Atencia<sup>1</sup>, María de Jesús Pérez<sup>1</sup>, María Cristina Jaramillo<sup>1</sup>, Sandy Milena Caldera<sup>1</sup>, Suljey Cochero<sup>2</sup>, Eduar Elías Bejarano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia

<sup>2</sup> Secretaría de Salud de Sucre, Sincelejo, Colombia

**Introducción.** La principal estrategia para el control de *Aedes aegypti*, vector de los virus del dengue, del chikungunya y del zika, se basa en la utilización de insecticidas con el fin de disminuir su población. Sin embargo, su uso ha implicado que el insecto desarrolle resistencia a estos agentes químicos.

**Objetivo.** Determinar la presencia de la mutación F1534C asociada con resistencia cruzada al DDT y los piretroides en mosquitos de la especie *A. aegypti* en Sincelejo, Colombia.

**Materiales y métodos.** El estudio se desarrolló con nueve ejemplares de *A. aegypti* que mostraron resistencia a lambdacialotrina en bioensayos desarrollados por la Secretaría de Salud de Sucre. Se utilizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) semianidada siguiendo la metodología descrita por Harris, *et al.*, para amplificar el exón 31 del gen *para* del canal de sodio dependiente de voltaje de *A. aegypti*. Los productos de la PCR se secuenciaron, editaron y analizaron con el programa MEGA 5.

**Resultados.** En todos los mosquitos evaluados se detectó la presencia del alelo silvestre y mutante del exón 31. En la secuencia de nucleótidos del alelo mutante, se observó la sustitución de timina por guanina, la cual produce el cambio del codón UUC por UGC y conlleva el reemplazo del aminoácido fenilalanina por cisteína en el residuo 1534 de la proteína.

**Conclusión.** Los nueve mosquitos analizados presentaron un genotipo heterocigoto para la mutación F1534C, cuyo efecto fenotípico es la resistencia al “derribo” (*knock-down resistance*, *kdr*) con DDT y piretroides.

**Palabras clave:** *Aedes*, mutación, resistencia a los insecticidas, genotipo, control de mosquitos, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2834>

### First report of the F1534C mutation associated with cross-resistance to DDT and pyrethroids in *Aedes aegypti* from Colombia

**Introduction:** The main strategy for the control of *Aedes aegypti*, vector of dengue, chikungunya and Zika viruses, is based on the use of insecticides to reduce its populations. However, their use has led to insect resistance to these chemicals.

**Objective:** To determine the presence of the F1534C mutation associated with cross-resistance to DDT and pyrethroids in *A. aegypti* in Sincelejo, Colombia.

**Materials and methods:** We studied nine specimens of *A. aegypti* that showed resistance to lambdacyhalothrin in bioassays developed by the *Secretaría de Salud de Sucre*. We used a semi-nested PCR as previously described by Harris, *et al.*, to amplify exon 31 of the *para* gene of the voltage-dependent sodium channel of *A. aegypti*. We sequenced, edited, and analyzed PCR products with the MEGA 5 software.

**Results:** We detected the wild and mutant alleles of exon 31 in all of the nine mosquitoes tested, and observed the substitution of thymine for guanine in the nucleotide sequence of the mutant allele, producing a change to UGC in the UUC codon, which led to the replacement of phenylalanine by cysteine in residue 1534 of the protein.

**Conclusion:** The nine mosquitoes analyzed presented a heterozygote genotype for the F1534C mutation, whose phenotypic effect is knockdown resistance (*kdr*) to DDT and pyrethroids.

**Key words:** *Aedes*, mutation, insecticide resistance, genotype, mosquito control, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2834>

#### Contribución de los autores:

María Claudia Atencia: procesamiento de muestras, análisis molecular y redacción del manuscrito

María de Jesús Pérez: procesamiento de muestras y análisis molecular

María Cristina Jaramillo y Sandy Milena Caldera: diseño metodológico, asesoría en los ensayos y redacción del manuscrito

Suljey Cochero: recolección de material biológico y bioensayos

Eduar Elías Bejarano: orientación para el análisis de los datos y redacción del manuscrito

El mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) es el principal vector de las arbovirosis de mayor importancia en salud pública, como la fiebre amarilla urbana, el dengue (1), el chikungunya (2) y el zika. El dengue se considera una enfermedad reemergente en países tropicales; se estima que 390 millones de casos ocurren anualmente y que más del 55 % de la población mundial se encuentra en riesgo de transmisión en 128 países donde habitan 824 millones de personas (3). Desde finales de los ochenta, el dengue es considerado endémico en Colombia debido a los altos índices de infestación con *A. aegypti* y a su distribución en el 90 % del territorio nacional (4). La estrategia para prevenir o reducir la transmisión de dengue en el mundo se fundamenta, principalmente, en el control del vector *A. aegypti* mediante el uso de insecticidas para disminuir y erradicar las poblaciones del mosquito (5) e interrumpir el contacto entre el humano y el vector (6). Además, se están empleando nuevas estrategias orientadas a la modificación del insecto mediante técnicas de ingeniería genética y biotecnología para reducir su población (7).

Las principales clases de insecticidas utilizados actualmente para el control vectorial son los organofosforados, los carbamatos y los piretroides (8). El uso intensivo y extensivo de estos agentes químicos indujo la aparición de resistencia a los insecticidas en insectos de importancia médica (9). *Aedes aegypti* ha desarrollado resistencia a una amplia variedad de insecticidas (9), lo que constituye uno de los principales obstáculos para su control. El mosquito ha adquirido resistencia especialmente a insecticidas del tipo de los piretroides, uno de los grupos químicos más utilizados desde los años noventa para el control vectorial (10). Esta resistencia puede estar asociada con mecanismos metabólicos, como las enzimas de desintoxicación, o con mutaciones no sinónimas en el gen *para*, el cual codifica para el canal de sodio dependiente del voltaje de las neuronas de los mosquitos. Se han reportado varias mutaciones en este canal, pero solamente unas cuantas se han asociado claramente con la resistencia a los insecticidas, al comprobar que producen insensibilidad en el sitio de anclaje del insecticida al canal: V1016I,

asociada con la resistencia a piretroides de los tipos I y II, así como al DDT; V1016G, asociada con la resistencia a la deltametrina, la permetrina y al DDT, y la F1534C, asociada con la resistencia a la permetrina y el DDT (11,12). El efecto fenotípico de estas mutaciones es la resistencia al “derribo” o *kdr* (*knock-down resistance*), mecanismo que confiere resistencia cruzada entre los insecticidas piretroides y el DDT (12).

En Colombia, las poblaciones de *A. aegypti* han sido muy presionadas por el uso de distintos tipos de insecticidas (13) (Salazar M, Carvajal A, Cuéllar M, Olaya A, Quiñones J, Velásquez O, *et al.* Resistencia a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* y *Anopheles* spp. en los departamentos de Huila, Valle, Cauca y Nariño. Memorias, XIII Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. Biomédica. 2007;27(Supl.2):177). Estudios sobre el estado actual de la resistencia en las poblaciones del mosquito en el país indican que existe resistencia al DDT y disminución de la sensibilidad al larvicida temefós, al malatión y a la lambdacialotrina (Santacoloma L, Brochero HL, Chávez B. Estado de la susceptibilidad (sic) a insecticidas en *Aedes aegypti* (Linnaeus 1762) (Diptera: Culicidae) en cinco departamentos de Colombia. Memorias, XIII Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. Biomédica. 2007;27(Supl.2):175). En el 2008 se detectó en Sincelejo, Sucre, un alto nivel de resistencia al larvicida temefós y al DDT, se confirmó la sensibilidad al malatión y el fenitrotión, y se encontró una disminución de la sensibilidad a piretroides en poblaciones del mosquito *A. aegypti* de las localidades de El Cortijo y Botero (14). En el 2014, Maestre, *et al.* (15), reportaron en la población de *A. aegypti* de Sincelejo poca resistencia a la permetrina y el ciflutrín, resistencia moderada a la deltametrina y el metil-pirimifós y alta resistencia a la lambdacialotrina y el DDT. En este estudio también se confirmó la sensibilidad al malatión y el fenitrotión.

Actualmente, el malatión es el insecticida utilizado para el control de *A. aegypti* en el municipio de Sincelejo, ya que hay pocos reportes de resistencia del mosquito a este agente químico en el país. Solo en el departamento de Antioquia se ha informado sobre la resistencia local a dicho insecticida (16), pero no en otras partes del país, aunque en un estudio reciente se observó una disminución en la sensibilidad al malatión en las localidades de Campoalegre (Huila) y Palmira (Valle del Cauca) (17). Los piretroides, como la lambdacialotrina y la deltametrina, se dejaron de utilizar para el control

Correspondencia:

María Claudia Atencia, Universidad de Sucre, Carrera 14 N° 16B-32, Sincelejo, Colombia  
Teléfono: (575) 282 0830; fax: (575) 282 1240  
mariclau\_1112@hotmail.com

Recibido: 18/05/15; aceptado: 20/03/16



vectorial en Sucre, porque se encontró poca sensibilidad a ellos (Secretaría de Salud de Sucre, datos sin publicar).

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la presencia de la mutación F1534C asociada con resistencia cruzada a DDT y piretroides en mosquitos de la especie *A. aegypti* en Sincelejo, Colombia.

### Materiales y métodos

El estudio se hizo con nueve mosquitos de *A. aegypti* suministrados por la Secretaría de Salud de Sucre, pertenecientes a la generación F2 de individuos capturados en estado larvario en las localidades de Puerta Roja y Las Delicias, área urbana de Sincelejo, capital del departamento de Sucre. En estos mosquitos se había observado resistencia a la lambda-diacialotrina en bioensayos de sensibilidad, con porcentajes de mortalidad que alcanzaron el 77,02 % en la localidad de Puerta Roja y el 32,63 % en Las Delicias. Los bioensayos se desarrollaron según la metodología de la Organización Mundial de la Salud (18) como parte de las actividades rutinarias de vigilancia de vectores de la Secretaría de Salud de Sucre. Se hicieron tres réplicas con 20 individuos para la exposición al insecticida; cada repetición incluyó cuatro tratamientos y un control. Con base en la evidencia bioquímica de resistencia de estos mosquitos al insecticida lambda-diacialotrina (Secretaría de Salud de Sucre, datos sin publicar), se evaluó molecularmente la presencia de una de las mutaciones *kdr* que confiere resistencia a insecticidas.

Para el estudio molecular, se extrajo el ADN total de cada uno de los nueve mosquitos según el protocolo descrito por Caldera, *et al.* (19), pero modificando el tiempo de incubación con proteinasa K, el cual se ajustó a cinco horas, a una temperatura de 65 °C. La amplificación del exón 31 del gen *para*, que codifica para el segmento transmembrana 6 del dominio III (dominio IIIS6) del canal de sodio dependiente de voltaje en *A. aegypti*, se hizo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) semianidada, utilizando la tetrada de cebadores descrita por Harris, *et al.* (20): AaEx31P (5'-TCGCGGGAGGTAAGTTATTG-3'), AaEx31Q (5'-GTTGATGTGCGATGGAAATG-3'), AaEx31wt (5'-CCTCTACTTTGTGTTCTTCATCATCTT-3') y AaEx31mut (5'-GCGTGAAGAACGACCCGC-3').

La primera fase consistió en la amplificación de una banda de 350 pb, que incluyó todo el exón 31, con los cebadores AaEx31P y AaEx31Q en un volumen

final de 25 µl que contenían 2,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,3 mM de dNTP, 0,5 µM de solución tampón de PCR 1X, 2,5 unidades de *Taq* polimerasa y 0,5 µl de la solución con el ADN, y se completó con agua ultrapura estéril. En la segunda fase se usaron los cebadores AaEx31wt y AaEx31Q para amplificar una banda de 231 pb, la cual correspondía al alelo silvestre que codifica para fenilalanina en el residuo 1534 de la proteína, y los cebadores AaEx31P y AaEx31mut para la amplificación de una banda de 163 pb, la cual caracteriza al alelo mutante que codifica para cisteína en el mismo residuo. Cada reacción se hizo por separado bajo las condiciones de amplificación descritas. En cada serie de PCR se incluyó un control negativo constituido por agua estéril en lugar de ADN, con el fin de establecer si existía contaminación. El perfil térmico consistió en una etapa inicial de desnaturalización a 95 °C durante cinco minutos, seguida por 35 ciclos de desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, alineamiento a 63 °C durante 30 segundos, extensión a 72 °C durante 30 segundos, y una etapa final de extensión a 72 °C durante 10 minutos.

Los productos de PCR se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 2 % (peso/volumen), desarrollada en solución tampón TBE 0,5X a 100 V durante 40 minutos. El ADN se tiñó con GelStar y se visualizó con luz ultravioleta. Para establecer el tamaño de las bandas, se incluyó un marcador de peso molecular de 100 pb HyperLadder V. Los productos amplificados se secuenciaron mediante electroforesis capilar en un secuenciador automático, usando los mismos cebadores empleados para la PCR. Las secuencias obtenidas a partir de los electroforegramas resultantes de la secuenciación se editaron y alinearon con el programa MEGA, versión 5.0 (21). Con cada secuencia consenso obtenida se hizo una búsqueda en BLASTN (22) para establecer con cuáles de las secuencias disponibles en GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>) presentaban la mayor similitud. Las secuencias de nucleótidos se tradujeron a aminoácidos con base en el código genético estándar. Todas las secuencias obtenidas durante esta investigación se depositaron en GenBank, con los números de acceso KP861896, KP861897 y KP861898.

### Resultados

En la primera fase de la PCR anidada en los nueve especímenes de *A. aegypti* de Sincelejo se amplificó una banda de 350 pb del exón 31 del gen *para*, el cual codifica para el dominio IIIS6 del canal de sodio dependiente de voltaje (figura 1A).



## Discusión

La presencia de los alelos silvestre y mutante en los nueve individuos de *A. aegypti* de las localidades de Las Delicias y Puerta Roja (Sincelejo) indica que estos mosquitos son heterocigotos para la mutación F1534C, la cual consiste en el cambio de fenilalanina por cisteína en la proteína y confiere resistencia cruzada a los piretroides, el DDT y sus análogos (12). Este hallazgo constituye el primer reporte de la mutación F1534C en *A. aegypti* de Colombia.

En estudios previos del vector en Gran Caimán (20), México (24), Brasil (25), India (26) y Venezuela (27), la mutación F1534C se encontró asociada con resistencia al piretroide permetrina y al organoclorado DDT. Asimismo, en una investigación desarrollada en poblaciones de *A. aegypti* de Tailandia (28), se halló una mutación que afectaba el residuo 1552 del dominio IIS6 del canal de sodio dependiente de voltaje, consistente en el cambio de T por G en la segunda posición del codón, el cual produce la sustitución de fenilalanina por cisteína en la proteína y confiere resistencia a piretroides de tipo II.

En lo que respecta a Colombia, en poblaciones de *A. aegypti* de los municipios de Puerto Colombia, Soledad, Valledupar, San Juan del Cesar, Sincelejo, Montería y Ciénaga, y los distritos de Barranquilla y Cartagena en la región Caribe, se encontró la mutación *kdr* Val1016Ile, la cual se ha relacionado con resistencia a los piretroides deltametrina, ciflutrín y permetrina, pero no a lambdacialotrina (15), en mosquitos que portaban la mutación en condición homocigota.

A pesar del limitado número de ejemplares procesados y de la evaluación de una sola mutación, lo cual obedeció al carácter exploratorio del presente estudio, los resultados de esta investigación podrían explicar la resistencia a la lambdacialotrina observada en los bioensayos con mosquitos de las localidades de Puerta Roja y Las Delicias de Sincelejo, sometidas a control químico con lambdacialotrina y deltametrina, lo cual se suma a reportes previos de resistencia a piretroides en el 2012 (4) y el 2013 (Secretaría de Salud de Sucre, datos sin publicar). Más aún, estos resultados coinciden con los estudios de Anaya (14), quien encontró un alto nivel de resistencia a DDT en mosquitos de las localidades de El Cortijo y Botero en la misma ciudad, así como una disminución de la sensibilidad a los piretroides lambdacialotrina y deltametrina.

Teniendo en cuenta que la mutación F1534C confiere resistencia cruzada a piretroides y DDT, es de esperar que los mosquitos de Las Delicias y Puerta Roja también presenten resistencia al DDT. De allí la importancia de que las entidades de salud estatales, con el apoyo de los centros de investigación, ejerzan una vigilancia continua de la sensibilidad de las poblaciones de *A. aegypti* a los insecticidas en esta ciudad, y que se tengan en cuenta los resultados del presente estudio a la hora de tomar decisiones concernientes al control químico del vector.

## Agradecimientos

A la Secretaría de Salud de Sucre por proporcionar los mosquitos usados en el estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no hubo conflictos de intereses.

## Financiación

Este trabajo se desarrolló en el marco del proyecto de investigación "Determinación de la variabilidad genética entre poblaciones de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae), vector del virus del dengue en Colombia (Código 112951929257)", financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias.

## Referencias

1. **Trujillo M, Marquetti M, Vásquez A, Montes J.** Dinámica estacional y temporal de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en el municipio Cienfuegos. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62:98-106.
2. **World Health Organization.** Guidelines for prevention and control of chikungunya fever. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, New Delhi: WHO; 2009. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2014. Disponible en: [http://www.wpro.who.int/mvp/topics/ntd/Chikungunya\\_WHO\\_SEARO.pdf](http://www.wpro.who.int/mvp/topics/ntd/Chikungunya_WHO_SEARO.pdf)
3. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al.** The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
4. **Instituto Nacional de Salud.** Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. Fecha de consulta: 20 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www2.paho.org/col/dmdocuments/GuiaDengue210310.pdf>
5. **Bisset JA, Rodríguez MM, San Martín JL, Romero JE, Montoya R.** Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. *Rev Panam Salud Pública.* 2009;26:229-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892009000900007>
6. **Morrison AC, Zielinski-Gutiérrez E, Scott TW, Rosenberg R.** Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes aegypti*. *PLoS Med.* 2008;5:e68. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050068>



7. **Achee NL, Gould F, Perkins TA, Reiner RC, Morrison AC, Ritchie SA, et al.** A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003655. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003655>
8. **van Den Berg H, Zaim M, Singh R, Soares A, Ameshewa B, Mnzava A, et al.** Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect.* 2012;20:577-82. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104340>
9. **Ranson H, Burhani J, Lumjuan N, Black WC.** Insecticide resistance in dengue vectors. *TropIKA.net.* 2010;1:1-12.
10. **Maestre R, Rey G, De Las Salas J, Vergara C, Santacoloma L, Goenaga S, et al.** Estado de la susceptibilidad de *Aedes aegypti* a insecticidas en Atlántico (Colombia). *Rev Colomb Entomol.* 2010;36:242-8.
11. **Dong K, Du Y, Rinkevich F, Nomura Y, Xu P, Wang L, et al.** Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance. *Insect Biochem Mol Biol.* 2014;50:1-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ibmb.2014.03.012>
12. **Bregues C, Hawkes NJ, Chandre F, Mccarroll L, Duchon S, Guillet P, et al.** Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene. *Med Vet Entomol.* 2003;13:87-94. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2915.2003.00412.x>
13. **Fonseca I, Quiñones ML.** Resistencia a insecticidas en mosquitos (Diptera: Culicidae): mecanismos, detección y vigilancia en salud pública. *Rev Colomb Entomol.* 2005;31:107-15.
14. **Anaya YP.** Evaluación de la susceptibilidad a insecticidas en *Aedes aegypti* capturados en el municipio de Sincelejo, departamento de Sucre, Colombia (tesis). Sincelejo: Universidad de Sucre; 2008.
15. **Maestre R, Gómez D, Ponce G, Flores AE.** Susceptibility to insecticides and resistance mechanisms in *Aedes aegypti* from the Colombian Caribbean Region. *Pestic Biochem Physiol.* 2014;116:63-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.09.014>
16. **Mazzari M.** Revisión del estado actual de la resistencia en *Aedes aegypti* a insecticidas utilizados en salud pública. *Bol Mal Salud Amb.* 1995;35:90-5.
17. **Ocampo CB, Salazar MJ, Mina NJ, Mcallister J, Brogdon W.** Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Trop.* 2011;118:37-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.01.007>
18. **World Health Organization.** Insecticide resistance and vector control: WHO; 1970. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40771/1/WHO\\_TRS\\_443\\_\(part1\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40771/1/WHO_TRS_443_(part1).pdf)
19. **Caldera SM, Jaramillo MC, Cochero S, Pérez A, Bejarano EE.** Diferencias genéticas entre poblaciones de *Aedes aegypti* de municipios del norte de Colombia, con baja y alta incidencia de dengue. *Biomédica.* 2013;33:89-98. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1573>
20. **Harris AF, Shavanthi R, Ranson H.** Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Grand Cayman. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:277-84. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0623>
21. **Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S.** MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol.* 2011;28:2731-9. <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msr121>
22. **Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ.** Blast. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 1990;215:403-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)
23. **Williamson MS, Martínez D, Hick CA, Devonshire AL.** Identification of mutations in the housefly para-type sodium channel gene associated with knockdown resistance (*kdr*) to pyrethroid insecticides. *Mol Gen Genet.* 1996;252:51-60.
24. **Aponte HA, Penilla RP, Dzúl-Manzanilla F, Che-Mendoza A, López AD, Solís F, et al.** The pyrethroid resistance status and mechanisms in *Aedes aegypti* from the Guerrero state, México. *Pest Biochem Physiol.* 2013;107:226-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.07.005>
25. **Birgitt JG, Brito PL, Azambuja G, Saori A, Vieira R, Pereira JB, et al.** Distribution and dissemination of the Val1016Ile and Phe1534Cys *Kdr* mutations in *Aedes aegypti* Brazilian natural populations. *Parasit Vectors.* 2014;7:25. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-7-25>
26. **Kushwah RB, Dykes CL, Kapoor N, Adak T, Singh OP.** Pyrethroid-resistance and presence of two knockdown resistance (*kdr*) mutations, F1534C and a novel mutation T1520I, in Indian *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:1:e3332. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003332>
27. **Álvarez LC, Ponce G, Saavedra-Rodríguez K, López B, Flores AE.** Frequency of V1016I and F1534C mutations in the voltage-gated sodium channel gene in *Aedes aegypti* in Venezuela. *Pest Manag Sci.* 2015;71:863-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ps.3846>
28. **Yanola J, Somboon P, Walton C, Nachaiwieng W, Prapanthadara L.** A novel F1552/C1552 point mutation in the *Aedes aegypti* voltage-gated sodium channel gene associated with permethrin resistance. *Pestic Biochem Physiol.* 2010;96:127-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2009.10.005>



## COMUNICACIÓN BREVE

# Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en el municipio de Istmina, Chocó, Colombia

José Joaquín Carvajal<sup>1,2,3</sup>, Nildimar Alves Honorio<sup>2,3</sup>, Sílvia Patricia Díaz<sup>4</sup>, Edinso Rafael Ruiz<sup>2</sup>, Jimmy Asprilla<sup>4</sup>, Susanne Ardila<sup>5</sup>, Gabriel Parra-Henao<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Doenças Parasitárias, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Transmissores de Hematozoários, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup> Núcleo Operacional Sentinela de Mosquitos Vetores-NOSMOVE/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>4</sup> Secretaría de Salud del Chocó, Quibdó, Colombia

<sup>5</sup> Laboratorio de Entomología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>6</sup> Centro de Investigación en Salud para el Trópico, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia

**Introducción.** *Aedes albopictus* se encuentra ampliamente distribuido en el mundo. Su introducción en las Américas ocurrió en 1985 y se le considera vector potencial de los virus del dengue y uno de los principales vectores del virus del chikungunya. En Colombia, su primer reporte fue en Leticia, Amazonas, en 1998, seguido de Buenaventura, Valle del Cauca, en 2001, Barrancabermeja, Santander, en 2010 y Medellín, Antioquia, en 2011. La especie se ha reportado en diez departamentos del país.

**Objetivo.** Notificar el hallazgo de *A. albopictus* en el municipio de Istmina, Chocó, y dar cuenta de su importancia en salud pública.

**Materiales y métodos.** En enero de 2015 se inspeccionaron criaderos de los barrios de San Agustín, Santa Genoveva y Subestación del municipio de Istmina para la detección de formas inmaduras de *Aedes* spp. Las larvas recolectadas fueron identificadas en la Unidad de Entomología del Laboratorio de Salud Pública Departamental de Chocó y confirmadas en el Laboratorio de Entomología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud en Bogotá.

**Resultados.** Se encontraron doce larvas de *A. albopictus* en criaderos ubicados en los barrios Subestación y San Agustín en el municipio de Istmina.

**Conclusión.** La detección de *A. albopictus* en el municipio de Istmina resalta la importancia del fortalecimiento de las estrategias de vigilancia entomológica continua a nivel municipal y departamental en el país, y especialmente en Istmina y los municipios aledaños.

**Palabras clave:** *Aedes*, dengue, virus chikungunya, vigilancia, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2805>

## Detection of *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) in the municipality of Istmina, Chocó, Colombia

**Introduction:** *Aedes albopictus* is widely distributed around the world. Its introduction to the Americas occurred in 1985 and it is considered a potential vector of dengue viruses and one of the principal vectors of chikungunya virus. In Colombia, this species was reported for the first time in Leticia (Amazonas) in 1998, followed by Buenaventura (Valle del Cauca) in 2001, Barrancabermeja (Santander) in 2010, and Medellín (Antioquia) in 2011. So far, this species has been reported in ten departments of the country.

**Objective:** To report the finding of *A. albopictus* in the city of Istmina, Chocó, and its implications for public health.

**Materials and methods:** In January 2015, we conducted an inspection of immature stages of *Aedes* spp. in breeding sites in the neighborhoods of San Agustín, Santa Genoveva and Subestación in Istmina, Chocó. The immature stages collected in this municipality were identified at the *Unidad de Entomología* of the *Laboratorio de Salud Pública Departamental de Chocó*, and confirmed by the *Laboratorio de Entomología, Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud*, in Bogotá.

### Contribución de los autores:

Nildimar Alves Honorio, José Joaquín Carvajal y Edinso Mosquera: desarrollo de los muestreos de campo, procesamiento de material, identificación taxonómica y escritura del manuscrito

Jimmy Asprilla: desarrollo de los muestreos de campo y procesamiento de material

Susanne Ardila: confirmación taxonómica de las especies

Gabriel Parra-Henao: desarrollo de los muestreos de campo, procesamiento de material, confirmación taxonómica de las especies y escritura del manuscrito

**Results:** In January 2015, twelve *A. albopictus* larvae were found in the breeding sites located in Subestación and San Agustín neighborhoods.

**Conclusions:** The occurrence of *A. albopictus* in the municipality of Istmina underlines the importance of strengthening continuous entomological surveillance strategies at national and local levels in the country, especially in Istmina and its surrounding municipalities.

**Key words:** *Aedes*, dengue, chikungunya virus, surveillance, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2805>

Las arbovirosis transmitidas por *Aedes aegypti* y *A. albopictus* (Diptera: Culicidae), como el dengue y el chikungunya, se consideran un importante problema de salud pública en Colombia y en el mundo (1,2).

*Aedes albopictus*, también conocido como “mosquito tigre asiático”, es una especie oriunda del sureste asiático, donde actúa como vector primario de los virus del dengue en diversos países (2,3). Se ha demostrado que *A. albopictus* es vector de otras arbovirosis como el chikungunya (4-6), la fiebre del Nilo occidental (7,8), la encefalitis equina del este (3) y la encefalitis japonesa (9).

Sin embargo, en Latinoamérica esta especie aún no se ha incriminado como vector primario del dengue (2), a pesar de que el hallazgo de formas inmaduras del mosquito infectadas con DENV-1 sugiere la transmisión transovárica en Brasil (10) y Buenaventura, Colombia (11). Asimismo, en México se registró la infección natural de machos adultos con DENV-2 (12).

*Aedes albopictus* es una especie ampliamente distribuida en las regiones tropicales y en los países templados, y está presente en 29 países de África, Europa, Asia y América (13). La colonización de diversos países del mundo por *A. albopictus* está relacionada con el transporte pasivo de sus huevos a través del intenso comercio de llantas y plantas acuáticas ornamentales (14). Su introducción y propagación en el continente americano durante la década de los ochenta, se presentó por la acelerada expansión del tráfico aéreo y marítimo, la deficiente vigilancia entomológica, las condiciones ambientales favorables para su reproducción y su adaptabilidad a los mismos depósitos que sirven como criaderos de *A. aegypti* en ambientes domésticos y peridomésticos (15,16).

En las Américas, la presencia del vector fue informada por primera vez en Hawaii en 1903 (17); posteriormente, en agosto de 1985, en Houston, Texas, se detectaron formas inmaduras en llantas usadas provenientes de Asia (18). En Suramérica se detectó por primera vez en el municipio de Itaguaí, Rio de Janeiro, en 1986, introducido en tocones de bambú importados del Japón destinados a construir “quebravientos” para fines agrícolas (19). En Colombia, la presencia de ocho ejemplares adultos de *A. albopictus* se registró por primera vez en 1998 en el municipio de Leticia, Amazonas (20).

Posteriormente, se reportó en Buenaventura en 2001 (21), en Cali en 2007 (22), en Barrancabermeja en 2010 (Gutiérrez M, Almeida O, Barrios H, Herrera J, Ramírez M, Rondón L, et al. Hallazgo de *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) en el municipio de Barrancabermeja, Colombia. Biomédica. 2011;31:26. Memorias, XX Congreso Latinoamericano de Parasitología, Bogotá, D.C., mayo de 2011), en Medellín (23) y en Condoto, Chocó (Confirmación Taxonómica, Muestra No. 2011-32284, Laboratorio de Entomología, RNL-INS), en 2011. Hasta la fecha, el Laboratorio de Entomología del Instituto Nacional de Salud ha registrado su presencia en 51 localidades de 10 departamentos del país (figura 1).

*Aedes albopictus* tiene una amplia tolerancia ecológica y frecuentemente se encuentra en ambientes silvestres con vegetación natural y baja densidad de población humana, aunque también puede encontrarse en ambientes suburbanos con una relativa cobertura vegetal y preferentemente en el peridomicilio (24-27). En algunos estudios de caracterización de los criaderos de *A. albopictus* en el municipio de Leticia, Colombia, los autores observaron que la especie se presentó en el 59,1 % de los criaderos inspeccionados, con preferencia por las llantas y los depósitos inservibles, y que era tolerante a ambientes acuáticos con poco oxígeno disuelto (5,6 %), y valores elevados de conductividad (291,3 ms/cm) y de turbidez (461 FTU), lo cual demuestra su rápida adaptación a las condiciones de los criaderos disponibles que favorecen el establecimiento de la especie (28).

Correspondencia:

Gabriel Parra-Henao, Carretera Troncal del Caribe, Centro de Investigación en Salud para el Trópico, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Sector Mamatoco, Santa Marta, Colombia

Teléfono: (575) 420 9604, extensión 5538

[gparrahenao@gmail.com](mailto:gparrahenao@gmail.com)

Recibido: 01/06/15; aceptado: 26/03/16



**Figura 1.** Presencia de *Aedes albopictus* en Colombia  
Fuente: Instituto Geográfico Agustín Codazzi, escala 1:100.000

Esta especie tiene hábitos exofágicos y exofílicos, actividad diurna y bimodal, discordancia gonotrófica y oviposición en depósitos naturales y artificiales (29,30). Asimismo, es bastante heterogénea en lo que respecta a su alimentación, pues puede alimentarse de sangre de otros vertebrados además del humano (31-34) y, especialmente, por la capacidad de poner sus huevos sin necesidad de alimentación sanguínea previa (35-37). Por otro lado, en diversos estudios se ha demostrado que los huevos de *A. albopictus* pueden entrar en diapausa, la cual se activa por estímulos específicos que reducen la morfogénesis, mediados principalmente por el fotoperíodo y la temperatura (32,38).

La rápida expansión de *A. albopictus*, asociada con la gran competencia vectorial de las poblaciones de esta especie para los virus del dengue y del chikungunya, confirman la necesidad de implementar estrategias de vigilancia entomológica continuas (39-41). El objetivo del presente estudio

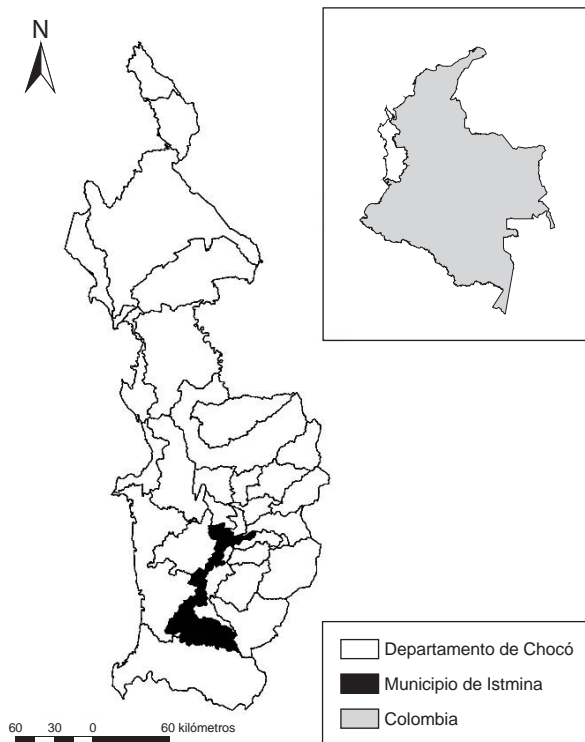
fue notificar el hallazgo de *A. albopictus* en el municipio de Istmina, Chocó, y dar cuenta de su importancia en salud pública.

### Materiales y métodos

El departamento del Chocó está localizado en la región del Pacífico colombiano, y limita con los océanos Atlántico y Pacífico. Tiene una extensión de 46.530 km<sup>2</sup>, que corresponden al 4 % de la extensión geográfica del país. Aproximadamente, el 90 % del territorio está conformado por zonas especiales de conservación, entre las cuales sobresalen el Tapón del Darién y las cuencas de los ríos Atrato y San Juan. Según la clasificación climática de Holdridge, presenta un clima intertropical lluvioso con más de 9.000 mm de precipitación anual acumulada y una temperatura promedio de 27 °C. Los centros urbanos más importantes son Quibdó (capital), Istmina, Condoto, Acaandí y Bahía Solano, los cuales albergan, en su conjunto, alrededor del 50 % de la población del departamento (42). El 87 % del territorio de Istmina está ubicado sobre la cuenca media del río San Juan y, el 13 % restante, sobre la del río Atrato, y en él predominan la extracción forestal y minera. El área urbana está compuesta principalmente por viviendas de tipo residencial de tres habitaciones y dos pisos, por lo general, con paredes y pisos de madera y tejas de asbesto o cemento (43).

La presencia de *A. albopictus* en este municipio (figura 2) se registró durante el desarrollo de las actividades de campo del proyecto denominado “Descripción etno-epidemiológica y entomológica del dengue en población afrodescendiente en el municipio de Istmina, departamento de Chocó, Colombia”, realizado por investigadores de la Universidad Cooperativa de Colombia (Santa Marta) y del Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), en cooperación con el programa de enfermedades transmitidas por vectores de la Unidad de Entomología de la Secretaría de Salud Departamental del Chocó y la Secretaría de Salud de Istmina.

Como parte de dichas actividades, entre el 16 y el 19 de enero de 2015, se hizo la búsqueda activa de criaderos de *Aedes* en los barrios Subestación, San Agustín y Santa Genoveva, con el fin de caracterizarlos. En cada vivienda seleccionada se informaba a un adulto responsable sobre las actividades por desarrollar y, una vez que aprobaba y firmaba el consentimiento, se pedía su autorización para ingresar a la vivienda e inspeccionar todos los depósitos detectados en



**Figura 2.** Municipio de Istmina, Chocó, Colombia  
Fuente: Instituto Geográfico Agustín Codazzi, escala 1:100.000

el domicilio y el peridomicilio en busca de formas inmaduras. En los depósitos en los que estas se encontraban se tomaban muestras representativas para su posterior identificación en el laboratorio. Todo el material recolectado fue identificado en el Laboratorio Departamental de Salud Pública del Chocó y su confirmación taxonómica se hizo en el Laboratorio de Entomología de la Subdirección de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud.

## Resultados

El primer hallazgo de *A. albopictus* en el Chocó se reportó en el municipio de Condoto en diciembre del 2011, en un depósito ubicado en el domicilio; se trataba de tres larvas recolectadas durante el levantamiento del índice aéreo por parte de los agentes del programa de Enfermedades Transmitidas por Vectores de la Secretaría de Salud Departamental del Chocó en diciembre de ese año y confirmado taxonómicamente por el Grupo de Entomología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud (código de muestra No. 2011-32284). Sin embargo, la especie no se registró nuevamente en el departamento (datos sin publicar).

Entre los días 16 y 19 de enero de 2015 se inspeccionaron 72 viviendas y se encontraron seis criaderos con formas inmaduras de *Aedes* spp. Una vez identificados los especímenes en el laboratorio, se encontró que en cuatro de los criaderos había larvas de *A. aegypti*, en uno, larvas de *A. albopictus* y en el otro, larvas de las dos especies (cuadro 1).

Todos los recipientes positivos se hallaban en el peridomicilio de viviendas de los barrios de Subestación y San Agustín, ubicados en el área periurbana del municipio. Se destacó la presencia de larvas de *A. albopictus* en un barril utilizado para almacenamiento de agua de lluvia en el patio de una vivienda en el barrio Subestación y en un recipiente metálico descartado hallado en la parte trasera de una vivienda en el barrio San Agustín, colindante con el área de reserva forestal del municipio (figura 3).

## Discusión

Aunque se desconozcan los medios que propiciaron la colonización de *A. albopictus* en el Chocó, es evidente la importancia del transporte pasivo del mosquito en la dispersión de la especie, pues los municipios de Condoto e Istmina son puntos importantes de entrada y salida de mercancías por vía aérea, terrestre y fluvial, con una gran movilidad humana y un mayor intercambio económico y comercial, especialmente entre Buenaventura e Istmina, por el río San Juan (14,44). Cabe resaltar que el panorama epidemiológico del Chocó se ve agravado por su proximidad con otros departamentos infestados por el mismo vector (figura 1) y por el aumento de casos notificados de chikungunya (1.004 casos) en otros municipios del departamento durante el 2015 (45).

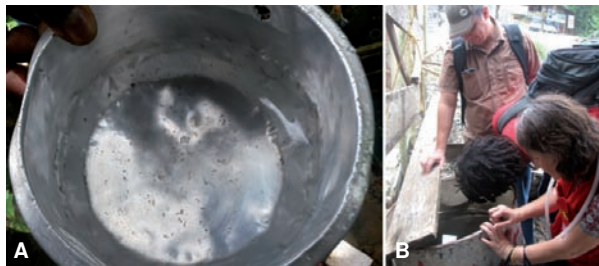
Los depósitos encontrados en el peridomicilio de las viviendas eran principalmente recipientes desechados o utilizados para el almacenamiento de agua, lo cual puede indicar deficiencias en los servicios básicos de suministro de agua y recolección de residuos sólidos; esta situación, además del conocimiento limitado sobre la ecología de los mosquitos y la gran vulnerabilidad social y cultural, favorece el mantenimiento o el establecimiento de *Aedes* en estos municipios (46-48).

La dinámica de las infecciones tropicales como el dengue y el chikungunya, y de sus vectores, así como su expansión geográfica horizontal y vertical, están fuertemente influenciadas por la temperatura, la precipitación, la humedad relativa y los efectos del cambio climático global (49-52). La



**Cuadro 1.** Depósitos con larvas de *Aedes* spp. en el municipio de Istmina, Chocó

Fecha	Barrio	Tipo de depósito	Larvas de <i>A. albopictus</i>	Larvas de <i>A. aegypti</i>	Localización
16/01/2015	Subestación	Diverso (inservible)	0	19	Peridomicilio
17/01/2015	Subestación	Tanque bajo	2	0	Peridomicilio
17/01/2015	Subestación	Tanque bajo	0	6	Peridomicilio
17/01/2015	Subestación	Tanque bajo	0	2	Peridomicilio
17/01/2015	Subestación	Tanque bajo	0	10	Peridomicilio
19/01/2015	San Agustín	Diverso (olla)	10	31	Peridomicilio



**Figura 3.** Criaderos positivos con formas inmaduras de *Aedes albopictus* en el municipio de Istmina. **A.** Recipiente metálico localizado en el peridomicilio (barrio San Agustín). **B.** Barril localizado en el peridomicilio (barrio Subestación)

precipitación, por ejemplo, contribuye al incremento de las poblaciones de estos mosquitos al aumentar la tasa de eclosión, la diversidad y la disponibilidad de recipientes naturales y artificiales, y reducir la toxicidad por la renovación del agua (53,54). La temperatura afecta el comportamiento de picada, la mortalidad de adultos, y las tasas de desarrollo larval y de replicación del virus (32,38,55,56). En el Chocó, las altas temperaturas y precipitaciones durante todo el año favorecen la dispersión y pueden acelerar el establecimiento de las poblaciones de esta especie (57), lo cual resalta la importancia de una vigilancia entomológica adecuada y continua, y la implementación e intensificación de estrategias de vigilancia centinela en los municipios colindantes, donde es posible que ya haya presencia de la especie (58,59).

En las Américas, *A. albopictus* se ha encontrado coexistiendo con *A. aegypti* en áreas suburbanas con abundancias similares, lo cual también se ha reportado en la mayoría de los municipios de Colombia (25,26,60,61). Por otra parte, en algunos estudios se ha demostrado la existencia de un aparente ‘desplazamiento’ de *A. aegypti* en ambientes urbanos donde *A. albopictus* gradualmente ha conseguido expulsar a su competidor (62,63). Otros estudios reportan que la coexistencia de las dos especies puede estar modulada por las

fluctuaciones ambientales y los mecanismos de estabilización que las contrarrestan y, en algunos casos, pueden coexistir hasta en el 40 % de los criaderos (64-67). Sin embargo, se requieren estudios locales para evaluar los efectos de las poblaciones de *A. albopictus* y *A. aegypti* en la dinámica de transmisión de estas enfermedades que, al parecer, dependen del contexto.

*Aedes albopictus* puede ser más competente en la transmisión del virus del chikungunya, como es el caso de la variante del virus E1-226A, preferencialmente seleccionada por este vector para su replicación (5,6,41). En estudios llevados a cabo en diez países en América por Vega-Rúa, et al. (39), se demostró que los tres genotipos del virus del chikungunya (genotipos ECSA, asiático y del oeste africano) infectaban todas las poblaciones estudiadas de *A. albopictus* y podían transmitirse a través de ellas; en algunos casos alcanzaron hasta el 90 % de eficiencia frente a las poblaciones de *A. aegypti*, las cuales alcanzaron solo 70 % de eficiencia.

En varios estudios se sugiere la necesidad de la vigilancia de *A. albopictus* por su reconocido papel de transmisor de varias arbovirosis, como el dengue, la fiebre del Nilo occidental y el chikungunya, así como por su posible involucramiento en el mantenimiento de estos virus en la naturaleza, su modo oportunista de alimentación, su capacidad de transmisión transovárica, su mayor adaptabilidad y flexibilidad ecológica, y sobre todo, su capacidad excepcional de autogénesis (27,29,33,36,67-70). En el caso de los virus del dengue, *A. albopictus* es un vector menos competente y aún no se ha incriminado en su transmisión en Latinoamérica (3,71-75). Sin embargo, la infección natural con DENV-1 y DENV-2 se ha comprobado en Buenaventura, Colombia, (11) y con DENV-2 y DENV-3, en México (12). Por otra parte, también se encontraron larvas infectadas por DENV-1 en Minas Gerais, Brasil (10), y bajo condiciones de laboratorio se ha demostrado su capacidad de

infectar y transmitir DENV-1 y DENV-2 (31,76-79). Cabe resaltar que, aunque se ha demostrado que es menos competente para la transmisión de los virus del dengue en algunas regiones, *A. albopictus* podría adaptarse en el futuro y aumentar su competencia vectorial (80).

Otra particularidad importante es su potencial capacidad de actuar como puente entre los ciclos de transmisión urbano y selvático de la fiebre amarilla selvática, por encontrarse frecuentemente en áreas periurbanas (2,30,81), lo cual favorecería la aparición de la fiebre del Nilo occidental en el Chocó biogeográfico, dado que es uno de los corredores de aves migratorias más importantes en el neotrópico, y se ha reportado a *A. albopictus* alimentándose de una amplia variedad de aves pertenecientes a los grupos de passeriformes, galliformes, columbiformes y ciconiformes, los cuales incluyen especies migratorias (36,82).

Dado que actualmente no se cuenta con una vacuna tetravalente, aunque hay algunas en prueba, como la de Sanofi-Pasteur, cuya eficacia se está evaluando (fase 3) (83), el control vectorial continúa siendo el único método eficiente para prevenir la transmisión de los virus del dengue. En este sentido, se hace necesario continuar con la aplicación de estrategias de control vectorial sistemático, tanto para *A. albopictus* como para *A. aegypti*, y buscar alternativas de vigilancia que sean más sensibles y específicas, como las ovitrampas, y que permitan estimar efectivamente la infestación con estos dos vectores en el país (84,85). Sin embargo, el éxito de las iniciativas y esfuerzos como los proyectos desarrollados por el Instituto Nacional de Salud para la vigilancia de adultos de los dos vectores de dengue y chikungunya, y de la implementación y seguimiento de los protocolos e instructivos de vigilancia entomológica, depende de la articulación de las estrategias de educación y comunicación en la comunidad, y de la capacitación continua para elevar la calidad del personal involucrado en la vigilancia sistémica de estos vectores.

En este trabajo se registró la presencia de *A. albopictus* en el Chocó, ampliándose así su distribución en el país, lo cual resalta su importancia en salud pública por ser vector de los virus del dengue, del chikungunya y de otras arbovirosis en el país.

### Agradecimientos

A Silvia Mosquera, coordinadora del programa de Enfermedades Transmitidas por Vectores de la Secretaría de Salud Departamental del Chocó, y

encargada de la vigilancia entomológica de dengue y chikungunya en el departamento, así como a su equipo de auxiliares, por su colaboración en las actividades de campo del proyecto. A la Secretaría de Salud Municipal de Istmina, por su colaboración en la logística durante el desarrollo del proyecto.

### Conflicto de intereses

Los autores manifestamos que no existe ningún conflicto de intereses en torno a los resultados presentados.

### Financiación

Este trabajo fue financiado por el Instituto Oswaldo Cruz, la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação Carlos Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brasil; recibí subvención de FAPERJ (N° E-26/102.241/2013).

### Referencias

1. **Weaver SC.** Arrival of chikungunya virus in the new world: Prospects for spread and impact on public health. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:6-9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002921>
2. **Rúa-Uribe G, Suárez-Acosta C, Rojo RA.** Implicaciones epidemiológicas de *Aedes albopictus* (Skuse) en Colombia. *Rev Nac Salud Pública.* 2012;3:328-37.
3. **Gratz NG.** Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol.* 2004;18:215-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0269-283X.2004.00513.x>
4. **Mangiafico JA.** Chikungunya virus infection and transmission in five species of mosquito. *Am J Trop Med Hyg.* 1971;20:642-5.
5. **Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S.** A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3:1895-906. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>
6. **Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al.** Two chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito *Aedes albopictus*. *PLoS One.* 2007;2:e1168. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001168>
7. **Turell MJ, Sardelis MR, Dohm DJ, O'guinn ML.** Potential North American vectors of West Nile Virus. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;951:317-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02707.x>
8. **Holick J, Kyle A, Ferraro W, Delaney RR, Iwaseczko M.** Discovery of *Aedes albopictus* infected with West Nile virus in southeastern Pennsylvania. *J Am Mosq Control Assoc.* 2002;18:131.
9. **Rosen L, Tesh RB, Lien JC, Cross JH.** Transovarial transmission of Japanese encephalitis virus by mosquitoes. *Science.* 1978;199:909-11. <http://dx.doi.org/10.1126/science.203035>

10. **Serufo JC, de Oca HM, Tavares VA, Souza AM, Rosa RV, Jamal MC, et al.** Isolation of dengue virus type 1 from larvae of *Aedes albopictus* in Campos Altos city, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem do Inst Oswaldo Cruz.* 1993;88:503-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761993000300025>
11. **Méndez F, Barreto M, Arias JF, Rengifo G, Muñoz J, Burbano ME, et al.** Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue-endemic region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:678-83.
12. **Ibáñez-Bernal S, Briseño B, Mutebi JP, Argot E, Rodríguez G, Martínez-Campos C, et al.** First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, México. *Med Vet Entomol.* 1997;11:305-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00413.x>
13. **Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP.** Spread of the tiger: Global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:76-85. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2006.0562>.
14. **Hawley WA, Reiter P, Copeland RS, Pumpuni CB, Craig GB.** *Aedes albopictus* in North America: Probable introduction in used tires from northern Asia. *Science.* 1987;236:1114-6. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3576225>
15. **Organización Panamericana de la Salud.** *Aedes albopictus* en las Américas. *Reseñas. Bol Sanit Panam.* 1987;102:624-33.
16. **Ponce G, Flores AE, Badii MH, Fernández I.** Bionomía de *Aedes albopictus* (Skuse). *Rev Salud Pública Nutr.* 2004;5:1-14
17. **Bonnet DD, Worcester DJ.** The dispersal of *Aedes albopictus* in the territory of Hawaii. *Am J Trop Med Hyg.* 1946;26:465-76.
18. **Sprenger D, Wuithiranyagool T.** The discovery and distribution of *Aedes albopictus* in Harris County, Texas. *J Am Mosq Control Assoc.* 1986;2:217-9.
19. **Forattini OP.** Identificação de *Aedes* (Stegomyia) *albopictus* (Skuse) no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1986;20:244-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101986000300009>
20. **Vélez ID, Quiñones ML, Suárez M, Olano V, Murcia LM, Correa E, et al.** Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica.* 1998;18:192-8. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v18i3.990>
21. **Suárez M.** *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en Buenaventura, Colombia. *Inf Quinc Epidemiológico Nac.* 2001;6:221-4.
22. **Cuéllar-Jiménez ME, Velásquez-Escobar OL, González-Obando R.** Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Cali, Valle del Cauca, Colombia. *Biomédica.* 2007;27:273-9. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i2.224>
23. **Rúa-Urbe GL, Suárez-Acosta C, Londoño V, Sánchez J, Rojo R, Bello-Novoa B.** Primera evidencia de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Medellín, Antioquia-Colombia. *Revista Salud Pública de Medellín.* 2011;5:89-98.
24. **Honório N, Castro M.** The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25:1203-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600003>
25. **Braks MA, Honório NA, Lourenço-De-Oliveira R, Juliano SA, Lounibos LP.** Convergent habitat segregation of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in southeastern Brazil and Florida. *J Med Entomol.* 2003;40:785-94. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-40.6.785>
26. **Lima-Camara TN De, Honório NA, Lourenço-de-Oliveira R.** Freqüência e distribuição espacial de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2006;22:2079-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000013>
27. **Marquetti MDC, Valdés V, Aguilera L.** Tipificación de hábitats de *Aedes albopictus* en Cuba y su asociación con otras especies de culícidos, 1995-1998. *Rev Cubana Med Trop.* 2000;52:170-4.
28. **Carvajal JJ, Moncada LI, Rodríguez MH, Pérez LDP, Olano VA.** Caracterización preliminar de los sitios de cría de *Aedes* (Stegomyia) *albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) en el municipio de Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica.* 2009;29:413-23. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.13>
29. **Corbet PS, Chadee DD.** An improved method for detecting substrate preferences shown by mosquitoes that exhibit "skip oviposition." *Physiol Entomol.* 1993;18:114-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3032.1993.tb00457.x>
30. **Consoli RAGB, Lourenço-de-Oliveira R.** Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1994. p. 228.
31. **Almeida AP, Baptista SS, Sousa CA, Novo MT, Ramos HC, Panella NA, et al.** Bioecology and vectorial capacity of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Macao, China, in relation to dengue virus transmission. *J Med Entomol.* 2005;42:419-28. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/42.3.419>
32. **Delatte H, Gimonneau G, Triboire A, Fontenille D.** Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *J Med Entomol.* 2009;46:33-41. <http://dx.doi.org/10.1603/033.046.0105>
33. **De Lima-Camara TN.** Activity patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) under natural and artificial conditions. *Oecologia Australis.* 2010;14:737-44.
34. **Sullivan MF, Gould DJ, Maneechai S.** Observations on the host range and feeding preferences of *Aedes albopictus* (Skuse). *J Med Entomol.* 1971;8:713-6. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/8.6.713>
35. **Savage HM, Niebylski ML, Smith GC, Mitchell CJ, Craig GB.** Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) at a temperate North American site. *J Med Entomol.* 1993;30:27-34. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/30.1.27>
36. **Niebylski ML, Savage HM, Nasci RS, Craig GB.** Blood hosts of *Aedes albopictus* in the United States. *J Am Mosq Control Assoc.* 1994;10:447-50.
37. **Klowden MJ, Chambers GM.** Reproductive and metabolic differences between *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1992;29:467-71. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/29.3.467>
38. **Pumpuni CB, Knepler J, Craig GB.** Influence of temperature and larval nutrition on the diapause inducing photoperiod of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc.* 1992;8:223-7.



39. **Vega-Rúa A, Zouache K, Girod R, Failloux A-B, Lourenço-de-Oliveira R.** High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of chikungunya virus. *J Virol.* 2014;88:6294-306. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00370-14>
40. **Pancetti FG, Honório NA, Urbinatti PR, Lima-Camara TN.** Twenty-eight years of *Aedes albopictus* in Brazil: A rationale to maintain active entomological and epidemiological surveillance. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48:87-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0155-2014>
41. **Arias-Goeta C, Mousson L, Rougeon F, Failloux A-B.** Dissemination and transmission of the E1-226V variant of chikungunya virus in *Aedes albopictus* are controlled at the midgut barrier level. *PLoS One.* 2013;8:e57548. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057548>
42. **Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC).** Diccionario Geográfico de Colombia. 2014. Fecha de consulta: 15 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.igac.gov.co/digeo/app/index.html>
43. **Rentería I, Palacios LF.** Plan de gestión integral de residuos sólidos del municipio de Istmina-Chocó. Quibdó: Universidad Tecnológica del Chocó Diego Luis Cordoba; 2004. p.134.
44. **Kobayashi M, Nihei N, Kurihara T.** Analysis of Northern distribution of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Japan by geographical information systems. *J Med Entomol.* 2002;39:4-11. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-39.1.4>
45. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín Epidemiológico Semanal: semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 de diciembre al 02 de enero). Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2015.
46. **Tauil PL.** Urbanization and dengue ecology. *Cad Saúde Pública.* 2001;17 (Suppl):99-102. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2001000700018>
47. **Roberts CH, Mongkolsapaya J, Sreaton G.** New opportunities for control of dengue virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:567-74. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.000000000000016>
48. **Alcaldía Municipal de Istmina.** Plan de desarrollo territorial del municipio de Istmina 2012-2015: "Istmina, una empresa de todos". Istmina: Alcaldía Municipal de Istmina; 2012. p.145.
49. **Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A.** Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: An empirical model. *Lancet.* 2002;360:830-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09964-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09964-6)
50. **Morrison AC, Gray K, Getis A, Astete H, Sihuíncha M, Focks D, et al.** Temporal and geographic patterns of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) production in Iquitos, Perú. *J Med Entomol.* 2004;41:1123-42. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-41.6.1123>
51. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al.** The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
52. **Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden NB, et al.** Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: Geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr.* 2013;12:51. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-072X-12-51>
53. **Sunahara T, Mogi M.** Priority effects of bamboo-stump mosquito larvae: Influences of water exchange and leaf litter input. *Ecol Entomol.* 2002;27:346-54. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2311.2002.00417.x>
54. **Koenraadt CJM, Harrington LC.** Flushing effect of rain on container-inhabiting mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 2008;45:28-35. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/45.1.28>
55. **Watts DM, Burke DS, Harrison BA, Whitmore RE, Nisalak A.** Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;36:143-52.
56. **Pinto E, Coelho M, Oliver L, Massad E.** The influence of climate variables on dengue in Singapore. *Int J Environ Health Res.* 2011;21:415-26. <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2011.572279>.
57. **Rochlin I, Ninivaggi DV, Hutchinson ML, Farajollahi A.** Climate change and range expansion of the asian tiger mosquito (*Aedes albopictus*) in Northeastern USA: Implications for public health practitioners. *PLoS ONE.* 2013;8:e60874. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060874>
58. **Organização Panamericana da Saúde.** Enfoques ecossistêmicos em saúde: perspectivas para sua adoção no Brasil e países da América Latina. Brasília: Ministerio da Saúde; 2009. p. 44.
59. **Salvatella-Agrelo R.** *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. *Rev Med Uruguay.* 1996;12:28-36.
60. **Rey JR, Lounibos P.** Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y transmisión de enfermedades. *Biomédica.* 2015;35:177-85. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2514>
61. **Juliano SA.** Species introduction and replacement among mosquitoes: Interspecific resource competition or apparent competition?. *Ecology.* 1998;79:255-68. [http://dx.doi.org/10.1890/0012-9658\(1998\)079\[0255:SIARAM\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1890/0012-9658(1998)079[0255:SIARAM]2.0.CO;2)
62. **Honório NA, Lourenço-de-Oliveira R.** Frequency of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* larvae and pupae in traps, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2001;35:385-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102001000400009>
63. **Briegel H, Timmermann SE.** *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): Physiological aspects of development and reproduction. *J Med Entomol.* 2001;38:566-71. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-38.4.566>
64. **Simard F, Nchoutpouen E, Toto JC, Fontenille D.** Geographic distribution and breeding site preference of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Cameroon, Central Africa. *J Med Entomol.* 2005;42:726-31. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/42.5.726>
65. **Honório NA, Cabello PH, Codeço CT, Lourenço-de-Oliveira R.** Preliminary data on the performance of *Aedes albopictus* immatures developing in water-field tires in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:225-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000200017>



66. **Bagny-Beilhe L, Delatte H, Juliano SA, Fontenille D, Quilici S.** Ecological interactions in *Aedes* species on Reunion Island. *Med Vet Entomol.* 2013;27:387-97. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2012.01062.x>
67. **O'Neal PA, Juliano SA.** Seasonal variation in competition and coexistence of *Aedes* mosquitoes: Stabilizing effects of egg mortality or equalizing effects of resources?. *J Anim Ecol.* 2013;82:256-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2656.2012.02017.x>
68. **Bat-Miriam M, Craig GB.** Mutants in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Mosq News.* 1966;26:13-22.
69. **Cui KL.** The autogeny of *Aedes albopictus* in Guangzhou arca. *Acta Entomol Sin.* 1982; 25:256-9.
70. **Moore CG, Mitchell CJ.** *Aedes albopictus* in the United States: Ten-year presence and public health implications. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:329-34. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0303.970309>
71. **Liew C, Curtis CF.** Horizontal and vertical dispersal of dengue vector mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, in Singapore. *Med Vet Entomol.* 2004;18:351-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0269-283X.2004.00517.x>
72. **Favier C, Schmit D, Müller-Graf CDM, Cazelles B, Degallier N, Mondet B, et al.** Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: The case of dengue epidemics. *Proc Biol Sci.* 2005;272:1171-7. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2004.3020>
73. **Linthicum KJ, Kramer VL, Madon MB, Fujioka K.** Introduction and potential establishment of *Aedes albopictus* in California in 2001. *J Am Mosq Control Assoc.* 2003;19:301-8.
74. **Degallier N, Marcus J, Teixeira S, Soares S, Regilene D, Pinto SCF, et al.** *Aedes albopictus* may not be vector of dengue virus in human epidemics in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2003;37:386-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000300019>
75. **Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ.** Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e646. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000646>
76. **Effler PV, Pang L, Kitsutani P, Vorndam V, Nakata M, Ayers T, et al.** Dengue fever, Hawaii, 2001–2002. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:742-9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1105.041063>
77. **Calisher CH, Nuti M, Lazuick JS, Ferrari JD, Kappus KD.** Dengue in the Seychelles. *Bull World Health Organ.* 1981;59:619-22.
78. **Moore PR, Johnson PH, Smith GA, Ritchie SA, van Den Hurk AF.** Infection and dissemination of dengue virus type 2 in *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes scutellaris* from the Torres Strait, Australia. *J Am Mosq Control Assoc.* 2007;23:383-8. <http://dx.doi.org/10.2987/5598.1>
79. **Rudnick A, Chan YC.** Dengue type 2 virus in naturally infected *Aedes albopictus* mosquitoes in Singapore. *Science.* 1965;149:638-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.149.3684.638>
80. **Moncayo AC, Fernández Z, Ortíz D, Diallo M, Sall A, Hartman S, et al.** Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1790-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1010.030846>
81. **Massad E, Coutinho FA, Burattini MN, López LF.** The risk of yellow fever in a dengue-infested area. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95:370-4.
82. **Bayly NJ, Cárdenas-Ortiz L, Rubio M, Gómez C.** Migration of raptors, swallows and other diurnal migratory birds through the Darien of Colombia. *Ornitol Neotrop.* 2014;25:63-71.
83. **Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al.** Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1358-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6)
84. **Alarcón ÉP, Segura ÁM, Rúa-Urbe G, Parra-Henao G.** Evaluación de ovitrampas para vigilancia y control de *Aedes aegypti* en dos centros urbanos del Urabá antioqueño. *Biomédica.* 2014;34:409-24. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2134>
85. **Instituto Oswaldo Cruz.** Avaliação de armadilhas para a vigilância entomológica de *Aedes aegypti* com vistas à elaboração de novos índices de infestação. Nota Técnica N.º 3/2014/IOC-FIOCRUZ/DIRETORIA. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014.

## COMUNICACIÓN BREVE

# Evaluación de la accesibilidad espacial a los puestos de la campaña de vacunación antirrábica en Bogotá, Colombia

Stefany Monsalve<sup>1,2</sup>, Daniel Santiago Rucinke<sup>1,2</sup>, Luis Polo<sup>1</sup>, Gina Polo<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Instituto Técnico de Educação e Controle Animal, Curitiba, Brasil

<sup>3</sup> Laboratorio de Epidemiología e Bioestadística, Departamento de Medicina Veterinária y Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, Universidad de La Salle, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** En Bogotá se desconoce el acceso que los habitantes tienen a los diferentes servicios de salud, lo que dificulta la planeación de las estrategias de prevención.

**Objetivo.** Estimar la accesibilidad espacial a los puestos de vacunación de la campaña antirrábica realizada en 2011 en Bogotá, y comparar la eficiencia de dos metodologías de estimación de la cobertura espacial.

**Materiales y métodos.** La accesibilidad espacial se determinó mediante el uso del modelo de área de influencia fluctuante de dos pasos (2SFCA). La cobertura espacial se calculó mediante la creación de zonas circulares de influencia utilizando distancias euclidianas y zonas irregulares aplicando el algoritmo de Dijkstra en las vías de la ciudad.

**Resultados.** La cobertura espacial del programa fue de 78,4 % al usar las zonas circulares de influencia y de 60,2 % con el algoritmo de Dijkstra. El análisis de accesibilidad espacial reveló que la zona norte de la ciudad y algunas zonas de la periferia presentaban menor accesibilidad al programa. Esta área periférica es una zona crítica por tratarse de una interfaz entre la zona rural y la urbana, lo cual representa un riesgo para la reaparición de la rabia en la ciudad.

**Conclusiones.** El modelo de accesibilidad espacial 2SFCA es una herramienta eficaz para identificar áreas aisladas, evaluar de forma más precisa el uso de los servicios de salud y proporcionar bases para su localización estratégica. Los resultados del análisis resaltan la necesidad de la vigilancia y la intervención en las áreas con bajo acceso a los servicios.

**Palabras clave:** rabia, vacunación, accesibilidad a los servicios de salud, perros, gatos.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3074>

## Assessment of the spatial accessibility to the rabies vaccination campaign in Bogotá, Colombia

**Introduction:** The access of Bogota's population to health services is unknown, and this hinders the planning of health prevention strategies.

**Objective:** To estimate the spatial accessibility to the vaccination sites of the 2011 campaign against rabies in Bogotá, Colombia, and to compare its efficiency with two other spatial coverage methodologies.

**Materials and methods:** Spatial accessibility was determined using the two-step floating catchment area model (2SFCA). We calculated spatial coverage by establishing circular buffer zones using Euclidean distances, and irregular zones around the vaccination sites using Dijkstra's algorithm on the city's street network.

**Results:** The spatial coverage of the program was 78.4% using the circular buffer zones, and 60.2% using Dijkstra's algorithm. The spatial accessibility analysis revealed that the periphery of the city had the lowest accessibility to the program. This peripheral area is a very critical zone because it is an urban-rural interface, which represents a risk for the re-introduction of rabies in the city.

**Conclusions:** The 2SFCA spatial accessibility model is an effective tool to identify isolated areas, evaluate health services use more precisely, and provide basis for their strategic location. We concluded that this approach had the potential to improve resource efficiency when planning rabies control programs in urban environments such as Bogotá. The findings emphasize the need for surveillance and intervention in isolated areas with low access to services.

**Key words:** rabies, vaccination, health services accessibility, dogs, cats.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3074>

### Contribución de los autores:

Gina Polo: diseño del experimento

Stefany Monsalve, Daniel Santiago Rucinke, Gina Polo: realización del experimento y análisis de los datos

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Colombia cuenta con un “Plan estratégico para la eliminación de la rabia humana transmitida por el perro y el control de la rabia humana transmitida por murciélagos” desde el 2006 (1). Sin embargo, se continúan presentando casos de rabia en animales y humanos en todas las regiones del país. El último brote de rabia transmitida por perros fue ocasionado por la variante Ag1 del virus en Santa Marta entre el 2006 y el 2008, periodo en el que se presentaron cuatro casos en humanos y 28 casos en perros (2).

En Bogotá, la capital del país, las campañas de vacunación para perros y gatos han logrado controlar la incidencia de casos de rabia, a pesar de coberturas nacionales de vacunación antirrábica que oscilan entre 45 y 63 % (3). En el 2007, el porcentaje de perros con evidencia serológica de vacunación contra el virus de la rabia en Bogotá fue de 24,5 %, por lo cual se concluyó que, en caso de un brote de la enfermedad causado por la inmigración de perros infectados en cualquier otra región del país, el virus podría transmitirse fácilmente entre la población canina y convertirse en un grave problema de salud pública (4).

A pesar de esto, desde 1982 no se han reportado casos de rabia humana en la capital y, desde el 2001, tampoco en animales (5). Debe anotarse, sin embargo, que en el 2012 se notificó un caso en una persona procedente de la región oeste del país en quien se confirmó la infección con la variante AgV4 del virus (6). En este contexto, el promover y garantizar el acceso a las campañas de vacunación en todos los grupos poblacionales debe ser una prioridad para los servicios de salud en todas las ciudades del país.

Para reubicar estratégicamente los puestos de vacunación contra la rabia ya existentes, o definir la localización de otros nuevos, es indispensable que previamente se determinen los grupos sociales y las áreas con poco acceso al servicio (7). La accesibilidad a los servicios se define como la facilidad relativa para llegar al lugar de prestación de un determinado servicio desde una determinada ubicación (8,9), lo cual depende de factores como la disponibilidad de recursos, el tamaño de la

población, la distancia entre el lugar de prestación del servicio y la población, las barreras geográficas y el conocimiento que las personas tienen del servicio, entre otros (8-10).

Se han propuesto diversos métodos para estimar el acceso espacial a los servicios, entre los cuales pueden mencionarse el modelo de disponibilidad regional (11), el método de estimación de la densidad de Kernel (12), los modelos gravitacionales (13) y los modelos de área de influencia fluctuante (10). Estos últimos han sido los más empleados para evaluar el acceso a los servicios de salud humana (8,14-17) y animal (8,18).

En este estudio de evaluación de la accesibilidad espacial a los puestos de vacunación en la ciudad de Bogotá, se utilizó el método de área de influencia fluctuante de dos pasos (*Two-Step Floating Catchment Area*, 2SFCA). Las distancias se calcularon utilizando la red de transporte de la ciudad mediante el método del camino más corto y conforme al algoritmo de Dijkstra. Este método se comparó con el método clásico de análisis de cobertura espacial que se ha venido utilizando para evaluar el uso de diferentes servicios públicos.

Se espera que el estudio traiga beneficios directos a la comunidad al determinar áreas aisladas del programa de vacunación antirrábica para perros y gatos, y proporcionar bases para la reubicación estratégica de puestos de vacunación, lo que extrapolado podría contribuir, además, a la optimización de otros programas de salud en América Latina.

## Materiales y métodos

### Área de estudio y bancos de datos

El área de estudio fue la zona urbana de Bogotá que en el momento del estudio contaba con 7'347.795 habitantes (19), 1'725.792 domicilios (20), 684.858 perros y 144.525 gatos (21). Las direcciones de los 236 puestos de vacunación antirrábica en la campaña de octubre del 2011 se obtuvieron en el sitio en internet de la Secretaría Distrital de Salud (22). La georreferenciación de los puestos se hizo mediante el programa Batch Geocode® (23,24). Se georreferenciaron 218 (90,8 %) de los puestos de vacunación, ya que no se obtuvo la dirección de los 22 restantes (cuadro suplementario, disponible en: doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3074>).

La distribución espacial de la población total de perros y gatos se estableció mediante la creación de puntos aleatorios seleccionados a partir del

#### Correspondencia:

Gina Polo, Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 CEP 05508 270, Cidade Universitária, São Paulo, Brasil  
Teléfono: (11) 3091 9937 y 3091 1393  
gina@vps.fmvz.usp.br e imaginapolo@gmail.com

Recibido: 05/10/15; aceptado: 13/04/16

mapa de georreferenciación de los domicilios de la ciudad elaborado con el programa ArcGis 10.1®. El número de perros y gatos se obtuvo a partir de estimaciones previas de su población por localidades (21); la aleatoriedad fue una consecuencia de la falta de conocimiento de la ubicación real de la población animal.

**Cálculo de la cobertura espacial del programa de vacunación antirrábica**

Para calcular la cobertura espacial de los puestos de vacunación antirrábica en la ciudad, se usaron dos metodologías. La primera consistió en la creación de zonas circulares de influencia alrededor de los puestos de vacunación utilizando distancias euclidianas, y la segunda, en el establecimiento de zonas irregulares alrededor de los puestos de vacunación mediante el uso de la red de transporte de la ciudad utilizando el algoritmo de Dijkstra, el cual se basa en el método del camino más corto. En ambos casos se determinó un radio de 800 m, distancia de desplazamiento considerada razonable para el traslado a pie de una persona en busca de un servicio de salud (8,23).

La proporción de la población cubierta por cada una de estas dos áreas de servicio se comparó mediante la prueba de ji al cuadrado. Los valores de las distancias de desplazamiento calculadas con el modelo de zonas de influencia circulares y con zonas irregulares hasta el puesto de vacunación más cercano se determinaron a lo largo de la red de transporte y se compararon usando el test de Wilcoxon. Los análisis se hicieron con el programa R, versión 2.14.0, y un nivel de significación de 5 %.

**Cálculo de la accesibilidad espacial al programa de vacunación antirrábica**

Para determinar la accesibilidad espacial, se utilizó el modelo de área de influencia fluctuante de dos pasos (2SFCA) basado en una función gaussiana con coeficiente de fricción (8,9,18,25). El primer paso del modelo 2SFCA consistió en generar para cada puesto de vacunación, *j*, un área de servicio delimitada por una distancia límite, *d<sub>0</sub>*. Posteriormente, se ubicó toda la población *k* dentro de la distancia *d<sub>0</sub>* y se asignó a cada *k* un peso de Gauss, *G*, para computar, así, la razón entre servicio y población, *R<sub>j</sub>*, de cada puesto de vacunación:

$$R_j = \frac{S_j}{\sum_{k \in (d_{kj} \leq d_0)} P_k G(d_{kj}, d_0)}, \quad (1)$$

donde *S<sub>j</sub>* es la capacidad, representada por las dosis de vacunación de cada puesto de vacunación *j*, *P<sub>k</sub>* es la población *k* dentro del área de servicio *d<sub>0</sub>*, *d<sub>kj</sub>* es la distancia entre la población *k* y los puestos de vacunación *j*, y *G* corresponde al peso de Gauss determinado por:

$$G(d_{kj}, d_0) = \begin{cases} \frac{e^{-\beta(d_{kj}/d_0)^2} - e^{-\beta}}{1 - e^{-\beta}}, & \text{si } d_{kj} \leq 0, \\ 0, & \text{si } d_{kj} > 0, \end{cases} \quad (2)$$

donde *β* es el coeficiente de fricción que representa la facilidad de desplazamiento a pie en condiciones de carretera (8,18). En este estudio se usó un valor de 0,5 por haberse determinado en estudios dinámicos previos como el valor adecuado para representar la facilidad de desplazamiento a pie en áreas urbanas (26).

El segundo paso consistió en generar un área de servicio para cada domicilio, *i*, y buscar todos los puestos de vacunación, *l*, dentro del área determinada por *d<sub>0</sub>*, asignando un peso de Gauss diferente a cada puesto. Después se computaron estos pesos con las razones entre servicio y población para obtener la accesibilidad espacial, *A<sub>i</sub>*, de cada domicilio de la población, *i*:

$$A_i = \sum_{k \in (d_{ki} \leq d_0)} R_j G(d_{ki}, d_0), \quad (3)$$

donde *l* se refiere a todos los puestos de vacunación dentro del área de servicio de la población *i*; todas las demás anotaciones son las mismas que en la ecuación 1. La figura 1 muestra un diagrama de flujo de la metodología descrita.

**Resultados**

En la campaña de vacunación antirrábica de octubre de 2011 en Bogotá, se distribuyeron 240 puestos en los que se aplicaron 388.157 vacunas, con 1.617 dosis aplicadas por puesto (27). La distribución espacial de los puestos de vacunación antirrábica con respecto a la densidad de la población de perros y gatos se muestra en la figura 2, en la cual puede observarse que la mayor parte de los puestos de vacunación se encontraba en la zona suroeste de la ciudad, donde había una mayor densidad de gatos y perros. Asimismo, se observó una menor cantidad de puestos de vacunación en la zona norte de la ciudad, que, aunque no tenía la mayor cantidad de gatos y perros, sí contaba con algunas zonas en las que la densidad de la población de estos animales era alta o media.

Se calculó que la cobertura espacial del programa fue de 78,4 % al usar las zonas circulares de influencia y de 60,2 % con las distancias a lo largo



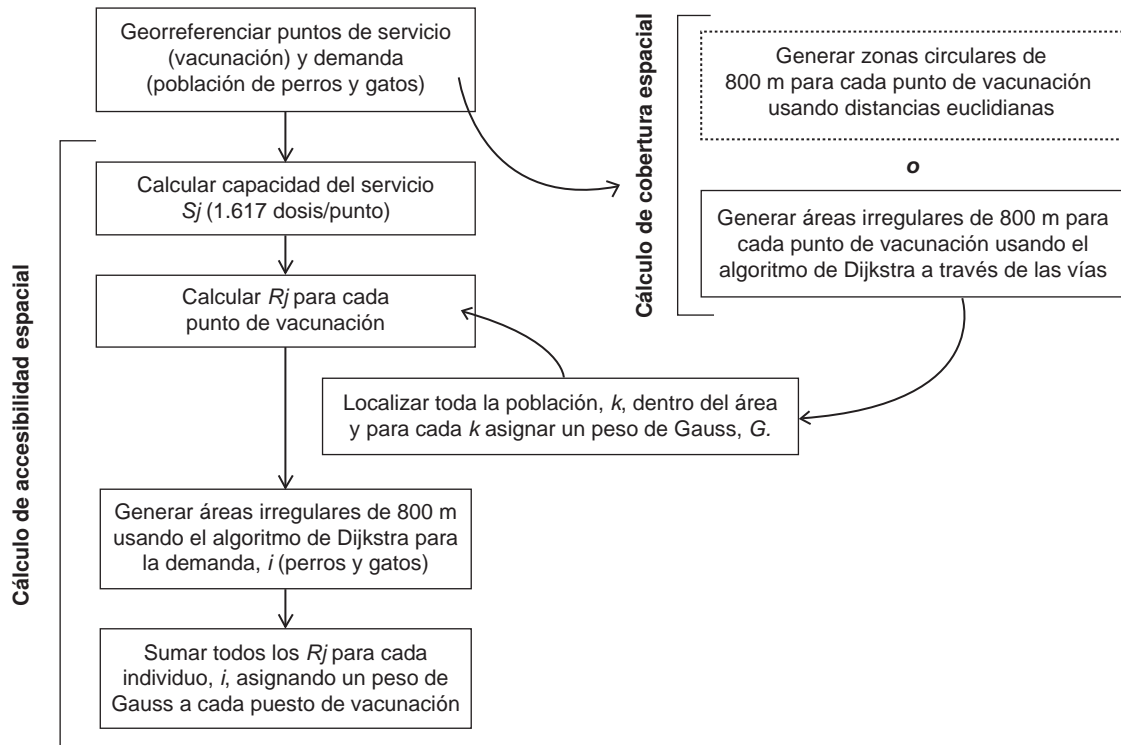


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología descrita

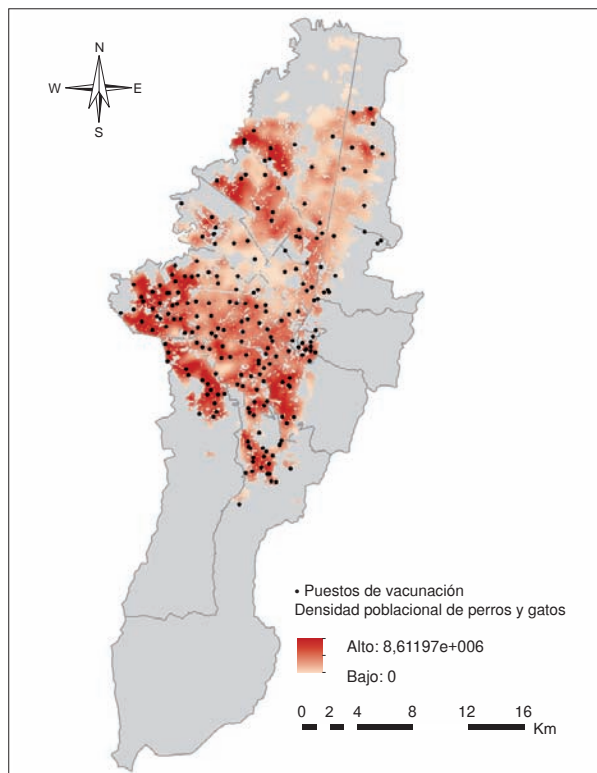
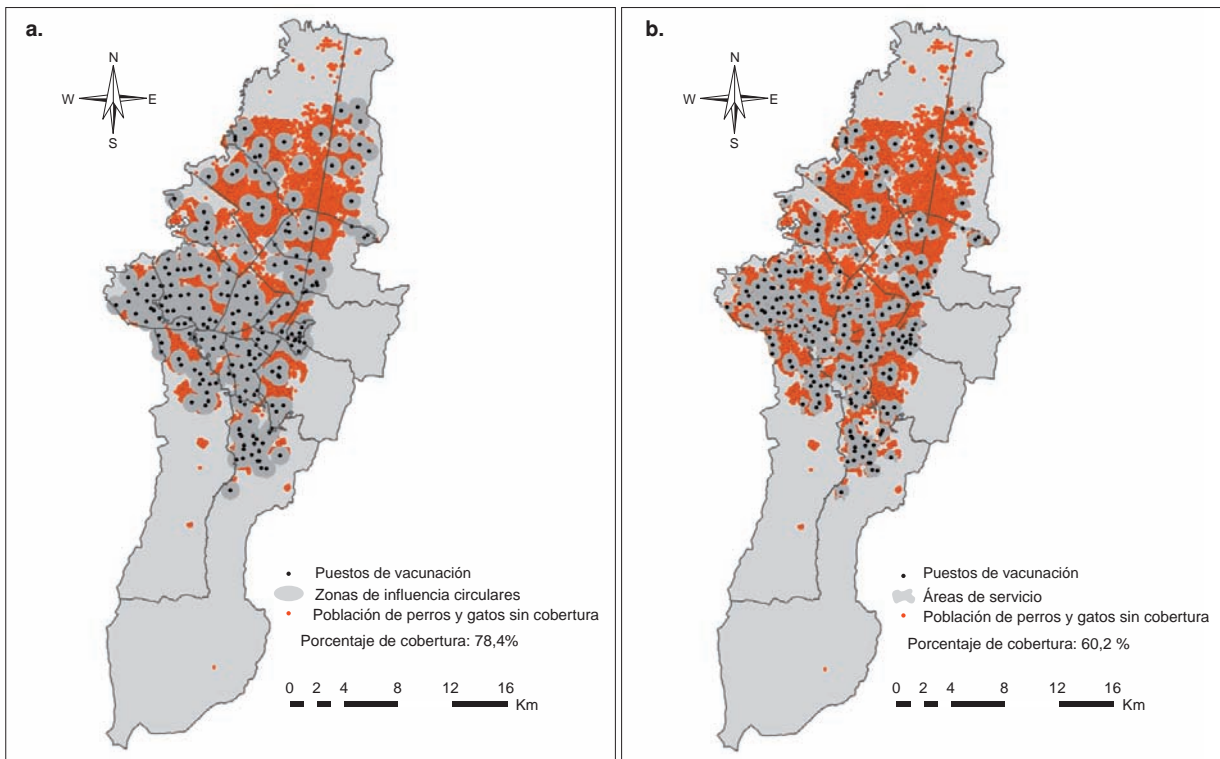


Figura 2. Distribución espacial de los puestos de vacunación antirrábica en relación con la densidad poblacional de perros y gatos en Bogotá

de la red de transporte de la ciudad (figura 3); en ambas situaciones hubo una mayor cobertura en la zona sur de la ciudad.

Así, el número de animales bajo cobertura del programa de vacunación fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en las áreas de servicio calculadas mediante las distancias euclidianas (lineales) que en aquellas creadas mediante el algoritmo de Dijkstra a lo largo de la red de transporte. La distancia media derivada del camino más corto a través de la red de transporte para propietarios de perros fue de 562,53 m en las áreas circulares y de 469,83 m en las áreas irregulares derivadas del algoritmo de Dijkstra. Para los propietarios de gatos la distancia media fue de 560,71 m en las áreas circulares y de 468,83 m en las áreas derivadas del algoritmo de Dijkstra.

Se encontró que el desplazamiento de las personas con perros y gatos fue mayor en las áreas circulares ( $p < 0,05$ ). En la figura 4 se muestra la accesibilidad espacial para los propietarios de perros y gatos de los puestos de vacunación establecidos durante la campaña de vacunación antirrábica en Bogotá durante el 2011, determinada mediante el método 2SFCA con un coeficiente de fricción de transporte basado en una función gaussiana.



**Figura 3.** Cobertura espacial del programa de vacunación antirrábica representada mediante **a)** zonas de influencia circulares calculadas con distancias euclidianas, y **b)** zonas irregulares calculadas con el algoritmo de Dijkstra

Puede observarse una gran área de poca accesibilidad ( $0,0001 > 0,1$ ) y de accesibilidad espacial nula ( $0,0$ ) en la zona norte de la ciudad, en donde se observan focos de gran accesibilidad ( $> 0,2$ ) coincidentes con áreas de baja densidad poblacional. La parte central de la ciudad, de baja densidad poblacional, presentó zonas de gran accesibilidad espacial ( $> 0,2$ ). En la zona suroeste de la ciudad, que correspondía a la más densamente poblada, se encontró la mayor cantidad de puestos, por lo que allí se presentó una accesibilidad espacial media ( $0,1 > 0,2$ ). La periferia de la ciudad presentó poca ( $0,0001 > 0,1$ ) y nula ( $0,0$ ) accesibilidad en algunas áreas; esta podría considerarse como una zona de riesgo de rabia, pues se trata de un área en que limitan la zona rural y la urbana, y a la cual ingresan en mayor medida personas y animales desde zonas rurales.

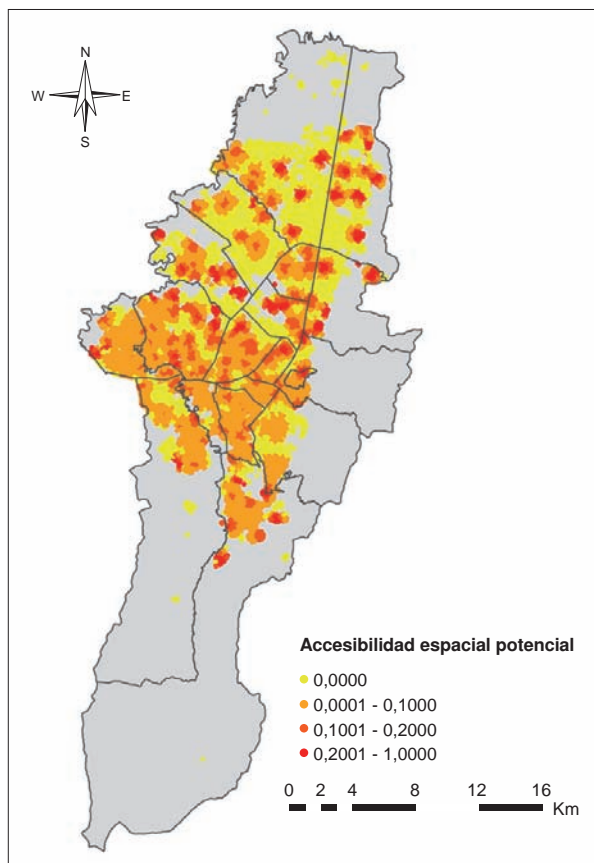
Igualmente, se evidenció que la metodología clásica de análisis de cobertura se ha sobrestimado frente a la metodología de accesibilidad espacial, pues la primera no revela plenamente la situación del programa al omitir variables como el tamaño poblacional, la distancia, la disponibilidad de varios puntos o el diseño de la red de transporte.

## Discusión

Dado el riesgo de presentación de casos de rabia en Bogotá, el objeto del presente estudio fue contribuir a la planeación espacial del programa de vacunación antirrábica para garantizar un mejor acceso de la población a sus servicios.

Para ello, se evaluó la accesibilidad de los propietarios de perros y gatos a la campaña de vacunación antirrábica de octubre de 2011 en la ciudad, utilizando el método de área fluctuante de dos pasos (2SFCA) basado en una función gaussiana (9) y con un coeficiente de fricción de transporte que representó la facilidad de traslado a pie de un usuario promedio en condiciones de carretera (8). Se utilizó una distancia de 800 m, considerada como razonable para recorrerla a pie en busca de un servicio de salud (23), a la cual se recurrió debido a la falta de información sobre la distancia promedio que una persona estaría dispuesta a caminar para llevar su animal de compañía hasta un puesto de vacunación.

El método consistente en calcular zonas de influencia circulares alrededor de los lugares de prestación de servicios se ha utilizado ampliamente



**Figura 4.** Accesibilidad espacial potencial de los propietarios de perros y gatos a los puestos de vacunación establecidos durante la campaña de vacunación antirrábica realizada en Bogotá durante el 2011 y calculada con el método 2SFCA

en estudios de accesibilidad debido a la facilidad de su cálculo (28), asumiendo que la distancia recorrida por una persona que se transporta hasta un determinado servicio es la misma obtenida en el cálculo de la distancia euclidiana. No obstante, la distancia de desplazamiento a través de la red de transporte es mayor, como se evidenció en este trabajo, debido a que el desplazamiento por las calles sigue su diseño en vez del avance en línea recta.

De esta forma, el análisis de cobertura que contempla zonas circulares (distancia en línea recta) tiende a sobreestimar el área de cobertura comparado con aquel que contempla zonas irregulares basadas en el método del camino más corto a lo largo de la red de transporte. Sin embargo, ninguno de estos análisis de cobertura revela el uso de un determinado servicio, ya que omite variables como el tamaño poblacional, la capacidad del servicio o las barreras geográficas.

En consecuencia, a diferencia de los análisis de cobertura, los análisis de accesibilidad revelan el uso de un determinado servicio con mayor precisión. Mediante el análisis de accesibilidad espacial, en este estudio se determinó que había poca accesibilidad al servicio de vacunación antirrábica en Bogotá. Las zonas de mayor accesibilidad correspondieron a aquellas con baja densidad poblacional y alto número de puestos de vacunación.

Por ser una ciudad con un elevado flujo de personas y animales, Bogotá está en riesgo constante de presentar casos de rabia urbana transmitida por perros o gatos infectados provenientes de distintas partes del país. Este trabajo aspira a contribuir a orientar las estrategias de prevención en las zonas aisladas del servicio con alta densidad poblacional.

En este estudio se utilizó un modelo para peatones, pero otros modelos de transporte por medio de automóviles particulares y transporte público pueden dar una visión más completa del acceso a los diferentes servicios. El diseño de un modelo para peatones permite un análisis más preciso, ya que es independiente del tráfico y del sentido de las vías. Aunque los aspectos espaciales sean fundamentales para una adecuada planeación de los servicios, se requieren estudios que evalúen otros factores no espaciales, como el nivel socioeconómico o el conocimiento de las personas del servicio, para complementar los análisis y mejorar la planeación del programa de vacunación.

Es importante destacar que en el presente estudio no se contempló el acceso a los servicios privados, aspecto que podría complementar otros estudios orientados a determinar áreas de riesgo para la presentación de casos de rabia. Además, tampoco se consideró el peso que puede tener la proximidad de una persona a más de un punto de vacunación (18).

Se demostró que la estimación de la accesibilidad espacial es una herramienta eficaz que debería utilizarse en la planeación y evaluación de diferentes programas de salud. Los resultados del análisis sustentan la necesidad de vigilancia e intervención en las áreas aisladas del servicio.

#### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflicto de intereses con respecto al manuscrito.

#### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de este trabajo.

## Referencias

- Cediel-Becerra NM.** Asociación entre la epidemiología de la rabia canina, la organización del programa de rabia y las condiciones socio-económicas en Colombia. Estudio ecológico (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2009.
- Páez A, Rey G, Agudelo C, Dulce A, Parra E, Díaz-Granados H, et al.** Brote de rabia urbana transmitida por perros en el distrito de Santa Marta, Colombia, 2006-2008. *Biomédica*. 2009;29:424-36. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.14>
- Cediel N, de la Hoz F, Villamil LC, Romero J, Díaz A.** Epidemiología de la rabia canina en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2010;12:368-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642010000300003>
- Páez A, Meza J, Calvo P, Garzón P.** Niveles de inmunidad humoral conferidos con la primera dosis de la vacuna antirrábica en caninos con dueño de la ciudad de Bogotá, Colombia. *Revista de Investigación*. 2007;7:191-7.
- Secretaría Distrital de Salud.** Jornada de vacunación canina en Bogotá. 2008. Fecha de consulta: 8 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/Lists/Anuncionprincipales/DispForm.aspx?ID=65>
- Walteros DM, Castro Á.** Rabia humana y rabia animal, situación actual en Colombia hasta el periodo epidemiológico décimo de 2012. Informe de evento. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012. p. 1-29. Fecha de consulta: 8 de enero de 2013. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiológico/RABIA 2012.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiologico/RABIA%202012.pdf)
- Wan N, Zou B, Sternberg T.** A three-step floating catchment area method for analyzing spatial access to health services. *Int J Geogr Inf Sci*. 2012;26:1073-89. <http://dx.doi.org/10.1080/13658816.2011.624987>
- Polo G, Acosta CM, Dias RA.** Spatial accessibility to vaccination sites in a campaign against rabies in São Paulo city, Brazil. *Prev Vet Med*. 2013;111:10-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.03.010>
- Dai D.** Racial/ethnic and socioeconomic disparities in urban green space accessibility: Where to intervene? *Landsc Urban Plan*. 2011;102:234-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.landurbplan.2011.05.002>
- Luo W, Wang F.** Measures of spatial accessibility to health care in a GIS environment: Synthesis and a case study in the Chicago region. *Environ Plann B Plann Des*. 2003;30:865-84. <http://dx.doi.org/10.1068/b29120>
- Khan A.** An integrated approach to measuring potential spatial access to health care services. *Socioecon Plann Sci*. 1992;26:275-87. [http://dx.doi.org/10.1016/0038-0121\(92\)90004-O](http://dx.doi.org/10.1016/0038-0121(92)90004-O)
- Guagliardo MF.** Spatial accessibility of primary care: Concepts, methods and challenges. *Int J Health Geogr*. 2004;3:1-13. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-072X-3-3>
- Joseph A, Bantock P.** Measuring potential physical accessibility to general practitioners in rural areas: A method and case study. *Soc Sci Med*. 1982;16:85-90. [http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536\(82\)90428-2](http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(82)90428-2)
- Langford M, Higgs G.** Measuring potential access to primary healthcare services: The influence of alternative spatial representations of population. *Prof Geogr*. 2006;58:294-306. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9272.2006.00569.x>
- Wang L.** Immigration, ethnicity, and accessibility to culturally diverse family physicians. *Health Place*. 2007;13:656-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2006.10.001>
- Wang F, McLafferty S, Escamilla V, Luo L.** Late-stage breast cancer diagnosis and health care access in Illinois. *Prof Geogr*. 2008;60:54-69. <http://dx.doi.org/10.1080/00330120701724087>
- Yang D-H, Goerge R, Mullner R.** Comparing GIS-based methods of measuring spatial accessibility to health services. *J Med Sys*. 2006;30:23-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s10916-006-7400-5>
- Polo G, Mera-Acosta C, Ferreira F, Dias RA.** Location-allocation and accessibility models for improving the spatial planning of public health services. *PLoS One*. 2015;16:1-14. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119190>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Boletín Censo General 2005. Perfil Bogotá. Bogotá: DANE; 2010. Fecha de consulta: 19 de enero de 2013. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/censo2005/PERFIL\\_PDF\\_CG2005/11001T7T000.PDF](http://www.dane.gov.co/files/censo2005/PERFIL_PDF_CG2005/11001T7T000.PDF)
- Infraestructura de Datos Espaciales para el Distrito Capital (IDECA).** Catálogo de Datos Geográficos, Nomenclatura Domiciliaria. Bogotá: IDECA; 2012.
- Vega-Aragón RL, Espinosa-Garzón GH, Castillo-Bejarano L.** Análisis de la población canina en el distrito capital, 2005. *Investig Segur Soc Salud*. 2007;9:205-27.
- Secretaría Distrital de Salud.** Gran jornada de vacunación y adopción de perros y gatos. 2011. Fecha de consulta: 10 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/Lists/Anuncionprincipales/DispForm.aspx?ID=533>
- Bell S, Wilson K, Shah TI, Gersher S, Elliott T.** Investigating impacts of positional error on potential health care accessibility. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2012;3:17-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sste.2012.02.003>
- Zwiefelhofer D.** Batch Geocoding. 2012. Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2012. Disponible en: [http://www.findlatitudeandlongitude.com/batch-geocode/#.Vw6k\\_PnhDIU](http://www.findlatitudeandlongitude.com/batch-geocode/#.Vw6k_PnhDIU)
- Dai D.** Black residential segregation, disparities in spatial access to health care facilities, and late-stage breast cancer diagnosis in metropolitan Detroit. *Health Place*. 2010;16:1038-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2010.06.012>
- Marpert ML.** On threshold values that separate pedestrian walkways that are slip resistant from those that are not. *J Forensic Sci*. 1996;41:747-55. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS13992J>
- Secretaría Distrital de Ambiente.** Plan Institucional de Gestión Ambiental – PIGA. Consulta de indicadores ambientales - 2012. Fecha de consulta: 10 de enero de 2013. Disponible en: <http://ambientebogota.gov.co/ko/plan-institucional-de-gestion-ambiental-piga1>
- Gutiérrez J, García-Palomares JC.** Distance-measure impacts on the calculation of transport service areas using GIS. *Environ Plann B*. 2008;35:480-503. <http://dx.doi.org/10.1068/b33043>





## REVISIÓN DE TEMA

# Recomendaciones para la vigilancia de *Aedes aegypti*

Roberto Barrera

Dengue Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), San Juan, Puerto Rico

La enfermedades causadas por arbovirus transmitidos por *Aedes aegypti*, como el dengue, el chikungunya y el zika, continúan aumentando en incidencia anual y expansión geográfica. Una limitación clave para el control de *A. aegypti* ha sido la ausencia de herramientas eficaces para vigilar su población y poder determinar las medidas de control que realmente funcionan. La vigilancia de *A. aegypti* se ha basado principalmente en la obtención de los índices aélicos, los cuales guardan poca relación con el número de hembras del mosquito, que son las responsables de la transmisión de los virus.

El reciente desarrollo de técnicas de muestreo de adultos de este vector promete facilitar las labores de vigilancia y control. En esta revisión se presentan las diversas técnicas de vigilancia del mosquito, así como una discusión sobre su utilidad, con recomendaciones para lograr una vigilancia entomológica más efectiva.

**Palabras clave:** *Aedes aegypti*, vectores de enfermedades, dengue, virus chikungunya, infección por el virus del zika.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2892>

### Recommendations for the surveillance of *Aedes aegypti*

Diseases caused by arboviruses transmitted by *Aedes aegypti*, such as dengue, chikungunya and Zika, continue to rise in annual incidence and geographic expansion. A key limitation for achieving control of *A. aegypti* has been the lack of effective tools for monitoring its population, and thus determine what control measures actually work. Surveillance of *A. aegypti* has been based mainly on immature indexes, but they bear little relation to the number of mosquito females, which are the ones capable of transmitting the viruses.

The recent development of sampling techniques for adults of this vector species promises to facilitate surveillance and control activities. In this review, we present the various monitoring techniques for this mosquito, along with a discussion of their usefulness, and recommendations for improved entomological surveillance.

**Key words:** *Aedes aegypti*, disease vector, dengue, chikungunya virus, zika virus infection.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2892>

Los avances recientes en las técnicas de captura de los mosquitos *Aedes aegypti* en fases adultas y el poco progreso alcanzado en su control y en el de los arbovirus que transmite, como el dengue, el chikungunya y el zika, justifican la revisión de los enfoques de vigilancia entomológica de este vector.

En la presente revisión se discuten las ventajas y las limitaciones de las técnicas de vigilancia de *A. aegypti* y se hacen recomendaciones.

La vigilancia de *A. aegypti* consiste en establecer cuántos mosquitos existen en un lugar y tiempo determinados, y en la captura de especímenes

para examinar sus propiedades (tamaño, condición fisiológica, sexo) y determinar el grado de resistencia a insecticidas, el origen de la sangre ingerida o la presencia de virus.

Una aplicación importante de dicho conocimiento es la evaluación del impacto de las actividades de control en la reducción de la población de mosquitos y el cálculo del umbral de la densidad de mosquitos requerido para la transmisión de arbovirus. Además, permite establecer si una nueva especie de vectores ha invadido un área (por ejemplo, *A. albopictus*).

Una de las posibles razones por las que ha sido tan difícil controlar *A. aegypti* es la falta de evaluación del impacto de las medidas de control. En general, el uso de la vigilancia entomológica en la evaluación del control de *A. aegypti* se ha visto limitada por la falta de indicadores entomológicos prácticos y confiables (1,2).

#### Correspondencia:

Roberto Barrera, Dengue Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1324 Calle Canadá, San Juan, Puerto Rico, 00920

Teléfonos: (1-787) 706 2467, (1-787) 706 2399

[rbarrera@cdc.gov](mailto:rbarrera@cdc.gov)

Recibido: 24/06/15; aceptado: 21/03/16

### Vigilancia de *Aedes aegypti*

Existen varios métodos para determinar la abundancia de *A. aegypti*:

1) los índices derivados de los datos sobre la presencia o ausencia del vector (índices larvarios como el de casas, el de recipientes y el de Breteau);

2) la estimación de la densidad absoluta (método de marcación, liberación y recaptura, aspiración de mosquitos dentro y fuera de las casas, muestreo de pupas), y

3) la estimación de la densidad relativa (ovitrampas, hembras atraídas con cebo humano, trampas para mosquitos adultos).

En cuanto a los índices larvarios, el índice de casas es el porcentaje de viviendas y otras edificaciones (comercios, iglesias, etc.) donde se haya encontrado, al menos, un recipiente con fases inmaduras (recipientes positivos) comparado con el número total de casas visitadas (positivas y negativas). El índice de recipientes es el porcentaje de recipientes positivos en relación con el número total de recipientes que contengan agua (con especímenes inmaduros y sin ellos). El índice de Breteau es el número de recipientes positivos por cada 100 casas investigadas. También se puede calcular un índice de Breteau para cada tipo de recipiente.

Dado que *A. aegypti* utiliza espacios urbanos que no son viviendas (solares abandonados, carreteras y riachuelos con acumulación de basura, etc.), los índices larvarios no proveen información sobre estos ambientes y, generalmente, se reportan por separado (3).

Otras limitaciones importantes radican en que estos índices guardan poca relación con la densidad de mosquitos adultos (4) y dependen de la localización visual de los recipientes, los cuales no reflejan la verdadera prevalencia de *A. aegypti* cuando existen criaderos crípticos (drenajes de lluvias en calles y viviendas, canaletas de recolección de agua de lluvias, tanques de agua elevados, depresiones en techos sombreados, pozos sépticos, contadores de agua, etc.). La presencia de criaderos crípticos y su efecto en las poblaciones de *A. aegypti* se pueden evidenciar comparando las poblaciones de mosquitos adultos antes y después de aplicar las medidas de control en los criaderos localizables visualmente. Se han documentado reducciones significativas de la producción de mosquitos en recipientes

(por ejemplo, de pupas), pero no en la población de mosquitos adultos, lo cual representa una oportunidad para revelar la presencia de criaderos crípticos importantes (5). En varios estudios se ha demostrado que estos pueden llegar a producir más *A. aegypti* que los recipientes que se pueden localizar visualmente (6-10).

Una ventaja del uso de índices larvarios es que el tamaño muestral requerido es relativamente pequeño (100 a 200 casas para inspeccionar) (11). Sin embargo, el uso de índices larvarios para hacerle seguimiento en el tiempo a los cambios en la prevalencia de *A. aegypti* requiere un gran esfuerzo de personal para inspeccionar un número suficiente de viviendas en un corto intervalo de tiempo. Si el muestreo tarda varias semanas, lo más probable es que el ambiente y las poblaciones de mosquitos cambien durante ese tiempo y no reflejen las condiciones específicas que existían durante el muestreo.

Con base en lo observado en la transmisión de la fiebre amarilla urbana, se ha propuesto que si los índices larvarios se encuentran por debajo de los siguientes umbrales, la transmisión de dengue no debe ocurrir: índice de casas menor de 5 %, índice de recipientes menor de 10 %, índice de Breteau menor de 5 (Brown AW. Worldwide surveillance of *Aedes aegypti*. Proceedings and papers of the Forty Second Annual Conference of the California Mosquito Control Association and the Thirtieth Annual Meeting of the American Mosquito Control Association. February, 1974) (12,13). En un reporte en Brasil se señalaba que no había transmisión cuando el índice de Breteau era menor de 1 % (14). Sin embargo, en una revisión reciente sobre el uso de los valores de los índices aélicos como umbrales de la transmisión de los virus del dengue, se señalaba que estos no eran indicadores confiables (15).

Además, se debe tener cuidado en la forma en que se reportan los índices larvarios, pues solo tienen valor para la localidad donde se hicieron las observaciones. Cuando los índices larvarios se promedian para una ciudad o país, se cambia totalmente su significado y normalmente se reportan valores menores de los que realmente existen a nivel local. Así, los umbrales de protección serían válidos solo a nivel de barrio o urbanización, que es la escala en la cual se obtienen los índices. Esta observación también aplica para otros índices de prevalencia o abundancia.

## Estimadores de densidad absoluta

### **Muestreos de pupas**

Se considera que el conteo de pupas refleja mejor el número de mosquitos adultos en una localidad que los índices larvarios o, incluso, el número de larvas, ya que la supervivencia en el estadio de pupa es relativamente alta (3,16). El número de pupas por recipiente y por casa da una idea de la cantidad total de mosquitos y es una medida de densidad absoluta (3). Por ejemplo, si una pupa dura dos días para emerger y se encuentran diez pupas (y se asume, además, que no ha habido mortalidad), se puede anticipar que se están produciendo unos cinco mosquitos por día en ese lugar. La densidad promedio por vivienda se puede extrapolar multiplicando por el número de viviendas en la localidad.

Los muestreos de pupas tienen las mismas limitaciones que los índices larvarios en el sentido de que dependen de la visita a las edificaciones y de la localización visual de los sitios de cría. Además, las pupas de *A. aegypti* deben diferenciarse de las de otras especies de mosquitos que se crían en recipientes (*A. albopictus*, *Culex quinquefasciatus*), lo cual requiere el uso de microscopios estereoscópicos y claves morfológicas (17). Al igual que con los muestreos larvarios, la estimación de la producción de mosquitos adultos se vería limitada si existen criaderos crípticos o desconocidos.

Una limitación importante de los muestreos de pupas es el gran número de muestras (por ejemplo, casas) que se requiere para lograr una estimación confiable (18,19), debido a la gran variación del número de pupas por recipiente y por casa. Se han desarrollado varios métodos para simplificar el muestreo de pupas, pero deben adaptarse a cada programa antes de su uso rutinario (20).

Al hacer un muestreo de pupas también se pueden obtener los índices larvarios, ya que es necesario visitar las casas y examinar cada recipiente. Los muestreos de pupas son indispensables para determinar los tipos de recipientes que producen la mayoría de adultos de *A. aegypti* y elaborar medidas de control ajustadas a cada situación (21-23).

Mediante modelado se han establecido los umbrales de densidad de la transmisión de los virus del dengue. Se ha sugerido, por ejemplo, que si el número de pupas por persona está entre 0,5 y 1,5, podría haber transmisión sostenida en una población con una inmunidad contra el dengue de

0 a 67 % a 28 °C (17). Infortunadamente, se ha avanzado muy poco en la validación en campo de los umbrales usando índices de pupas. Se ha explorado la relación entre su densidad, lo cual brinda una medida de densidad absoluta, y las capturas en trampas para adultos, las cuales proporcionan una medida de densidad relativa, para entender esta relación y poder simplificar la vigilancia de *A. aegypti* (24,25).

### **Método de marcación, liberación y recaptura de mosquitos adultos**

Este método tiene como objetivo principal estimar el número total de mosquitos adultos que se encuentran en una localidad determinada (26); con él también se pueden obtener las tasas de supervivencia diaria y el rango de vuelo de *A. aegypti*. El método consiste en marcar y liberar un lote de mosquitos adultos para luego intentar recapturarlos y determinar qué porcentaje de los individuos capturados tiene la marca. En un estudio en Australia se usó la infección con la bacteria *Wolbachia* para marcar los mosquitos liberados y así calcular la densidad absoluta y la supervivencia diaria de *A. aegypti* mediante esta técnica (27).

La proporción de individuos marcados que se logren recapturar en relación con el total de individuos marcados y liberados equivale a la proporción de individuos no marcados que se hayan capturado en relación con el total de individuos en la población. Los individuos que se marcan y liberan pueden provenir del sitio de estudio (adultos capturados directamente o criados a partir de la recolección de larvas y pupas) o ser introducidos (criados en el laboratorio).

Este método no se usa con frecuencia en los programas de control para estimar la densidad de mosquitos, ya que una de sus limitaciones es la liberación de hembras de *A. aegypti* que pueden participar en la transmisión local de virus a los habitantes.

### **Recolección con aspiradores de mosquitos en reposo**

Debido a que la mayoría de las hembras de *A. aegypti* tiende a reposar dentro de las casas, el uso de aspiradores bucales o electromecánicos permite efectuar una adecuada estimación de su población por unidad de área (vivienda). Si se aspira toda la vivienda, se puede extrapolar el número de mosquitos por casa al total de viviendas en la zona de estudio.



Este tipo de muestreo también puede emplearse como una medida de densidad relativa si se muestrean, por ejemplo, solo las habitaciones de la casa (mosquitos por habitación por casa). La densidad de adultos de *A. aegypti* recolectados por habitación en dos poblados del sur de Puerto Rico utilizando los aspiradores de mochila del CDC estuvo entre 1,4 y 3,6, con máximos de 34 y 234, respectivamente (5). Debido a la gran variación en el número de mosquitos por habitación o casa, es necesario muestrear muchas viviendas para lograr una estimación confiable (20 a 30 % de variación alrededor del promedio). En el estudio de la referencia anterior se estimó necesario muestrear unas 200 casas en cada localidad en una semana.

Los aspiradores de boca deben llevar un filtro (el llamado *High-Efficiency Particle Arresting*, HEPA) o debe usarse un aspirador de soplado para evitar la inhalación de partículas que podrían poner en peligro la salud de quien lo hace ([https://insects.tamu.edu/students/undergrad/ento489\\_field/DeviceSheetAspirator.pdf](https://insects.tamu.edu/students/undergrad/ento489_field/DeviceSheetAspirator.pdf)). Existen diversos tipos de aspiradores electromecánicos para mosquitos (28-30).

Entre las limitaciones del uso de la aspiración de mosquitos adultos de *A. aegypti* en reposo vale la pena destacar el hecho de que debe solicitarse permiso para aspirar la casa, así como la cantidad de trabajo y de personal requerido para obtener una estimación confiable del número de mosquitos por casa.

### Estimadores de densidad relativa

#### *Trampas de oviposición*

Las jarras de oviposición comenzaron a utilizarse durante las campañas de erradicación de *A. aegypti* para detectar la presencia de hembras del mosquito (31). Estos dispositivos son envases pequeños de metal, plástico o vidrio, normalmente pintados de negro. Se les añade agua o infusión de heno como atrayente para las hembras grávidas y un sustrato para recibir los huevos (paleta de madera, tela, papel de germinación) (32). Las ovitrampas se examinan una vez por semana para evitar que se conviertan en criaderos de *A. aegypti*; deben ponerse en lugares sombreados y protegidos de la lluvia, de manera que los huevos no eclosionen antes de la recolección.

Las ovitrampas pueden tratarse con *Bacillus thuringiensis israelensis* para evitar que se desarrollen las larvas y emerjan adultos, lo cual permite, además, prolongar el tiempo de inspección de la trampa por más de una semana (33).

Algunas de las ventajas de las ovitrampas como método para evaluar la abundancia relativa de *A. aegypti* es su poco costo, la facilidad para colocarlas fuera de las casas, lo cual evita tener que entrar en ellas, y su fácil mantenimiento. Los datos que se derivan de este método son el número de huevos por ovitrampa y el porcentaje de trampas positivas (al menos un huevo por trampa). Las ovitrampas tratadas con *B. thuringiensis israelensis* se han usado para vigilar la abundancia de *A. aegypti* y para apoyar las acciones de control en algunas ciudades de Brasil (33,34). Dichos datos se manejan en un sistema de información geográfica (*Geographic Information System*, GIS), que permite elaborar mapas y hacer seguimiento a los resultados del control vectorial.

En las ovitrampas debe reflejarse el número de hembras grávidas en la población. Sin embargo, se cree que dan una estimación errónea, ya que compiten en forma desventajosa con los criaderos existentes, que pueden ser más atractivos (4). Además, si las fuentes de cría se reducen, es de esperar que las hembras grávidas concentren sus posturas en las ovitrampas y ello se reflejaría, de manera equivocada, en un aumento del número de mosquitos inmediatamente después del control.

Una desventaja del uso de ovitrampas es que se requiere hacer eclosionar los huevos para criar las larvas hasta el cuarto estadio, pupa o adulto, para poder identificar la especie del mosquito. También, es necesario usar microscopios estereoscópicos o lentes de aumento para contar los huevos.

Existe un método semiautomático que facilita el conteo de grandes cantidades de huevos (33), así como un método que permite extrapolar el número de huevos por ovitrampa a partir del porcentaje de ovitrampas positivas, pero dicha metodología debe adaptarse a cada programa (35).

El número de ovitrampas que se requiere para lograr estimaciones adecuadas de la oviposición varía entre 30 y 100, dependiendo del área de estudio. Algunos programas de control usan entre una y cuatro ovitrampas por manzana o cuadra (36). En los estudios de campo se han evidenciado relaciones significativas y positivas entre el número de huevos por ovitrampa y la incidencia del dengue (37,38). Todavía no existen umbrales bien definidos para saber cuál es el número mínimo de huevos por ovitrampa que indica que se debe prevenir la transmisión del dengue.

En Tailandia se encontró que no se reportaron casos de dengue hemorrágico cuando la densidad de huevos por trampa era menor de dos en trampas expuestas durante cinco días (35). En Malasia se reportó que el umbral requerido para iniciar el control vectorial correspondía a un porcentaje de ovitrampas positivas superior a 10 % por semana (39).

### **Hembras atraídas con cebo humano**

La captura de hembras de *A. aegypti* en el momento de intentar picar a un humano inmóvil –con sus piernas y brazos expuestos– es un método muy sensible que revela la presencia del mosquito en el lugar y proporciona una estimación de su densidad relativa. Normalmente, se establece un periodo fijo de observación (por ejemplo, 10 minutos) y se cuenta el número de mosquitos atraídos hacia el cebo humano durante ese tiempo.

Esta técnica no se usa con frecuencia debido a que requiere mucho personal, existe mucha variación en la atracción hacia cada persona y puede existir el riesgo de que quienes participan en la captura puedan contraer una infección. Recientemente, se desarrolló un dispositivo que parece permitir la captura de *A. aegypti* y proteger a los recolectores de sus picadas (40).

### **Trampas para mosquitos adultos**

*Trampas electromecánicas.* Existen varias trampas que usan un motor eléctrico y aspas para crear succión y atrapar mosquitos adultos atraídos por superficies de color oscuro o que usan sustancias químicas (CO<sub>2</sub>, ácido láctico, amoníaco o ácido caproico) como atrayentes para las hembras de *A. aegypti* (41-43). Entre estas trampas se destaca la trampa BG-Sentinel, ya que, a diferencia de las trampas inventadas con anterioridad, es más portátil y liviana y esto permite desplegar y usar suficientes trampas para obtener estimaciones confiables del número de mosquitos adultos por trampa.

Las trampas BG-Sentinel capturan hembras de *A. aegypti* en varios estadios fisiológicos, aunque principalmente son hembras en búsqueda de alimentación sanguínea (44). En este tipo de trampa también se pueden capturar numerosos machos de *A. aegypti* y algunas hembras que recientemente se hayan alimentado de sangre, y pueden emplearse en estudios para determinar las fuentes de sangre (45). En varios estudios sobre la dinámica poblacional de *A. aegypti* y su relación con el clima, se han usado estas trampas exitosamente (37,46).

Cuando tienen una cubierta de color negro, estas trampas atraen más *A. aegypti* que las que usan la cubierta blanca original (47). En Australia, se determinó que se necesitan unas 19 trampas BG-Sentinel para obtener una estimación confiable cuando la densidad de hembras de *A. aegypti* es de cinco por trampa en capturas de 24 horas, o de 35 trampas si las capturas se hacen en intervalos de 72 horas (48).

Las principales limitaciones de estas trampas son su alto costo, la necesidad de usar baterías o conexiones a la red eléctrica, las fallas frecuentes y el hecho de que no pueden dejarse sin protección, ya que frecuentemente son vandalizadas o robadas. Las mallas de captura de las trampas BG deben revisarse, en lo posible, cada 24 horas y los ejemplares recolectados deben llevarse al laboratorio a baja temperatura para luego ser contados e identificados. Si los ejemplares pasan mucho tiempo dentro de la bolsa de captura, pierden las escamas o partes del cuerpo debido a la corriente de aire y la turbulencia producida por las aspas de succión.

A pesar de estas limitaciones, la trampa BG-Sentinel es en la actualidad una herramienta que proporciona estimaciones adecuadas de la densidad relativa de *A. aegypti* cuando se usan en un número suficientemente representativo del área de estudio. No se ha determinado cuál es el umbral de la densidad de mosquitos *A. aegypti* capturados con este tipo de trampas que indica que se debe prevenir la transmisión del dengue. En un estudio en Puerto Rico se registró transmisión de dengue cuando la densidad en las trampas era de dos a tres hembras de *A. aegypti* por día, o mayor (37).

*Trampas pasivas.* Hay varias trampas que capturan hembras grávidas de *A. aegypti* en forma pasiva (sin electricidad), utilizando embudos, pegamento para insectos o insecticidas (49-56). En estas trampas se usa el agua o una infusión de heno como atrayente, en forma parecida a las ovitrampas.

La ventaja de estas trampas es que son económicas y se puede usar un número grande de ellas para obtener muestreos representativos. Otra ventaja es que capturan hembras grávidas de *A. aegypti*, las cuales son las que más probablemente transmiten los virus. Ello se debe a que para desarrollar los huevos, las hembras deben haberse alimentado de sangre, y en ese proceso pueden infectarse con virus y transmitirlos en la próxima alimentación sanguínea.

Existen variaciones importantes en las tasas de captura de las distintas trampas pasivas, las cuales dependen de varios factores: tamaño, color, tipo de atrayente, etc. Algunas de estas trampas son más sensibles para detectar la presencia de *A. aegypti* que las ovitrampas y muestran una correlación significativa con las capturas en las trampas BG-Sentinel (54,57).

Deben usarse unas 20 a 40 trampas por urbanización (200 a 300 casas) para tener una estimación confiable del número de hembras de *A. aegypti*. En un foco de transmisión de dengue en Australia, se documentó que una densidad de menos de una hembra de *A. aegypti* por trampa y por semana se asociaba a la ausencia de virus del dengue en los mosquitos (50). En Brasil, se reportó que una densidad mayor de 0,2 hembras de *A. aegypti* por trampa y por semana en las tres semanas previas era un factor de riesgo para la transmisión del virus del dengue (58). Los mosquitos capturados en trampas pegajosas pueden utilizarse para detectar los virus de dengue y chikungunya, ya que su ARN puede detectarse aun después de varios días expuestos al ambiente (50,59-61). En estudios llevados a cabo en Brasil, se ha demostrado la utilidad de las trampas pasivas como instrumento de vigilancia entomológica cuando su uso se complementa con un sistema de información geográfica para la toma de decisiones en el control de *A. aegypti* (58,62).

### Recomendaciones generales

#### **Vigilancia de las fases inmaduras**

Debe validarse o confirmarse si los índices larvarios reflejan la cría de *A. aegypti* en recipientes que puedan localizarse visualmente y descartarse la existencia de criaderos crípticos. En caso de que los haya, los índices larvarios resultantes no son fiables, ya que hay una subestimación de la prevalencia de mosquitos.

Cuando se descubran criaderos crípticos, debe establecerse la metodología adecuada para su muestreo (por ejemplo, con trampas de emergencia de adultos para criaderos subterráneos) (63) y determinarse su contribución relativa al número de adultos de *A. aegypti* (64).

La validación o confirmación del conocimiento sobre los lugares donde se está criando *A. aegypti* debe hacerse controlando la cría en los recipientes encontrados (remoción de recipientes y aplicación de larvicidas efectivos) y verificando si el número de mosquitos adultos se reduce proporcionalmente. Esta verificación puede ser muy útil en lugares

donde el control de los especímenes inmaduros ha fallado, pero no se conoce la razón. Preferiblemente, se deben vigilar las pupas y los adultos, antes y después, y diferenciar entre áreas de intervención y de no intervención. Se puede dar el caso de una reducción significativa del número de pupas, pero no así de los mosquitos adultos.

Los muestreos de mosquitos inmaduros, especialmente de pupas, son necesarios para establecer los tipos de recipientes que producen más *A. aegypti* y diseñar las medidas de control pertinentes. Por ejemplo, si la mayor producción de pupas ocurre en recipientes desechados en los patios, como llantas, envases de comida o bebida, utensilios rotos, etc., puede anticiparse que una campaña de limpieza y reciclaje podría aliviar el problema en forma significativa.

A menos que se implementen técnicas que simplifiquen el muestreo o reduzcan el tamaño de la muestra (número de casas), los muestreos de pupas o larvas no se recomiendan para hacer seguimiento de la población de *A. aegypti* en el tiempo, pues se necesitaría mucho personal entrenado para muestrear un número grande de casas en poco tiempo.

#### **Vigilancia de mosquitos adultos**

La vigilancia de la fase adulta de *A. aegypti* se puede hacer mediante capturas en el domicilio con aspiradores electromecánicos e, indirectamente, mediante el uso de ovitrampas o, preferiblemente, con trampas para mosquitos adultos.

Debe utilizarse un aspirador electromecánico de peso ligero para muestrear los mosquitos adultos de *A. aegypti* en reposo dentro de las viviendas, ya sea en toda la casa o solamente en sus habitaciones (27). La aspiración deben hacerla dos personas, una con el aspirador y la otra con una malla para complementar las capturas. También, es recomendable trabajar en parejas por razones de seguridad y de responsabilidad personal. El trabajo debe planificarse para muestrear unas 100 a 200 casas en el término de una semana, de manera que los valores sean representativos de un momento en particular.

Es necesario establecer la densidad mínima de adultos de *A. aegypti* por casa que indica que se debe prevenir la transmisión del dengue y usar este indicador como meta para el programa de control.

Las ovitrampas permiten hacer un seguimiento indirecto de la población de hembras grávidas de *A. aegypti*. Es un método económico que permite



desplegar un número adecuado de trampas para estimar el porcentaje de trampas positivas (con huevos) y el número de huevos por trampa (entre una y cuatro trampas por cuadra).

Las ovitrampas con infusión de heno son más atractivas que las que usan solo agua, y se les puede agregar, además, *B. thuringiensis israelensis* para evitar que se conviertan en criaderos de *A. aegypti* sin afectar su atracción para las hembras grávidas.

Los estudios longitudinales (temporales) en diversas localidades con distintos niveles de circulación del dengue pueden indicar el número mínimo de huevos por trampa o el porcentaje de trampas positivas que indica que se debe prevenir la transmisión del dengue.

La disponibilidad actual de varios tipos de trampas para capturar adultos de *A. aegypti* permite que los programas de control puedan implementar la vigilancia entomológica de forma más efectiva que en el pasado. Es importante vigilar los mosquitos adultos, pues en este estadio es cuando pueden transmitir los arbovirus.

Cualquier actividad de control debe incluir una evaluación de la variación en el número de adultos de *A. aegypti*.

Se deben usar las nuevas trampas de adultos para determinar las densidades mínimas (umbrales) de *A. aegypti* que indican que se debe prevenir la transmisión de arbovirus. Dichos umbrales deben usarse como guía para las labores de control de *A. aegypti* y la prevención de epidemias.

La elección del tipo de trampa de adultos de *A. aegypti* utilizada debe basarse en un análisis de costos y de su efectividad o precisión. En general, las trampas BG y de hembras grávidas son preferibles a las ovitrampas, ya que proporcionan datos más directos sobre el número relativo de hembras en la población de mosquitos.

### Agradecimientos

A los evaluadores anónimos y a los revisores editoriales de *Biomédica* por sus sugerencias y aportes al manuscrito.

### Financiación

*Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en el desarrollo y la publicación de este trabajo.

## Referencias

1. **Scott TW, Morrison AC.** Vector dynamics and transmission of dengue virus: Implications for dengue surveillance and prevention strategies. En: Rothman AL, editor. *Current topics in microbiology and immunology*. Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 115-28.
2. **Scott T, Morrison A.** Longitudinal field studies will guide a paradigm shift in dengue prevention. En: Atkinson P, editor. *Vector biology, ecology and control*: London: Springer; 2010. p. 139-61.
3. **Manrique-Saide P, Che-Mendoza A, Rizzo N, Arana B, Pilger D, Lenhart A, et al.** Operational guide for assessing the productivity of *Aedes aegypti* breeding sites. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 2011.
4. **Focks D.** A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 2003.
5. **Barrera R, Amador M, Díaz A, Smith J, Muñoz-Jordán JL, Rosario Y.** Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Med Vet Entomol.* 2008;22:62-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00720.x>
6. **Arana-Guardia R, Baak-Baak CM, Lorono-Pino MA, Machain-Williams C, Beaty BJ, Eisen L, et al.** Stormwater drains and catch basins as sources for production of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Acta Trop.* 2014;134: 33-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.01.011>
7. **González R, Gamboa R, Perafán O, Suárez MF, Montoya J.** Experience of an entomological analysis of the breeding sites of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in Cali, Colombia. *Rev Colomb Entomol.* 2007;33:148-56.
8. **Gustave J, Fouque F, Cassadou S, Leon L, Anicet G, Ramdini C, et al.** Increasing role of roof gutters as *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) breeding sites in Guadeloupe (French West Indies) and consequences on dengue transmission and vector control. *J Trop Med.* 2012;2012:249524. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/249524>
9. **Kay BH, Ryan PA, Russell BM, Holt JS, Lyons SA, Foley PN.** The importance of subterranean mosquito habitat to arbovirus vector control strategies in north Queensland Australia. *J Med Entomol.* 2000;37:846-53. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-37.6.846>
10. **Pilger D, Lenhart A, Manrique-Saide P, Siqueira JB, da Rocha WT, Kroeger A.** Is routine dengue vector surveillance in central Brazil able to accurately monitor the *Aedes aegypti* population? Results from a pupal productivity survey. *Trop Med Int Health.* 2011;16:1143-50. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02818.x>
11. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1995. p. 109.
12. **Connor ME, Monroe WM.** *Stegomyia* indices and their value in yellow fever control. *Am J Trop Med Hyg.* 1923;3:9-19.
13. **Soper FL.** *Aedes aegypti* and yellow fever. *Bull World Health Organ.* 1967;36:521-7.



14. **Pontes RJ, Freeman J, Oliveira-Lima JW, Hodgson JC, Spielman A.** Vector densities that potentiate dengue outbreaks in a Brazilian city. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:378-83.
15. **Bowman LR, Runge-Ranzinger S, McCall PJ.** Assessing the relationship between vector indices and dengue transmission: A systematic review of the evidence. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8;8:e2848. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002848>
16. **Focks DA, Brenner RJ, Hayes J, Daniels E.** Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:11-8.
17. **Bangs MJ, Focks DA.** Abridged pupa identification key to the common container-breeding mosquitoes in urban southeast Asia. *J Am Mosq Control Assoc.* 2006;22:565-72. [http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X\(2006\)22\[565:APIKTT\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X(2006)22[565:APIKTT]2.0.CO;2)
18. **Barrera R, Amador M, Clark GG.** Sample-size requirements for developing strategies, based on the pupal/demographic survey, for the targeted control of dengue. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100(Suppl.1):S33-43.
19. **Reuben R, Das PK, Samuel D, Brooks GD.** Estimation of daily emergence of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Sonapat, India. *J Med Entomol.* 1978;14:705-14. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/14.6.705>
20. **Barrera R.** Simplified pupal surveys of *Aedes aegypti* (L.) for entomologic surveillance and dengue control. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:100-7.
21. **Barrera R.** Dinámica del dengue y *Aedes aegypti* in Puerto Rico. *Biomédica.* 2010;21:179-95.
22. **Focks DA, Chadee DD.** Pupal survey: An epidemiologically significant surveillance method for *Aedes aegypti*: An example using data from Trinidad. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;56:159-67.
23. **Barrera R, Amador M, Clark GG.** Use of the pupal survey technique for measuring *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) productivity in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:290-302.
24. **Williams CR, Johnson PH, Ball TS, Ritchie SA.** Productivity and population density estimates of the dengue vector mosquito *Aedes aegypti* (*Stegomyia aegypti*) in Australia. *Med Vet Entomol.* 2013;27:313-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2012.01051.x>
25. **Wai KT, Arunachalam N, Tana S, Espino F, Kittayapong P, Abeyewickreme W, et al.** Estimating dengue vector abundance in the wet and dry season: Implications for targeted vector control in urban and peri-urban Asia. *Pathog Glob Health.* 2012;106:436-45. <http://dx.doi.org/10.1179/2047773212Y.0000000063>
26. **Guerra CA, Reiner RC Jr, Perkins TA, Lindsay SW, Midega JT, Brady OJ, et al.** A global assembly of adult female mosquito mark-release-recapture data to inform the control of mosquito-borne pathogens. *Parasit Vectors.* 2014;7:276. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-7-276>
27. **Ritchie SA, Montgomery BL, Hoffmann AA.** Novel estimates of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) population size and adult survival based on *Wolbachia* releases. *J Med Entomol.* 2013;50:624-31. <http://dx.doi.org/10.1603/ME12201>
28. **Clark GG, Seda H, Gubler DJ.** Use of the "CDC backpack aspirator" for surveillance of *Aedes aegypti* in San Juan, Puerto Rico. *J Am Mosq Control Assoc.* 1994;10:119-24.
29. **Hapairai LK, Cheong Sang MA, Bossin HC.** Comparison of the Centers for Disease Control and Prevention-backpack and insectazooka aspirators for sampling *Aedes polynesiensis* in French Polynesia. *J Am Mosq Control Assoc.* 2014;30:126-9. <http://dx.doi.org/10.2987/13-6362.1>
30. **Vázquez-Prokopec GM, Galvin WA, Kelly R, Kitron U.** A new, cost-effective, battery-powered aspirator for adult mosquito collections. *J Med Entomol.* 2009;46:1256-9. <http://dx.doi.org/10.1603/033.046.0602>
31. **Fay RW, Eliason DA.** A preferred oviposition site as a surveillance method for *Aedes aegypti*. *Mosquito News.* 1966;26:531-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2003.00455.x>
32. **Reiter P, Amador MA, Colon N.** Enhancement of the CDC ovitrap with hay infusions for daily monitoring of *Aedes aegypti* populations. *J Am Mosq Control Assoc.* 1991;7:52-5.
33. **Regis LN, Acioli RV, Silveira JC Jr, de Melo-Santos MA, da Cunha MC, Souza F, et al.** Characterization of the spatial and temporal dynamics of the dengue vector population established in urban areas of Fernando de Noronha, a Brazilian oceanic island. *Acta Trop.* 2014;137:80-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.04.010>
34. **Regis L, Souza WV, Furtado AF, Fonseca CD, Silveira JC Jr, Ribeiro PJ Jr, et al.** An entomological surveillance system based on open spatial information for participative dengue control. *An Acad Bras Cienc.* 2009;81:655-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652009000400004>
35. **Mogi M, Choochote W, Khamboonruang C, Suwanpanit P.** Applicability of presence - absence and sequential sampling for ovitrap surveillance of *Aedes* (Diptera: Culicidae) in Chiang-Mai, northern Thailand. *J Med Entomol.* 1990;27:509-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/27.4.509>
36. **Hernández-Ávila J, Rodríguez M-H, Sánchez-Castañeda V, Román-Pérez S, Rodríguez M-H, Santos-Luna R, et al.** Nation-wide, web-based, geographic information system for the integrated surveillance and control of dengue fever in México. *PLoS ONE.* 2013;8:e70231. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070231>
37. **Barrera R, Amador M, MacKay AJ.** Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1378. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001378>
38. **Wu HH, Wang CY, Teng HJ, Lin C, Lu LC, Jian SW, et al.** A dengue vector surveillance by human population-stratified ovitrap survey for *Aedes* (Diptera: Culicidae) adult and egg collections in high dengue-risk areas of Taiwan. *J Med Entomol.* 2013;50:261-9. <http://dx.doi.org/10.1603/ME11263>
39. **Lee HL.** Sequential sampling: Its application in ovitrap surveillance of *Aedes* (Diptera: Culicidae) in Selangor, Malaysia. *Trop Biomedicine.* 1992;9:29-34.
40. **Casas-Martínez M, Orozco-Bonilla A, Muñoz-Reyes M, Ulloa-García A, Bond JG, Valle-Mora J, et al.** A new tent trap for monitoring the daily activity of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *J Vector Ecol.* 2013;38:277-88. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1948-7134.2013.12041.x>

41. **Fay RW, Prince WH.** A modified visual trap for *Aedes aegypti*. Mosquito News. 1970;30:20-3. [http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X\(2006\)22\[641:LAFAOS\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X(2006)22[641:LAFAOS]2.0.CO;2)
42. **Wilton DP, Kloter KO.** Preliminary evaluation of a black cylinder suction trap for *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 1985;22:113-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/22.1.113>
43. **Krockel U, Rose A, Eiras AE, Geier M.** New tools for surveillance of adult yellow fever mosquitoes: Comparison of trap catches with human landing rates in an urban environment. J Am Mosq Control Assoc. 2006;22:229-38. [http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X\(2006\)22\[229:NTFSOA\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.2987/8756-971X(2006)22[229:NTFSOA]2.0.CO;2)
44. **Ball TS, Ritchie SR.** Sampling biases of the BG-sentinel trap with respect to physiology, age, and body size of adult *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2010;47:649-56. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/47.4.649>
45. **Barrera R, Bingham AM, Hassan HK, Amador M, Mackay AJ, Unnasch TR.** Vertebrate hosts of *Aedes aegypti* and *Aedes mediiovittatus* (Diptera: Culicidae) in rural Puerto Rico. J Med Entomol. 2012;49:917-21. <http://dx.doi.org/10.1603/ME12046>
46. **Degener CM, Ázara TM, Roque RA, Codeço CT, Nobre AA, Ohly JJ, et al.** Temporal abundance of *Aedes aegypti* in Manaus, Brazil, measured by two trap types for adult mosquitoes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:1030-40. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140234>
47. **Barrera R, Mackay AJ, Amador M.** An improved trap to capture adult container-inhabiting mosquitoes. J Am Mosq Control Assoc. 2013;29:358-68. <http://dx.doi.org/10.2987/13-6343.1>
48. **Williams CR, Long SA, Webb CE, Bitzhenner M, Geier M, Russell RC, et al.** *Aedes aegypti* population sampling using BG-Sentinel traps in North Queensland Australia: Statistical considerations for trap deployment and sampling strategy. J Med Entomol. 2007;44:345-50. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/44.2.345>
49. **Ordóñez-González JG, Mercado-Hernández R, Flores-Suárez AE, Fernández-Salas I.** The use of sticky ovitraps to estimate dispersal of *Aedes aegypti* in northeastern México. J Am Mosq Control Assoc. 2001;17:93-7.
50. **Ritchie SA, Long S, Smith G, Pyke A, Knox TB.** Entomological investigations in a focus of dengue transmission in Cairns, Queensland, Australia, by using the sticky ovitraps. J Med Entomol. 2004;41:1-4. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-41.1.1>
51. **Favaro EA, Dibo MR, Mondini A, Ferreira AC, Barbosa AAC, Eiras AE, et al.** Physiological state of *Aedes (Stegomyia) aegypti* mosquitoes captured with MosquiTRAPs (TM) in Mirassol, Sao Paulo, Brazil. J Vector Ecol. 2006;31:285-91.
52. **Facchinelli L, Valerio L, Pombi M, Reiter P, Costantini C, Della Torre A.** Development of a novel sticky trap for container-breeding mosquitoes and evaluation of its sampling properties to monitor urban populations of *Aedes albopictus*. Med Vet Entomol. 2007;21:183-95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2007.00680.x>
53. **Gomes AD, Da Silva NN, Bernal RTI, Leandro AD, De Camargo NJ, Da Silva AM, et al.** Specificity of the adultrap for capturing females of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40:216-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822007000200014>
54. **Mackay A, Amador M, Barrera R.** An improved autocidal gravid ovitrap for the control and surveillance of *Aedes aegypti*. Parasit Vectors. 2013;6:225. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-6-225>
55. **Resende MC, Azara TM, Costa IO, Heringer LC, Andrade MR, Acebal JL, et al.** Field optimization of MosquiTRAP sampling for monitoring *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera: Culicidae). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107:294-302. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000300002>
56. **Eiras AE, Buhagiar TS, Ritchie SA.** Development of the gravid *Aedes* trap for the capture of adult female container-exploiting mosquitoes (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2014;51:200-9. <http://dx.doi.org/10.1603/ME13104>
57. **Barrera R, Amador M, Acevedo V, Caban B, Félix G, Mackay A.** Use of the CDC Autocidal Gravid Ovitrap to control and prevent outbreaks of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2014;51:145-54. <http://dx.doi.org/10.1603/ME13096>
58. **Eiras AE, Resende MC.** Preliminary evaluation of the 'Dengue-MI' technology for *Aedes aegypti* monitoring and control. Cad Saúde Pública. 2009;25(Suppl.1):S45-58. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300005>
59. **Bangs MJ, Pudiantari R, Gionar YR.** Persistence of dengue virus RNA in dried *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) exposed to natural tropical conditions. J Med Entomol. 2007;44:163-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/41.5.163>
60. **Bangs MJ, Tan R, Listiyanningsih E, Kay BH, Porter KR.** Detection of dengue viral RNA in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) exposed to sticky lures using reverse-transcriptase polymerase chain reaction. J Med Entomol. 2001;38:720-4. <http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585-38.5.720>
61. **Mavale M, Sudeep A, Gokhale M, Hundekar S, Parashar D, Ghodke Y, et al.** Persistence of viral RNA in chikungunya virus-infected *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) mosquitoes after prolonged storage at 28 degrees C. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:178-80. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0236>
62. **Pepin KM, Marques-Toledo C, Scherer L, Morais MM, Ellis B, Eiras AE, et al.** Cost-effectiveness of novel system of mosquito surveillance and control, Brazil. Emerg Infect Dis. 2013;19:542-50. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.120117>
63. **Burke RL, Barrera R, Kluchinsky T, Lewis M, Claborn DM.** Examination of a miniaturized funnel trap for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larval sampling. J Med Entomol. 2010;47:1231-4. <http://dx.doi.org/10.1603/ME10112>
64. **Mackay AJ, Amador M, Díaz A, Smith J, Barrera R.** Dynamics of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in septic tanks. J Am Mosq Control Assoc. 2009;25:409-16. <http://dx.doi.org/10.2987/09-5888.1>

## REVISIÓN DE TEMA

# Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico

## Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología

Jorge Sánchez<sup>1,2,3</sup>, Ricardo Cardona<sup>1</sup>, Luis Caraballo<sup>2,3</sup>, Carlos Serrano<sup>4,5</sup>, Ruth Ramírez<sup>1</sup>, Susana Díez<sup>1</sup>, Elizabeth García<sup>6,7</sup>, Ana María Segura<sup>8</sup>, Alfonso Cepeda<sup>8</sup>, María Minotas<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- <sup>2</sup> Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena, Colombia
- <sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- <sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia
- <sup>5</sup> Unidad de Alergología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
- <sup>6</sup> Sección de Alergología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>7</sup> Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>8</sup> Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Barranquilla, Colombia

Las alergias constituyen un conjunto de enfermedades de gran prevalencia. Cuando los procesos alérgicos no se controlan, pueden poner en peligro la salud e, incluso, la vida de los pacientes y, además, su efecto económico y social es considerable.

El objetivo de esta revisión es presentar un consenso práctico de la información científica disponible sobre el empleo de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas con la colaboración de varios institutos y universidades de Colombia, por solicitud de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

La revisión incluyó aspectos prácticos presentados desde el punto de vista de médicos generales, alergólogos, inmunólogos, internistas y pediatras con experiencia en el campo de las alergias. Con base en la evidencia científica actual a nivel nacional e internacional, se describió de forma detallada en qué consiste la inmunoterapia, sus indicaciones, contraindicaciones y sus beneficios para la salud, así como en el ámbito socioeconómico. Se concluyó que la inmunoterapia es efectiva y segura, y que, además, puede reducir sustancialmente el costo del tratamiento global de los pacientes alérgicos.

**Palabras clave:** alérgenos, consenso, asma, anafilaxia, dermatitis, conjuntivitis, himenópteros, inmunoterapia, rinitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3183>

### **Allergen immunotherapy: Mechanisms of action, and therapeutic and socioeconomic impact** **Consensus of the Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología**

Allergies comprise a set of highly prevalent diseases. When allergic processes are not controlled, they can endanger patients' health and lives, and have an important economic and social impact.

The aim of this paper is to present a practical consensus of the scientific evidence on the use of immunotherapy in allergic diseases. A collaborative review made by various institutes and universities in Colombia was carried out upon request of the *Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología*, led by general practitioners, allergists, immunologists, internists and paediatricians with experience in the field of allergies.

As a result, based on current national and international scientific evidence, we describe in detail what immunotherapy is about, its indications, contraindications and its economic and health benefits. Conclusions show immunotherapy as a clinically effective and safe treatment, which can substantially reduce the cost of the overall treatment of allergic patients.

**Key words:** Allergens, consensus, asthma, anaphylaxis, dermatitis, conjunctivitis, Hymenoptera, immunotherapy, rhinitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3183>

#### **Contribución de los autores:**

Jorge Sánchez, Ricardo Cardona y Luis Caraballo: idea central.

Todos los autores participaron por igual en la redacción del manuscrito y la aprobaron la versión final.

En cumplimiento de su función de divulgar los conceptos relevantes de la alergología e inmunología clínica, la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología presenta en este documento un consenso sobre el empleo de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas, explicando en qué consiste, cuáles son sus indicaciones y contraindicaciones, así como sus beneficios para la salud y su impacto socioeconómico. Este consenso es un acercamiento práctico a la información científica disponible sobre la utilidad de la inmunoterapia y la posibilidad de adoptarla como parte de las políticas de salud para el manejo de las alergias.

Las alergias constituyen un conjunto de enfermedades de gran prevalencia que afectan las vías respiratorias superiores e inferiores (rinitis y asma), la piel (dermatitis atópica), el sistema gastrointestinal (alergia a alimentos) o a varios sistemas simultáneamente, a veces de manera grave e, incluso, poniendo en peligro la vida de los pacientes, como en el caso del asma grave y la anafilaxia por la picadura de himenópteros. Las alergias tienen un alto costo para la salud de los pacientes, además de un efecto económico y social significativo para sus familias y para el sistema de salud (1).

En general, el manejo de las alergias incluye medidas de evitación (separación de la fuente causante de los síntomas), manejo de los síntomas (tratamiento farmacológico) e inmunoterapia. De estos tres procesos, solo la inmunoterapia tiene un efecto benéfico que perdura después de su suspensión y permite una reducción significativa del proceso inflamatorio, en ocasiones, incluso total (2). Además, por su efecto preventivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha denominado como “la vacuna contra las alergias” y la considera la piedra angular del tratamiento de las enfermedades alérgicas (3).

### **Inmunoterapia: en qué consiste**

Las alergias implican una reacción exagerada del sistema inmunológico ante un estímulo ambiental que comúnmente es inocuo para quienes no las padecen. Los estímulos provienen de proteínas

que reciben el nombre de ‘alérgenos’ y pueden inducir una reacción alérgica en las personas genéticamente predispuestas. Esta reacción exagerada se traduce en un conjunto de síntomas cuyo rango va desde manifestaciones leves hasta aquellas fatales (4). La inmunoterapia consiste en la administración controlada de los alérgenos que producen los síntomas en el paciente, con el fin de suprimir la reacción alérgica progresivamente. Este proceso induce cambios inmunológicos que serán descritos más adelante (5,6).

Cuando una persona sufre una enfermedad alérgica, es necesario determinar las causas que producen los síntomas y hacer los cambios ambientales necesarios para evitarlos o reducir su efecto. Entre las causas más frecuentes de las alergias están los ácaros, tan comunes en países tropicales como Colombia (7,8), así como varias especies de animales (perro, gato, caballo, entre otros), y el polen proveniente de plantas y árboles (ciprés, fresno, etc.) (9). Las medidas encaminadas a reducir la cantidad de polvo en el aire (no barrer sino trapear, forrar colchones con cubiertas antialérgicas, entre otras) pueden reducir la concentración de las proteínas alérgicas, pero estas medidas no suelen ser suficientes para controlar completamente los síntomas (10,11).

Los pacientes en quienes se ha determinado la causa de los síntomas son tratados con alérgenos a base de extractos estandarizados, es decir, con inmunoterapia. Su administración es gradual hasta alcanzar la dosis máxima en un ambiente controlado y bajo supervisión médica especializada para evitar reacciones indeseadas. Se ha observado que la administración continua de dosis altas de los alérgenos por vía subcutánea o sublingual incrementa la tolerancia de los pacientes a la exposición cotidiana, lo que mejora sustancialmente su calidad de vida y permite reducir el tratamiento farmacológico, así como la mortalidad y la morbilidad (12,13).

La inmunoterapia dura entre tres y cinco años, y logra el control de los síntomas hasta 15 años después de finalizado el tratamiento (14,15). Las vías de administración más comunes son las inyecciones subcutáneas (usualmente aplicadas una vez al mes cuando se alcanza la dosis de mantenimiento) y la vía sublingual (de 2 a 6 gotas diarias). La elección de la frecuencia y la vía de administración dependen de la enfermedad y de las preferencias del paciente y el médico alergólogo tratante (16).

---

#### Correspondencia:

Jorge Sánchez, Carrera 42 N° 7A sur-92, apartamento 1710, bloque 3, Urbanización Balsos de Oviedo, Medellín, Colombia  
Teléfono: (300) 393 4000  
jotams@yaho.com, jorgem.sanchez@udea.edu.co

Recibido: 03/01/16; aceptado: 11/04/16



### **Mecanismos de acción**

Aunque la inmunoterapia se viene utilizando desde hace más de 100 años, solo recientemente se han empezado a conocer los mecanismos inmunológicos de su eficacia. A continuación se describen estos mecanismos en función de su efecto en el tiempo.

#### **Efectos a corto plazo**

Tras pocas horas de administrarla, la primera dosis de inmunoterapia produce el descenso de las células que expresan el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (FcεRI). Uno de los mecanismos que se han descrito para explicar este fenómeno es el aumento de la expresión de los receptores de la histamina de tipo 2 (H2), los cuales son supresores de la activación de los basófilos (17). Sin embargo, también se ha visto que, tras la administración de las primeras dosis de inmunoterapia, se produce un aumento de mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos, aunque generalmente por debajo del umbral de la reacción clínica. Esta liberación de mediadores reduce progresivamente el número de gránulos citoplásmicos, lo cual aumenta el umbral de activación de los mastocitos y los basófilos (18).

#### **Efectos a mediano plazo**

La inducción de un "estado de tolerancia" en los linfocitos T periféricos representa un paso fundamental en la inmunoterapia y se caracteriza principalmente por la generación de linfocitos T reguladores (Treg) específicos para el alérgeno implicado, la cual es inducida por citocinas como el factor transformador del crecimiento beta (TGFβ) y la interleucina (IL) 10, producidas en gran proporción por las propias células Treg.

Las células productoras de IL-10, tales como las células dendríticas y los linfocitos B, junto con las células Treg, acentúan los efectos supresores de esta citosina tal como se ha descrito en diferentes experimentos. La IL-10 suprime los linfocitos T al bloquear mediante desfosforilación las moléculas CD2, CD28 y el coestimulador inducible de señales coestimuladoras (ICOS o CD278), los cuales generan una rápida señal de transducción en cascada (19). La IL-10 también ejerce su efecto inhibitorio en los monocitos activados y en los macrófagos, suprime otras moléculas coestimuladoras y regula a la baja las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 (MHC II), y de esta forma, su capacidad de presentación antigénica (20).

Por otro lado, el TGFβ es esencial para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, pues induce la conversión de las células T vírgenes CD4+ y CD25+ a células Treg, mediante la producción de la proteína con dominio de cabeza de tenedor 3 (*forkhead box 3*, FOXP3). La señalización iniciada por el TGFβ se requiere para la expansión *in vivo* de dichas células, así como para el mantenimiento de su capacidad inmunosupresora (21,22).

#### **Efectos a largo plazo**

Se puede decir que la tolerancia periférica de los linfocitos T se desarrolla rápidamente durante la inmunoterapia. En cuanto a la IgE específica, la inmunoterapia produce un aumento inicial, seguido de la reducción gradual y progresiva de sus niveles, fenómeno que no guarda relación directa con la mejoría de los síntomas. Además, los individuos alérgicos pueden presentar una producción alta o baja de IgG1, IgG4 e IgA. La inmunoterapia induce un aumento en la producción de IgG4 específica, la cual intercepta el alérgeno antes de que entre en contacto con la IgE específica unida a las células efectoras (mastocitos y basófilos), previniendo así su activación. No obstante, la relación entre la eficacia de la inmunoterapia y la inducción de subgrupos de IgG específica sigue siendo un aspecto controversial, pues en unos trabajos se ha registrado correlación, pero no así en otros (23).

La inmunoterapia modula de forma eficiente los umbrales para la activación de los mastocitos y los basófilos y reduce la liberación de histamina mediada por IgE, en parte por acción de las células Treg (24). A largo plazo, la inmunoterapia se asocia no solamente con una reducción de la reacción inmediata frente a la provocación con alérgenos, sino también de la reacción tardía en la mucosa respiratoria (nasal o bronquial) y en la piel (25).

Recientemente, se ha demostrado que la alergina-1, la cual contiene un inmunorreceptor inhibitorio denominado ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*), que se expresa preferencialmente en los mastocitos, suprime la degranulación de los mastocitos mediada por IgE (26). En otro trabajo se observó cómo las células Treg inhibían directamente la degranulación de los mastocitos dependiente de su receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) por medio del contacto entre células, lo cual involucraba la interacción entre la proteína OX40 y su ligando en las células Treg y los mastocitos, respectivamente (27).

Por último, se ha descrito un nuevo fenotipo de células B reguladoras inducidas durante la inmunoterapia, las cuales tendrían un efecto supresor sobre las células T efectoras mediante la producción del isotipo IgG4 específico (28).

En resumen, el control de la reacción inmunitaria inducida por alérgenos se logra por medio de:

- 1) la supresión de las células presentadoras de antígeno que llevan a la generación de células T efectoras;
- 2) la supresión de las células Th1 y Th2;
- 3) la supresión de la IgE específica y la inducción de la IgG4 específica;
- 4) la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos,
- 5) la interacción con células tisulares y la remodelación bronquial.

### **Indicaciones**

Teóricamente, la inmunoterapia podría aplicarse en todos los pacientes con una enfermedad mediada por IgE en quienes se haya identificado el alérgeno causal. A continuación se presentan las enfermedades con mayor evidencia sobre los beneficios de la inmunoterapia.

#### **Asma alérgica**

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y la edad adulta, y afecta, en promedio, al 10 % de la población mundial (12 % en Colombia) (8). La enfermedad se asocia con el ausentismo laboral y escolar, el déficit de atención y la muerte por exacerbaciones no controladas (29). Además, el costo económico de las hospitalizaciones, la atención de urgencias, los medicamentos y otros procesos secundarios, es muy alto (30). Se estima que alrededor de 60 a 80 % de los pacientes asmáticos son sensibles a una o varias fuentes de alérgenos. El control de los síntomas con los medicamentos disponibles no se logra del todo en muchos casos (31), lo cual desemboca en mayores costos directos e indirectos de la enfermedad asociados a las visitas a urgencias y las hospitalizaciones, el aumento de las dosis de los fármacos y el ausentismo laboral o escolar (8). Algunos estudios en Colombia muestran que la tasa de mortalidad por asma es de alrededor de 1,5 % (29), similar a la de otros países de Latinoamérica (32).

El objetivo de la inmunoterapia en el asma es reducir los síntomas y la medicación, así como preservar la función pulmonar y evitar la remodelación

bronquial, lo cual puede lograrse iniciando la inmunoterapia de forma temprana, ya que, una vez ocurre dicha remodelación, su impacto, al igual que el de cualquier otro tratamiento, es limitado.

En varias revisiones registradas en Cochrane, se ha evaluado la eficacia de la inmunoterapia en sujetos con asma. Entre 1995 y 2010, Abramson, *et al.*, publicaron tres metaanálisis que incluían cerca de 20 estudios controlados que evaluaban la eficacia de la inmunoterapia. En el primero de ellos, los autores concluyeron que era efectiva para el tratamiento del asma alérgica y que la incidencia de los efectos secundarios era baja. Dicho resultado fue sustentado en dos metaanálisis posteriores con 20 estudios adicionales (2,33), en los cuales se observó que las reacciones adversas graves ocurrían con mayor frecuencia en aquellos pacientes con asma no controlada, por lo que concluían que, al momento de la inmunoterapia, se debía evaluar este aspecto (midiendo el volumen espiratorio máximo (>80), y la frecuencia de exacerbaciones en la última semana, entre otros) y no debía suspenderse el tratamiento farmacológico hasta alcanzar la estabilidad suficiente para reducir los medicamentos de forma segura.

*Indicación.* Se recomienda en pacientes sensibilizados con asma persistente. La meta es el control de los síntomas en el paciente mediante el tratamiento farmacológico para evitar reacciones graves.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente administrar la inmunoterapia, aunque se debe evitar en los pacientes con asma grave no controlada.

#### **Rinitis y conjuntivitis alérgicas**

La rinitis alérgica es una de las condiciones crónicas más comunes en el mundo (12). Según el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, Colombia ocupa el quinto lugar en el mundo en cuanto prevalencia de los síntomas de rinitis y conjuntivitis alérgicas en adolescentes, y el octavo en niños. Esta condición puede deteriorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, ya que afecta la calidad del sueño, la función cognitiva, la productividad en el trabajo, el rendimiento escolar y el bienestar psicosocial (13,34,35).

Actualmente, la mayoría de los pacientes recibe tratamiento contra los síntomas con antihistamínicos y esteroides tópicos (17,22,36-39), lo cual usualmente logra controlarlos, pero al no atacar la causa del problema, los síntomas suelen reaparecer

inmediatamente después de su suspensión (40). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inmunoterapia específica para el alérgeno en cuestión cuando la rinitis alérgica es persistente y no se ha controlado completamente con el tratamiento indicado, o cuando los medicamentos han sido rechazados por el paciente o han producido efectos secundarios (22,41-43). Sin embargo, en varios consensos las características de los candidatos a recibir inmunoterapia son más amplias y ello permitiría prescribirla a todos los pacientes con síntomas dependientes de IgE (40).

Las metas de la inmunoterapia en la rinitis son reducir los síntomas y las necesidades de medicación, lo cual a veces se consigue de forma total (35,44). Se ha observado que cuanto más graves sean los síntomas del paciente, mayor es el efecto clínico de este tratamiento (45,46), y que, además, tiene un efecto preventivo a largo plazo, que se prolonga hasta 15 años después de su suspensión y evita el desarrollo del asma (40).

En varios estudios se ha demostrado que, en la rinitis, la inmunoterapia es útil independientemente de la vía de administración. La vía que se seleccione depende de distintos factores, como la disponibilidad de las vacunas, la localización geográfica, el costo, y las características y preferencias del paciente (17). Varney, *et al.*, seleccionaron 28 pacientes con rinitis alérgica moderada a grave, sensibilizados a ácaros y sin mejoría con los medicamentos antialérgicos. Los pacientes se dividieron en dos grupos: uno recibió inmunoterapia y el otro placebo. Después de un año, en el grupo que había recibido inmunoterapia se había producido una reducción de 58 % de sus síntomas y de 20 % en la medicación, así como una disminución de la sensibilización a los ácaros, en tanto que, en el grupo que había recibido placebo, los síntomas mejoraron en 32 %, pero no hubo reducción en el uso de medicación ni cambio en las pruebas cutáneas (47).

En varias revisiones de Cochrane se ha evaluado la eficacia de la inmunoterapia en sujetos con rinitis alérgica (con asma o conjuntivitis o sin ellas), sensibilizados a diferentes fuentes alérgicas (polen, ambrosía, árboles, ácaros y gatos) y se ha encontrado una reducción significativa de los síntomas en comparación con los pacientes que habían recibido placebo. En ninguno de los ensayos se informaron reacciones adversas fatales (36,48). Con respecto a los efectos secundarios, entre 40 y 75 % de los pacientes puede presentar reacciones

locales leves y transitorias en el sitio de la inyección o en la mucosa oral, las cuales rara vez requieren la reducción o interrupción del tratamiento (49).

**Indicación.** Se recomienda en pacientes sensibilizados con rinitis o conjuntivitis alérgica persistente que no se han podido controlar con los medicamentos, o porque los pacientes no han aceptado tomarlos.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente la administración de la inmunoterapia. En pacientes con síntomas intermitentes, depende de la gravedad de su condición y del efecto en su calidad de vida.

### **Alergia a himenópteros**

La inmunoterapia es el tratamiento más efectivo frente a las reacciones sistémicas a las picaduras de los himenópteros (abejas, avispas, hormigas), ya que disminuye la morbilidad y la mortalidad, y mejora la calidad de vida en pacientes con alto riesgo de picaduras (50). El tratamiento previene las reacciones sistémicas en 75 a 95 % de los casos cuando se ha alcanzado la dosis de sostenimiento recomendada, en comparación con los pacientes de control no tratados con inmunoterapia, en quienes el riesgo de nuevas reacciones a las picaduras de himenópteros es de 40 a 60 % (51). Además, el efecto protector permanece hasta siete años después de finalizado el tratamiento (52).

Las siguientes son las indicaciones para la inmunoterapia en pacientes con hipersensibilidad a los himenópteros;

- Reacción alérgica sistémica y evidencia de anticuerpos específicos del tipo de IgE contra el veneno.
- Adultos con reacción local extensa a himenópteros y con alto riesgo de nueva exposición.
- Pacientes con diagnóstico de alteraciones de los mastocitos, como mastocitosis sistémica, síndrome de activación del mastocito o síndrome de activación clonal de mastocitos, y niveles de triptasa sérica mayores de 11,4 µg/ml.

La inmunoterapia no se recomienda en pacientes con pequeñas reacciones locales, adultos con reacción local extensa sin riesgo de nueva exposición ni afectación de su calidad de vida, o personas sin evidencia de anticuerpos IgE específicos contra el veneno de himenópteros.

La inmunoterapia con himenópteros se ha asociado con potenciales efectos secundarios. Son comunes las reacciones locales (en el punto

de aplicación), aproximadamente, en 50 % de los pacientes. Entre 2 y 20 % de los pacientes que reciben inmunoterapia tienen una reacción sistémica, aunque la mayoría de estas reacciones no requieren cuidados especiales y, por lo general, el paciente es dado de alta el mismo día (52). En un estudio realizado por Stoevesandt con 818 individuos (53), aproximadamente el 3 % tuvo reacción sistémica; de este porcentaje, solamente cinco pacientes presentaron los grados 2 a 4 durante la fase de inducción de la inmunoterapia. Sin embargo, los beneficios que la inmunoterapia con himenópteros ofrece a los pacientes con antecedentes de reacción sistémica superan los riesgos que su administración pueda tener.

**Indicación.** Se recomienda en pacientes con mediación de IgE demostrada, con reacción sistémica a himenópteros, o con reacciones locales extensas y alto riesgo de nuevas exposiciones.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente la administración de la inmunoterapia, siempre a cargo de personal entrenado y capacitado en el manejo de reacciones sistémicas.

### **Dermatitis atópica**

La dermatitis atópica es una enfermedad que afecta al 5 % de la población infantil y a uno de cada 100 adultos. Debido a que puede afectar gravemente la piel, en ocasiones de manera irreversible, es la enfermedad alérgica que más se asocia con trastornos psicológicos, como la poca autoestima, la depresión y la ideación suicida (54,55). Se ha observado, además, que los niños menores de dos años con dermatitis atópica tienen un riesgo seis a ocho veces mayor de desarrollar asma y otras alergias.

La inmunoterapia ha demostrado ser una alternativa terapéutica útil en esta enfermedad, ya que disminuye la necesidad de medicamentos tópicos y sistémicos que, aunque necesarios, se asocian frecuentemente con efectos secundarios cuando su uso es permanente (56).

En las últimas dos décadas, se han llevado a cabo varios estudios aleatorios controlados en los cuales se ha demostrado que un porcentaje importante de los pacientes con dermatitis atópica se puede beneficiar con esta terapia, aunque su impacto varía de acuerdo con la gravedad de la enfermedad (57-61). En un estudio en Medellín, Colombia, se observó que los pacientes con dermatitis moderada según la puntuación en el

*Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), tuvieron una mayor y más significativa reducción de los síntomas en comparación con el grupo placebo, así como un aumento significativo de la IgG4 (62) y una disminución en la capacidad de activación de los basófilos (25), lo que indicaría una disminución sostenida de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en otros estudios no se ha observado mejoría en ninguno de los grupos de participantes, lo que señala la necesidad de hacer más investigaciones, con el fin de caracterizar mejor a los pacientes que se pueden beneficiar de la inmunoterapia.

En varias publicaciones se ha reportado que algunos pacientes pueden presentar exacerbación de los síntomas cutáneos con esta terapia; no obstante, cuando la administración se hace de forma controlada, especialmente con extractos modificados, el riesgo de reacciones sistémicas se reduce considerablemente, como se observó en un estudio retrospectivo, también en Medellín, en el cual ninguno de los 114 pacientes con dermatitis, a los cuales se les aplicaron más de 1.000 inyecciones, presentó una reacción sistémica ni tuvo que abandonar la terapia debido a la exacerbación de los síntomas durante el tratamiento (63).

**Indicación.** Se recomienda en pacientes sensibilizados con dermatitis persistente, especialmente moderada o grave, en quienes haya una clara relación con la exacerbación por alérgenos en el ambiente.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda la administración de la inmunoterapia con restricciones, ya que se requieren más estudios para establecer cuáles son los pacientes que más se benefician con este tratamiento y por cuánto tiempo.

### **Vías de administración**

La inmunoterapia puede aplicarse por diversas vías: en parches epidérmicos, mediante aplicación directa en los ganglios linfáticos, y en la mucosa conjuntival y nasal, entre otras. Sin embargo, actualmente se cuenta con mayor evidencia científica sobre la eficacia de la aplicación por las vías subcutánea y sublingual.

### **Inmunoterapia subcutánea**

La inmunoterapia subcutánea viene empleándose desde hace más de 100 años (64) y, actualmente, es la más utilizada a nivel mundial. Existen múltiples estudios que sustentan su eficacia, como los citados en las diferentes secciones de esta revisión



en referencia a las enfermedades estudiadas; se comentaron, igualmente, los riesgos inherentes a su aplicación (2,56,65).

Entre los requisitos mínimos para su aplicación, debe tenerse en cuenta la supervisión estrecha a cargo de personal entrenado y la disponibilidad de equipos de reanimación en caso de que se presente una reacción sistémica grave (66). Los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante no menos de 30 minutos en el centro médico. En cuanto a la edad, no existe un límite de edad máxima o mínima para su aplicación; sin embargo, no se aconseja su uso en menores de cinco años, excepto en casos especiales según el criterio médico.

Se estima que 6 a 12 meses son suficientes para evaluar si la terapia ha sido clínicamente útil para el paciente (16). En caso de no observarse una mejoría durante ese periodo, deberán explorarse las posibles causas, por ejemplo, nuevas sensibilizaciones o dosis insuficientes de alérgeno, y sopesar la suspensión o continuación de la inmunoterapia.

La duración total del tratamiento es de tres a cinco años, dependiendo de la reacción clínica del paciente. El tratamiento es prolongado debido a que se requiere de tiempo para generar una reacción inmunológica de memoria que puede perdurar hasta 15 años después de finalizado el tratamiento (15,67).

Los esquemas de aplicación de la inmunoterapia se dividen en la fase de inicio, la cual puede durar días o semanas, y en la de mantenimiento que, por lo general, implica una aplicación mensual durante tres a cinco años (68).

### ***Inmunoterapia sublingual***

La expresión "inmunoterapia sublingual" debería ser reemplazada por "inmunoterapia oral", pues, aunque inicialmente su presentación venía solamente en gotas de administración sublingual, actualmente también viene en atomizador y en tabletas (69). A pesar de que la inmunoterapia sublingual surgió al mismo tiempo que la inmunoterapia subcutánea, solo recientemente ha aumentado su popularidad (5-7). Con base en ocho metaanálisis que incluían estudios clínicos doble ciego y ensayos aleatorios controlados con placebo, la OMS declaró que la inmunoterapia sublingual puede considerarse una alternativa viable frente a la vía subcutánea en adultos (3). Aunque la comunidad científica europea ha aceptado y practica la inmunoterapia sublingual

(70), es importante destacar que la *Federal Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos no la recomienda, pues allí los ensayos clínicos aún están en desarrollo.

Dado que con esta forma de administración los efectos secundarios son menos frecuentes, el paciente tiene la ventaja de poder aplicarse el tratamiento en casa, después de haber sido debidamente entrenado por su médico alergólogo, y atendiendo las indicaciones sobre la conducta que se debe seguir en caso de algún efecto adverso (70). El alérgeno debe aplicarse de forma continua varios días de la semana.

Aunque hay necesidad de más estudios bien diseñados, doble ciego, que comparen directamente la administración de la inmunoterapia subcutánea con la sublingual, la mayoría de ellos parece indicar que la vía subcutánea tiene una mayor tasa de eficacia y que la mejoría clínica suele ser más rápida. Por otra parte, la administración sublingual reduce la frecuencia de efectos secundarios y puede hacerse en casa, lo cual disminuye, también, los desplazamientos del paciente a los centros de salud (71-73).

En el momento de escoger una vía de administración, es importante tener en cuenta las posibilidades de cumplimiento del tratamiento, aspecto en el que cuenta la preferencia del médico tratante, pero también, la del paciente y sus familiares en caso de ser menor de edad. En un estudio en Colombia, se observó que, independientemente de la vía de administración, el porcentaje del cumplimiento del tratamiento fue de cerca de 50 % cuando los pacientes escogían la vía de administración una vez se les explicaba en qué consistía, en comparación con quienes simplemente aceptaban la elección con base en el criterio del médico (74).

### **Costo-efectividad de la inmunoterapia**

Según la Organización Mundial de la Salud, las alergias son un grupo de enfermedades crónicas de alto impacto en el mundo, dada su frecuencia, el alto costo de su tratamiento y el impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares (75). Por ello, representan un problema de salud pública que exige determinar las formas de tratamiento que resulten más costo-efectivas para los pacientes y los sistemas de salud. Como ya se señaló, en la mayoría de los casos el control total de los síntomas, especialmente del asma, no se logra con los medicamentos disponibles (31), lo cual implica

mayores costos directos e indirectos debidos a las visitas a urgencias y a las hospitalizaciones, así como al aumento de las dosis y al ausentismo laboral o escolar (8).

Ya se mencionó la información científica sobre la efectividad clínica de la inmunoterapia en el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Además, según varias evaluaciones económicas, la inmunoterapia específica contra el alérgeno reduce los costos del tratamiento de las alergias desde la perspectiva de la sociedad y del tercer pagador (76).

La revisión de diversos artículos publicados permite concluir que, en la mayoría de las evaluaciones económicas, se determinó que la inmunoterapia subcutánea o sublingual, especialmente en pacientes con rinitis o asma, es una medida más costo-efectiva que el tratamiento convencional con fármacos, lo cual es más evidente cuando esta relación se expresa como costo-efectividad con incrementos progresivos (77). No obstante, es importante resaltar que la heterogeneidad en la metodología de los estudios y las poblaciones estudiadas limitan la generalización de sus conclusiones. La mayoría de las revisiones sistemáticas en este campo coincide en que, si bien se encuentra un buen número de estudios, debido a sus deficiencias metodológicas solo unos pocos pueden incluirse en los metaanálisis (76). En una revisión sistemática del 2013 que hacía parte de una valoración tecnológica de la inmunoterapia para rinitis, Meadows, *et al.*, encontraron que, de las 107 evaluaciones económicas revisadas, solo 14 artículos y dos revisiones pudieron ser incluidas en el metaanálisis. Dichas publicaciones sirvieron, además, para definir variables en un modelo de Markov ajustado a las condiciones de Inglaterra. Los autores concluyeron que la inmunoterapia era más costo-efectiva que el tratamiento farmacológico convencional por sí solo (77).

La relación de costo-efectividad de la inmunoterapia depende de la duración del beneficio clínico al término del tratamiento y de los costos combinados de su uso y del tratamiento farmacológico. En el inicio de la inmunoterapia, sus costos son mayores porque se añaden mas no reemplazan los del tratamiento farmacológico convencional, pero el punto de equilibrio se consigue cuando se reduce el número de medicamentos utilizados y finaliza la inmunoterapia, lo cual varía, aunque generalmente se da a largo plazo. Esta es la razón por la cual los modelos económicos que evalúan la inmunoterapia

se proyectan en un horizonte temporal de más de tres años (78), aunque en algunos se ha llegado a proponer reducirlos, incluso, a tres meses (79).

Aunque los estudios coinciden en que la inmunoterapia es costo-efectiva desde cualquier perspectiva, la más importante es la de los pacientes, pues son ellos quienes asumen los costos indirectos de la enfermedad (ausentismo laboral o escolar), costos que según algunos estudios representarían la porción fundamental de los gastos.

### **Contraindicaciones**

No se han encontrado contraindicaciones absolutas para la inmunoterapia; sin embargo, debe considerarse la incapacidad de algunos pacientes para manifestar los síntomas de alarma, así como las enfermedades concomitantes. Es el caso de los pacientes con trastornos psiquiátricos o de los niños menores de tres años. Tampoco se ha establecido un límite máximo de edad para su aplicación, pero antes de iniciarla, deben tenerse en cuenta las enfermedades concomitantes, con el fin de hacerles seguimiento.

El embarazo no es una contraindicación para la inmunoterapia cuando el tratamiento ya está en curso, pero se recomienda no darle inicio para evitar el riesgo de reacciones sistémicas, las cuales son más frecuentes en la fase inicial de su administración.

### **Consideraciones particulares sobre la inmunoterapia en Colombia**

La frecuencia de enfermedades alérgicas en Colombia es alta (8,80); también, se han podido determinar las principales fuentes de alérgenos en diferentes ciudades del país (9,81). Además, se vienen adelantando trabajos de investigación sobre la inmunoterapia, entre ellos, estudios de seguridad y eficacia. Los estudios de eficacia han demostrado que la inmunoterapia puede ser útil para reducir la dosis de medicamento requerida para conseguir el control de los síntomas en pacientes con asma, rinitis, conjuntivitis y dermatitis, lo cual reduce el riesgo de efectos secundarios por el uso crónico de medicamentos (16,62,82). Asimismo, los estudios han demostrado un mejor control de los síntomas con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes (13) y un mayor grado de cumplimiento del tratamiento.

Por otra parte, en los estudios sobre la seguridad de la inmunoterapia, se ha observado que, si su aplicación está a cargo de personal debidamente

entrenado, la frecuencia de los efectos adversos es baja (reacciones por aplicación: 1,9 %) y en la mayoría de los casos consisten en reacciones locales (1,8 %). Las reacciones sistémicas son infrecuentes (0,1 %) y hasta el momento no se han reportado muertes por esta causa en el país (63), lo cual respondería al hecho de que solo el personal experto en centros especializados se encarga de su aplicación.

Al igual que en los estudios internacionales, estos resultados permiten considerar la inmunoterapia como un tratamiento clínicamente efectivo y seguro que puede reducir de forma sustancial el costo del tratamiento global de los pacientes alérgicos.

### Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

### Financiación

El presente estudio fue financiado por los autores. No se recibió aporte económico o de otro tipo de ninguna entidad pública o privada para su desarrollo.

### Referencias

1. **Sawicki GS, Vilk Y, Schatz M, Kleinman K, Abrams A, Madden J.** Uncontrolled asthma in a commercially insured population from 2002 to 2007: Trends, predictors, and costs. *J Asthma*. 2010;47:574-80. <http://dx.doi.org/10.3109/02770901003792841>
2. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
3. **Bousquet J, Lockey R, Malling HJ.** Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:558-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70271-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70271-4)
4. **Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al.** World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587-93.e1-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038>
5. **Jutel M, Akdis CA.** Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66:725-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x>
6. **Scadding G, Durham SR.** Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:191-209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2011.02.005>
7. **Fernández-Caldas E, Baena-Cagnani CE, López M, Patiño C, Neffen HE, Sánchez-Medina M, et al.** Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1993;3:245-9.
8. **Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al.** Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
9. **Sánchez J, Díez S, Cardona R.** Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Allerg Mex*. 2012;59:139-47.
10. **van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Spithoven J, de Jongste JC, Gerritsen J, et al.** Mite and pet allergen levels in homes of children born to allergic and nonallergic parents: The PIAMA study. *Environ Health Perspect*. 2002;110:A693-8.
11. **Caudri D, Wijga AH, Smit HA, Koppelman GH, Kerkhof M, Hoekstra MO, et al.** Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: Evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:652-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01193.x>
12. **Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA.** A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med*. 2014;12:71. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-71>
13. **Yepes-Núñez JJ, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R.** Impacto de la inmunoterapia subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomédica*. 2014;34:282-90. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1744>
14. **Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al.** Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.121317>
15. **Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al.** Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
16. **Sánchez J, Restrepo M, Díez S, Cardona R.** Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Allerg Asma Inmunol Pediatr*. 2012;21:77-85.
17. **Burks AW, Calderón MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al.** Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288-96.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049>
18. **Akdis CA, Akdis M.** Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:18-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.030>
19. **Taylor A, Akdis M, Joss A, Akkoç T, Wenig R, Colonna M, et al.** IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:76-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.004>
20. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
21. **Huber S, Schramm C, Lehr HA, Mann A, Schmitt S, Becker C, et al.** Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the *in vivo* expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4+CD25+ T cells. *J Immunol*. 2004;173:6526-31. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6526>



22. **Radulovic S, Wilson D, Calderón M, Durham S.** Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66:740-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x>
23. **Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M.** Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. 2008;63:1455-63. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01774.x>
24. **Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J.** Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:326-32.
25. **Sánchez J, Cardona R.** Effect of immunotherapy on basophil activation induced by allergens in patients with atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:168-77.
26. **Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Someya S, Fujiki A, Tada H, Sugiyama T, et al.** An immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Nat Immunol*. 2010;11:601-7. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1886>
27. **Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfredi V, Merluzzi S, Tripodo C, et al.** CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity*. 2008;29:771-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.08.018>
28. **Akdis M, Akdis CA.** Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:621-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1088>
29. **Vergara C, Caraballo L.** Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:55-60.
30. **Canonica GW, Passalacqua G.** Disease-modifying effect and economic implications of sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:44-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.037>
31. **Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al.** Asthma control in Latin America: The Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;17:191-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
32. **Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Sole D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al.** Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7:249-53.
33. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:969-74. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151.4.969>
34. **Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S.** The voice of the patients: Allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:1-9. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f>
35. **Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR.** Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:319-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.014>
36. **Radulovic S, Calderón MA, Wilson D, Durham S.** Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD002893. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002893>
37. **Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5Suppl.):S147-334.
38. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.** Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008\*. *Allergy*. 2008;63 (Suppl.86):8-160. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
39. **Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
40. **Ciprandi G, Incorvaia C, Dell'Albani I, Masieri S, Cavaliere C, Puccinelli P, et al.** Characteristics of candidates for allergen immunotherapy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4:e77-81. <http://dx.doi.org/10.2500/ar.2013.4.0061>
41. **Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.053>
42. **Calderón MA, Frankland AW, Demoly P.** Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: False beliefs. *BMC Med*. 2013;11:255. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-255>
43. **Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al.** Clinical Practice Guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1Suppl.):S1-43. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814561600>
44. **Feng S, Xu Y, Ma R, Sun Y, Luo X, Li H.** Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e86529. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086529>
45. **Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P.** Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy*. 2011;67:321-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02759.x>
46. **Durham SR, Birk AO, Andersen JS.** Days with severe symptoms: An additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. *Allergy*. 2010;66:120-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02434.x>
47. **Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ.** Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1076-82. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01735.x>
48. **Potter PC, Baker S, Fenimore B, Nurse B.** Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:327-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.12.015>
49. **Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P.** Sublingual allergen immunotherapy: Mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67:302-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x>



50. **Pesek RD, Lockey RF.** Treatment of *Hymenoptera* venom allergy: An update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:340-6. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000073>
51. **Ross RN, Nelson HS, Finegold I.** Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clin Ther.* 2000;22:351-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80039-9)
52. **Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al.** Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008838. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008838.pub2>
53. **Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A.** Risk stratification of systemic allergic reactions during *Hymenoptera* venom immunotherapy buildup phase. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:244-55. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12261>
54. **Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL.** Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:428-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041>
55. **Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A.** Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex.* 2014;61:178-211.
56. **Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH.** Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:110-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.044>
57. **Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al.** Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: A pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1277-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02783.x>
58. **Einarsson R, Dreborg S, Hammarström L, Löfkvist T, Smith CI, Svensson G.** Monitoring of mite *Dermatophagoides farinae* allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on immunotherapy. *Allergy.* 1992;47:76-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1992.tb05092.x>
59. **Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al.** Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: A multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006;61:202-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x>
60. **Glover MT, Atherton DJ.** A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 1992;22:440-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x>
61. **Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al.** Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:925-31.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.004>
62. **Sánchez-Caraballo JM, Cardona-Villa R.** Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: Randomized controlled trial. *ISRN Allergy.* 2012;2012:183983. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/183983>
63. **Cardona R, López E, Beltrán J, Sánchez J.** Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;42:90-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.005>
64. **Noon L, Cantab BC, Eng FR.** Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;177:1572-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)78276-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6)
65. **Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S.** Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD001936. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001936.pub2>
66. **Cox L, Calderón MA.** Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A review of treatment practices in the US and Europe. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2723-33. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.528647>
67. **Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G.** Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.030>
68. **Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al.** Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1Suppl.):S1-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>
69. **Canonica GW, Passalacqua G.** Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:437-48. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.129>
70. **Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.** Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3Suppl.):S25-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.019>
71. **Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G.** Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1097-107.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.012>
72. **Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C.** Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1361-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.013>
73. **Nelson HS.** Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: Which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:144-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.11.018>
74. **Sánchez J.** Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:436-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.011>

75. **World Health Organization.** About chronic respiratory diseases. Fecha de consulta: 1 de febrero 2015. Disponible en: [http://www.who.int/respiratory/about\\_topic/en/index.html](http://www.who.int/respiratory/about_topic/en/index.html)
76. **Simoens S.** The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: A review. *Allergy*. 2012;67:1087-105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02861.x>
77. **Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al.** A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-322. <http://dx.doi.org/10.3310/hta17270>
78. **Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al.** Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:316-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60498-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60498-X)
79. **Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z.** Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1084-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.662>
80. **Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizábal G, Córdoba H, et al.** Asthma and other allergic conditions in Colombia: A study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:568-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61265-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61265-3)
81. **Caraballo L, Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Martínez B.** Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:281-4.
82. **López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R.** Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev Alerg Mex*. 2013;60:11-6.

## NOTA TÉCNICA

# Cuantificación en tiempo real de un conjunto de muestras colombianas de relevancia histórica mediante la detección de un fragmento corto de la región hipervariable II del ADN mitocondrial

Luz Adriana Pérez<sup>1</sup>, Freddy Rodríguez<sup>1,2</sup>, Carl Henrik Langebaek<sup>1,2</sup>, Helena Groot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de ADN, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Antropología, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** A diferencia de otro tipo de investigaciones, el análisis de ADN antiguo (ADNa) requiere la implementación de condiciones metodológicas y de infraestructura especializadas que garanticen la autenticidad de los resultados. Uno de los criterios de autenticidad para este tipo de muestras es la cuantificación del material genético, en la cual es común el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, por su sensibilidad y especificidad. La implementación de estas metodologías y de las condiciones necesarias para el cumplimiento de los requisitos de autenticidad hace que este tipo de investigación sea dispendioso y costoso.

**Objetivo.** Generar una estrategia de cuantificación del ADN mitocondrial de muestras seriamente degradadas mediante un sistema sencillo y de fácil implementación.

**Materiales y métodos.** El sistema se basa en el uso de iniciadores que posibilitan la amplificación específica de fragmentos cortos del ADN mitocondrial. La posterior purificación de este fragmento permite generar una curva estándar con concentraciones acordes al estado de degradación de la muestra.

**Resultados.** Se detectó ADN antiguo proveniente de restos óseos y tejidos momificados de diferentes fechas. Además, el sistema permitió detectar la presencia de agentes inhibidores del ADN.

**Conclusión.** La implementación de la estrategia aquí planteada es sencilla, puede reducir los costos de la investigación y, además, permite la detección de ADNa en muestras muy degradadas, así como la discriminación entre las muestras que no poseen material genético y aquellas que presentan agentes inhibidores.

**Palabras clave:** ADN, ADN mitocondrial, reacción en cadena de la polimerasa.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3098>

## Real-time quantification to analyze historical Colombian samples detecting a short fragment of hypervariable region II of mitochondrial DNA

**Introduction:** Unlike other molecular biology studies, the analysis of ancient DNA (aDNA) requires special infrastructure and methodological conditions to guarantee the quality of the results. One of the main authenticity criteria is DNA quantification, where quantitative real-time PCR is often used given its sensitivity and specificity. Nevertheless, the implementation of these conditions and methodologies to fulfill authenticity criteria imply higher costs.

**Objective:** To develop a simple and less costly method for mitochondrial DNA quantification suitable for highly degraded samples.

**Materials and methods:** The proposed method is based on the use of mini-primers for the specific amplification of short fragments of mitochondrial DNA. The subsequent purification of these amplified fragments allows a standard curve to be constructed with concentrations in accordance to the state of degradation of the samples.

**Results:** The proposed method successfully detected DNA from ancient samples including bone remains and mummified tissue. DNA inhibitory substances were also detected.

**Conclusion:** The proposed method represents a simpler and cost-effective way to detect low amounts of aDNA, and a tool to differentiate DNA-free samples from samples with inhibitory substances.

**Key words:** DNA; DNA, mitochondrial; polymerase chain reaction.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3098>

### Contribución de los autores:

Luz Adriana Pérez: ensayos de laboratorio

Freddy Rodríguez: recolección de las muestras de museos y verificación de los resultados moleculares

Carl Henrik Langebaek: análisis antropológico e información arqueológica y antropológica

Helena Groot: supervisión de los ensayos de biología molecular y edición del manuscrito

El análisis de ADN antiguo (ADNa) es un área complementaria de otras disciplinas como la antropología y la arqueología, orientada a la reconstrucción y descripción de migraciones, de la estructura social y las costumbres funerarias de comunidades antiguas (1,2). Dicho tipo de análisis recurre a estrategias de la biología molecular, con el fin de recuperar material genético a partir de especímenes hallados en contextos arqueológicos o en museos (1,3).

A diferencia de otro tipo de muestras sometidas a análisis genéticos, las muestras antiguas, particularmente las recuperadas en contextos arqueológicos, han estado expuestas a agentes ambientales como el sol, los compuestos químicos del suelo y la humedad, entre otros, durante periodos prolongados, y esto genera daños en el ADN que dificultan su obtención y procesamiento para un posterior análisis (4,5). Además, como consecuencia de tales daños, este material genético es más propenso a la contaminación con ADN foráneo, particularmente ADN moderno, el cual puede provenir del personal encargado de la excavación o del laboratorio (5). Considerando estas dificultades, se ha planteado una serie de mínimos requisitos técnicos y de infraestructura a los laboratorios dedicados a este tipo de estudios, con el fin de garantizar que sus resultados provengan del análisis de los restos óseos antiguos y no sean producto de contaminación, es decir que sean auténticos (6).

Uno de los criterios de autenticidad más importantes en el desarrollo de proyectos con ADN antiguo es la cuantificación del número de copias de ADN, con lo cual se trata de relacionar el número de moléculas de ADN obtenidas con el estado de conservación de los restos humanos. En este sentido, lo usual es encontrar escasa cantidad de material genético en estas muestras muy degradadas, en tanto que hallar una gran cantidad de ADN podría suponer la presencia de moléculas contaminantes (7). La cuantificación de ADNa no solo permite inferir la autenticidad de las muestras, sino que aporta información relevante para la implementación o modificación de protocolos de extracción y amplificación acordes con la cantidad del material genético disponible (8).

#### Correspondencia:

Luz Adriana Pérez, Carrera 51A N° 127-75, apartamento 1201, interior 1, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (1) 339 4949, extensión 2790  
la.perez58@uniandes.edu.co

Recibido: 13/10/15; aceptado: 29/03/16

Considerando la necesidad de implementar sistemas de cuantificación idóneos para la detección de material genético antiguo, se planteó una estrategia que integra el uso de miniiniciadores (*miniprimers*) para la amplificación de fragmentos cortos específicos de ADN mitocondrial, y la detección de dichos fragmentos en tiempo real mediante la determinación de su interacción con una sustancia fluorogénica (9,10).

## Materiales y métodos

### Selección de la muestra

Para el análisis genético de estas muestras se contó con la autorización de intervención arqueológica emitida por el Instituto Colombiano de Antropología e Historia (ICANH) (N° 45 para Ubaté y N° 4194 para Tibanica). Las 25 muestras de hueso analizadas provenían de dos hallazgos arqueológicos de la región central de Colombia (sabana de Bogotá). El material óseo recuperado del sitio arqueológico Tibanica (Soacha), se ha asociado a las siguientes fechas determinadas por  $^{14}\text{C}$ :  $940 \pm 40$  d. C.,  $1.180 \pm 40$  d. C. y  $1.350 \pm 40$  d. C.. El material óseo de Ubaté se encontró en un sitio a cielo abierto habitado por cazadores recolectores, y se establecieron dos fechas determinadas por  $^{14}\text{C}$ :  $5.655 \pm 30$  AP y  $5.545 \pm 30$  AP. Asimismo, se procesó tejido muscular proveniente de tres momias pertenecientes a la colección del Museo del Oro de Bogotá (cuadro 1).

Con el fin de construir una curva estándar específica para la cuantificación del ADN mitocondrial, se incluyeron en el estudio un grupo de muestras recientes y una línea celular linfóide (9947A), material genético que se procesó en un espacio diferente al área de trabajo con los especímenes antiguos.

### Criterios de autenticidad

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios mínimos de autenticidad:

- presencia de controles de extracción y amplificación;
- áreas de trabajo separadas físicamente para los procesos previos y posteriores a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR);
- áreas y reactivos exclusivos para el trabajo con material antiguo;
- verificación de la repetibilidad y la replicación de los resultados en un laboratorio independiente, y
- la tipificación y el cotejo de las secuencias obtenidas con los perfiles de los investigadores (6,11).



**Cuadro 1.** Procedencia, edad, tipo de tejido y tamaño de las muestras procesadas.

Nombre de la excavación	Ubicación geográfica	Tamaño de la muestra	Datación por <sup>14</sup> C: años antes del presente (AP)	Tipo de tejido
Ubaté	Ubaté, Cundinamarca	6	5600	Fragmentos óseos
Tibanica	Soacha, Cundinamarca	19	600	Huesos largos y fragmentos de hueso
N/A*	Colección del Museo del Oro	3	N/A**	Músculo momificado

\* No se contó con la información sobre la ubicación y datación de los tejidos momificados recuperados de la colección del Museo del Oro.

Todas las posiciones polimorfas detectadas se compararon con los haplotipos de los investigadores encargados de la manipulación de las muestras, cuya verificación estuvo a cargo de grupos de investigación independientes o se hizo mediante la repetición de los ensayos a partir de, por lo menos, dos muestras diferentes del individuo.

### **Extracción del material genético**

De las muestras de hueso se tomaron 3 cm del tercio medio de la diáfisis o fragmentos óseos con un peso aproximado de 3 g, y 30 mg de tejido momificado. En el caso del material óseo, este se sometió a un proceso de limpieza mecánica para remover por completo el periostio y el endostio mediante desgaste, usando lijas de grano de 120. Después de la limpieza mecánica, la pieza ósea se sometió a un proceso adicional de limpieza con luz ultravioleta durante 15 minutos, seguido de lavados con dodecilsulfato sódico (SDS) al 10 %, hipoclorito de sodio libre de metales pesados, etanol y agua Mili-Q®. La pieza ósea se dejó secar y posteriormente se pulverizó con ayuda del programa automático de un equipo Freezer Mill 6750. El proceso de lavado y pulverización de los tejidos momificados fue igual al de las piezas óseas, pero la exposición a la luz ultravioleta se redujo a cinco minutos, de acuerdo con las modificaciones propuestas por el fabricante para el procesamiento de tejidos blandos (12).

Se tomaron alícuotas de 300 mg del material pulverizado para someterlas a un proceso de digestión con proteinasa K en presencia de agentes emulsificantes y decalcificantes, a una temperatura de 56 °C durante un lapso de tiempo superior a 12 horas. Para la obtención y la purificación del material genético, se consideraron dos estrategias de extracción: con fenol, cloroformo y alcohol isoamílico (25:24:1), según se describe en otro estudio (13), y mediante el uso de resinas de sílice en presencia de sales caotrópicas con el kit *QIAamp DNA Investigator Kit*® de la casa comercial QIAGEN, aunque modificando las etapas

previas a la interacción del ADN con la membrana para permitir la inclusión de 300 mg de tejido al protocolo descrito por los fabricantes (12).

El material genético reciente se obtuvo a partir de sangre de los investigadores involucrados en el proyecto y se preservó en tarjetas FTA® siguiendo el protocolo de extracción del fabricante (12).

### **Cuantificación del material genético y análisis de datos**

El material genético extraído a partir de las muestras antiguas y de las diluciones seriadas de la curva estándar se detectó mediante la amplificación de un fragmento específico de 123 pares de bases de la región hipervariable II, haciendo uso de iniciadores reportados por otros autores y del kit *Eva Green Dye*®, el cual usa tintes fluorescentes que interactúan con el ADN de doble cadena (9,10). Los resultados se registraron con el sistema de detección 7500 Real-Time PCR System®.

Las condiciones de termociclaje fueron las siguientes: 98 °C durante 30 segundos, 40 ciclos de 98 °C durante 5 segundos y 55,5 °C durante 30 segundos. Con el fin de evitar la detección de ADN no humano, que puede estar presente en este tipo de muestras, se usaron iniciadores específicos para la amplificación de un segmento de la región hipervariable II del ADN mitocondrial, el cual se verificó mediante una curva de fusión generada bajo las siguientes condiciones: 95 °C durante 15 segundos, 65 °C durante un minuto, 95 °C durante 15 segundos y 65 °C durante 15 segundos.

Se verificaron la veracidad de los resultados de los estándares y las muestras mediante el uso de réplicas en cada ensayo y su repetibilidad mediante múltiples réplicas independientes realizadas en diferentes días.

### **Diseño de la curva estándar**

El material genético amplificado de los controles con ADN reciente se corrió en un gel de agarosa al 2,5 %; se recuperó una banda de 126 pb, la cual

corresponde al fragmento de la región hipervariable II desde la posición 34 hasta la 159 del ADN mitocondrial. El ADN libre de dNTP e iniciadores se purificó de la matriz de agarosa mediante el estuche *GeneJet Gel Extraction Kit™* (Thermo Scientific) siguiendo las recomendaciones del fabricante (14).

Este ADN de control purificado se cuantificó mediante espectrofotometría (Nanodrop 1000™, Thermo Scientific) y se lo consideró como el ADN de control para la generación de la curva estándar. A partir de una concentración inicial de 16,6 ng/μl, se generaron diluciones seriadas manualmente con un factor de 1:2 para generar siete puntos en la curva estándar, tal como se ha descrito otros estudios (15). Sin embargo, los ensayos iniciales de esta estrategia de cuantificación indicaron que las muestras procesadas presentaban concentraciones de ADN por debajo de los puntos generados en esta primera curva estándar; por esta razón, fue necesario incluir ocho puntos adicionales partiendo de una concentración de 0,8 ng/μl con un factor de dilución de 1:10. Se rechazaron las curvas estándar con coeficiente de correlación menor de 0,95 y los puntos que se desviaban significativamente de la línea de tendencia.

## Resultados

### Cuantificación del material genético mitocondrial

Con la metodología propuesta se obtuvo una curva estándar con 15 puntos que abarcan concentraciones desde 16 hasta  $8 \times 10^{-9}$  ng/μl (siete copias por μl), con una correlación superior al 95 % (figura 1) y una eficiencia de reacción de 1,5. Debido a que las diluciones seriadas se hicieron manualmente, la curva que se presenta carece de cierta linealidad, sin embargo, el coeficiente de correlación lineal obtenido se ajusta a los estándares sugeridos por otros autores (16,17).

### Cuantificación de muestras óseas antiguas

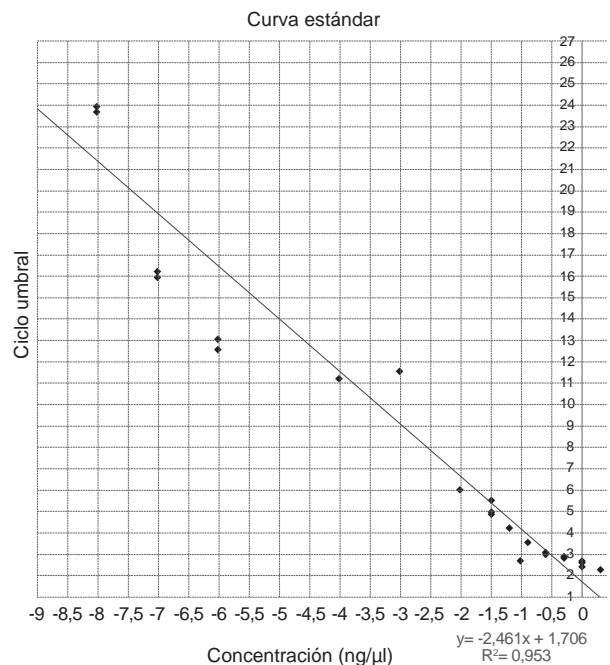
De las dos estrategias de extracción consideradas, solo fue posible detectar material genético a partir de muestras biológicas procesadas con la estrategia de resinas de sílice, sistema de extracción cuya idoneidad ha sido reportada por otros autores (18-20). Con este sistema de extracción y la estrategia de cuantificación propuesta, se logró detectar señales replicables para la mayoría de las muestras con valores de desviación menores de tres ciclos. Estos valores, conjuntamente con las estimaciones obtenidas en la curva estándar, indicaron que las muestras contaban con una

concentración promedio de  $8,6 \times 10^{-14}$  ng/μl; las muestras con concentraciones inferiores no pudieron replicarse (cuadros 2 y 3).

Se determinó la especificidad de la amplificación mediante la determinación de temperaturas de fusión. Las curvas que muestran una temperatura de fusión del fragmento igual a 83,3 °C corresponden a fragmentos con valores de fusión específicos para el segmento de 126 pb amplificado en este ensayo. Además, se detectaron fragmentos con temperaturas de fusión de 68,3 °C, los cuales corresponden a dímeros de iniciadores. Estos artefactos han sido detectados en reacciones previas de PCR, en las que se verificó el producto con geles de agarosa y se evidenció la preferencia por su amplificación en los casos en los que la muestra antigua se caracterizaba por una baja concentración de ADN (figura 2).

### Detección de inhibidores

Para la detección de inhibidores en la muestra se agregó 1 μl de una de las muestras con detección o amplificación negativa a la reacción de cuantificación de la línea celular 9947A. Este ensayo se hizo en muestras con resultado negativo, en tres de las cuales se logró detectar el efecto de sustancias que reducen la capacidad de amplificar correctamente el control positivo (figura 3).



**Figura 1.** Curva estándar de ADN mitocondrial desde 16-8 x  $10^{-9}$  ng/μl

**Cuadro 2.** Promedios del ciclo umbral y concentración de ADN detectada en las muestras antiguas

Datación por <sup>14</sup> C (AP)	Nombre de la muestra	Cuantificación por PCR en tiempo real		
		Ciclo umbral promedio (Ct)	Desviación estándar del (Ct)	Concentración de ADN (ng/μl)
Reciente 600	9947 <sup>a</sup> (control positivo)	18,85	0,39	0,05
	M813	36,01	1,32	9,07 x 10 <sup>-14</sup>
	M841	35,59	3,14	1,53 x 10 <sup>-14</sup>
	M1054	36,96	0,42	2,93 x 10 <sup>-14</sup>
	M1067	34,76	0,99	2,46 x 10 <sup>-13</sup>
	M2845	36,85	0,41	3,19 x 10 <sup>-14</sup>
	M2848	37,21	1,86	3,98 x 10 <sup>-14</sup>
	M3228	35,56	2,71	1,2 x 10 <sup>-14</sup>
	M3259	39,11	1,16	5,16 x 10 <sup>-15</sup>
	M3264	35,31	0,08	1,24 x 10 <sup>-13</sup>
	M3296	36,88	1,86	7,68 x 10 <sup>-14</sup>
No disponible 5600	D00001	34,06	0,39	3,93 x 10 <sup>-13</sup>
	Ub03	37,37	0,64	2,1 x 10 <sup>-14</sup>
	Ub05	37,15	2,00	4,56 x 10 <sup>-14</sup>
	UbC1R1	35,87	0,01	7,47 x 10 <sup>-14</sup>
Concentración promedio de ADN antiguo (ng/μl)				8,6 x 10 <sup>-14</sup>

Ct: *threshold cycle*

**Cuadro 3.** Ciclo umbral y concentración de ADN detectada en las muestras antiguas con menos de 8,6 x 10<sup>-14</sup> ng/μl (sin resultados replicables)

Datación <sup>14</sup> C (AP)	Nombre de la muestra	Cuantificación por PCR en tiempo real	
		Ciclo umbral (Ct)	Concentración (ng/μl)
600	M117	37,22	8,23 x 10 <sup>-16</sup>
	M1189	37,98	4,02 x 10 <sup>-16</sup>
	M2834	37,03	9,77 x 10 <sup>-16</sup>
	M3111	37,08	9,34 x 10 <sup>-16</sup>
	M3267	37,74	5,06 x 10 <sup>-16</sup>
5.600	Ub04	39,82	7,23 x 10 <sup>-17</sup>

Ct: *threshold cycle*

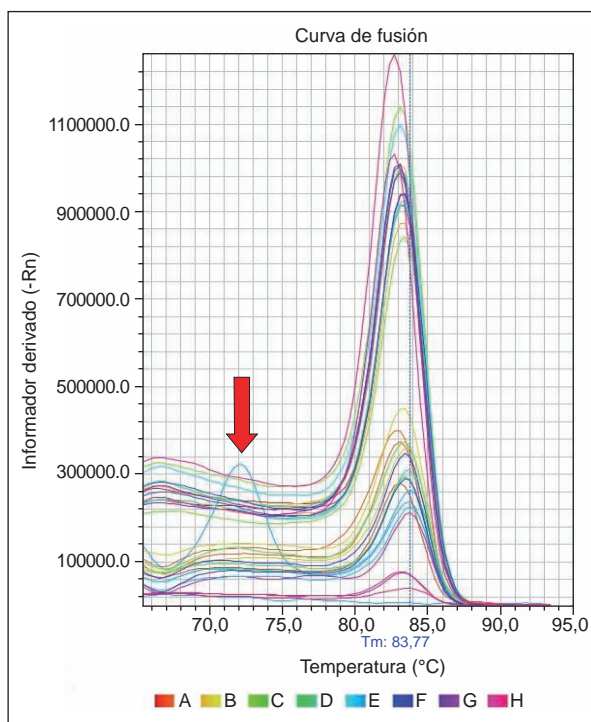
La muestra 3190 no presentó ningún efecto sobre el control positivo, por lo que se consideró que no presentaba agentes inhibidores, y no se amplificó debido a la ausencia de ADN o a su muy baja concentración (figura 4).

En las muestras que presentaron evidencia de sustancias inhibitoras se detectó una reducción de la amplificación de 97 %, aproximadamente (figura 5).

En ninguno de los ensayos con muestras antiguas o controles negativos se evidenciaron señales que sugirieran la contaminación de alguna de ellas o de los reactivos con ADN reciente.

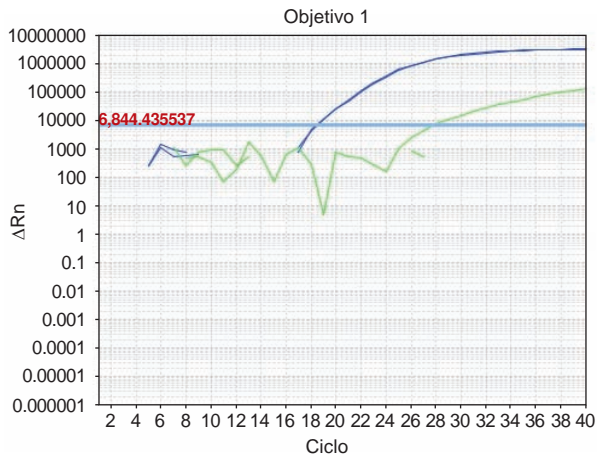
**Discusión**

Una de las principales fuentes de información en los análisis de poblaciones antiguas es el ADN

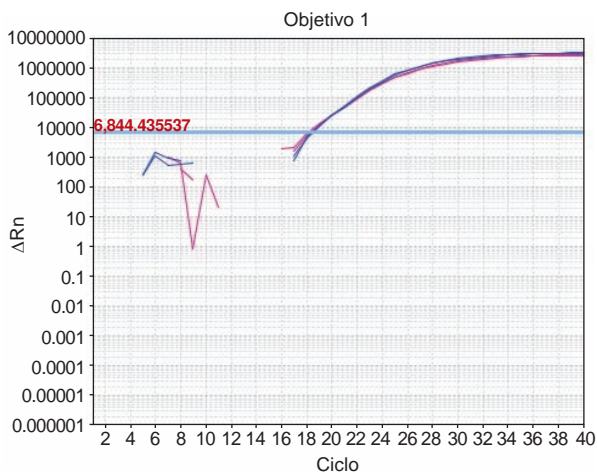


**Figura 2.** Curva de fusión de muestras biológicas antiguas. La flecha roja indica la presencia de una doble curva correspondiente a una muestra con baja concentración de ADN, en la cual predominó la detección de dímeros de iniciadores.

mitocondrial, lo cual se debe, en gran medida, a la gran cantidad de copias de este genoma, que pueden llegar a cientos y miles en una célula humana (21), y a la alta tasa de mutaciones, lo

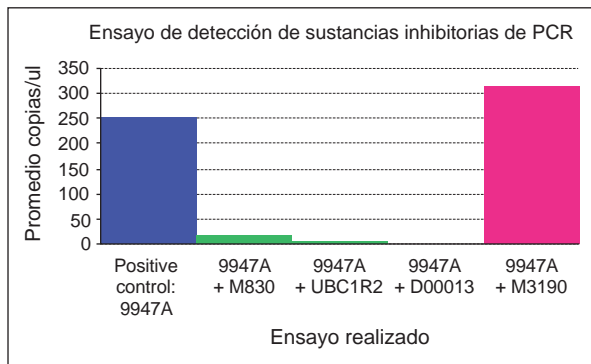


**Figura 3.** Gráfico de amplificación del control 9947A en ausencia o presencia de la muestra con sospecha de tener sustancias inhibitoras. Línea azul: señal de amplificación del control. Línea verde: señal del control en presencia de D00013. En rojo se resalta el valor de la señal de fluorescencia normalizada con la cual se estableció el ciclo umbral.



**Figura 4.** Gráfico de amplificación del control 9947A en ausencia o presencia de muestra con sospecha de tener sustancias inhibitoras. Línea azul: señal de amplificación del control. Línea púrpura: señal del control en presencia de M3190. En rojo se resalta el valor de la señal de fluorescencia normalizada con la cual se estableció el ciclo umbral.

cual otorga gran diversidad a esta molécula (22). Pese a estas ventajas, la manipulación del genoma mitocondrial en muestras óseas antiguas también tiene un inconveniente evidente por su propensión a la contaminación con ADN reciente foráneo o con material ambiental. Aunque la cuantificación del material genético obtenido a partir de muestras biológicas antiguas no permite determinar qué moléculas corresponden a contaminantes, sí logra establecer un número inicial de copias y detectar



**Figura 5.** Ensayo de detección de sustancias inhibitoras. Promedio de concentración de copias por microlitro de ADN para la línea celular 9947A en ausencia o presencia de muestras con sospecha de contener sustancias inhibitoras. Los ensayos que evidenciaron la presencia de sustancias inhibitoras en las muestras se presentan en barras verdes, incluido el ensayo 9947A+D00013, en el cual se inhibió casi totalmente la amplificación del control. Por otra parte, se presenta el resultado del ensayo 9947A+M3190, en el cual no se evidenció el efecto inhibitorio. En las cuatro muestras negativas restantes se obtuvieron resultados similares al que se evidencia en la barra 9947A+M3190.

agentes inhibidores. Esto, a su vez, permite plantear estrategias de extracción que maximicen la cantidad de ADN que se puede obtener, así como el uso de agentes potenciadores de la PCR (23).

Las técnicas asociadas a la detección espectrofotométrica y al uso de geles de agarosa son relativamente económicas y de ejecución sencilla, sin embargo, sus limitaciones para detectar material genético escaso o agentes contaminantes que interfieren con la interpretación de los resultados son evidentes; en este sentido, las técnicas asociadas a la PCR son mucho más sensibles y específicas (24,25).

Pese a la gran cantidad de opciones comerciales disponibles para la cuantificación de material genético, no existe un producto que satisfaga la necesidad de determinar la concentración del ADN mitocondrial presente en la muestra, como tampoco existe una alícuota comercial de ADN mitocondrial extraído, que sirva como referente para plantear una estrategia de cuantificación específica.

En vista de esto, otros autores han propuesto una estrategia que involucra la amplificación específica de un fragmento de ADN mitocondrial seguida de su purificación y posterior cuantificación por espectrofotometría, con el fin de generar una curva estándar específica para cuantificar el ADN mitocondrial (15). Pese a ello, las técnicas que



dependen de la detección de sondas marcadas con flúor requieren de una inversión adicional, lo cual eleva los costos de la investigación. Además, los sistemas propuestos por otros autores dependen de la amplificación de fragmentos mayores de 200 pb, los cuales no logran ser detectados en muestras seriamente degradadas (26,27).

En el presente trabajo se consideró el uso de curvas estándar a partir de muestras amplificadas y posteriormente purificadas; sin embargo, se incorporó el uso de amplicones más cortos que favorecen la detección de ADN a partir de muestras muy degradadas, y se logró un sistema de detección más económico y asequible como lo es la metodología basada en la detección de ADN de doble cadena mediante el uso de tintes fluorescentes.

La validez de los resultados obtenidos se estimó verificando su replicación, tal como lo recomiendan otros autores para la detección de ADN de muestras muy degradadas (16,17). Se ha reportado, asimismo, que el caso de las muestras en las que no se obtuvieron resultados replicables coincide con el de aquellas en las que se reportan menos de 100 copias por  $\mu\text{l}$  (28), como en este estudio. La baja concentración de dichas muestras también afectó su eficiencia en las etapas posteriores de amplificación y secuenciación; sin embargo, la autenticidad de este ADN pudo verificarse mediante el cotejo de los haplotipos mitocondriales obtenidos de las muestras con los perfiles de los investigadores, así como mediante la verificación de las secuencias de ADN mitocondrial en ensayos independientes hechos por el mismo laboratorio y por otros grupos de investigación (29).

Además de los beneficios de sensibilidad y especificidad de esta estrategia, el sistema permitió la detección de agentes inhibidores, los cuales también representan un reto al momento de procesar este tipo de muestras, lo cual representa un gran beneficio metodológico, pues permite implementar estrategias de amplificación diferenciales acordes con la dificultad particular que presente la muestra.

### Agradecimientos

A la Universidad de los Andes, especialmente a la Rectoría, al Laboratorio de Genética Humana de la Facultad de Ciencias y al Grupo de Arqueología de la Facultad de Ciencias Sociales, por su apoyo incondicional en el desarrollo del proyecto, así como en su financiación y la adecuación

de un espacio especialmente diseñado para el trabajo con este tipo de muestras. Al Banco de ADN de la Universidad del País Vasco (Vizcaya, España), por su colaboración en los ensayos de repetibilidad de los resultados de secuenciación, y a María Antonieta Corcione, por la información antropológica aportada.

### Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaramos que no se presentó ningún tipo de conflicto de intereses que pudiera afectar los resultados del presente trabajo.

### Financiación

Este trabajo fue financiado en su totalidad por el Fondo de Investigaciones de la Facultad de Ciencias, con apoyo de la Vicerrectoría de Investigaciones y el Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de los Andes.

### Referencias

1. **Hagelberg E, Hofreiter M, Keyser C.** Ancient DNA: The first three decades. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370:20130371. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0371>.
2. **Kaestle FA, Horsburgh A.** Ancient DNA in anthropology: Methods, applications, and ethics. *Yearb Phys Anthr.* 2002;130:92-130.
3. **Willerslev E, Cooper A.** Ancient DNA. *Proc Biol Sci.* 2005;272:3-16. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2004.2813>
4. **Holliday R, Grigg GW.** DNA methylation and mutation. *Mutat Res.* 1993;285:61-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0027-5107\(93\)90052-H](http://dx.doi.org/10.1016/0027-5107(93)90052-H)
5. **Höss M, Jaruga P, Zastawny TH, Dizdaroglu M, Pääbo S.** DNA damage and DNA sequence retrieval from ancient tissues. *Nucleic Acids Res.* 1996;24:1304-7. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/24.7.1304>
6. **Gilbert MTP, Bandelt HJ, Hofreiter M, Barnes I.** Assessing ancient DNA studies. *Trends Ecol Evol.* 2005;20:541-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2005.07.005>
7. **Cooper A, Poinar H.** Ancient DNA, do it right or not at all. *Science.* 2000;289:1139. <http://dx.doi.org/10.1126/science.289.5482.1139b>
8. **Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Pääbo S.** Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell.* 1997;90:19-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80310-4)
9. **Gabriel MN, Huffine EF, Ryan JH, Holland M, Parsons T.** Improved MtDNA sequence analysis of forensic remains using a "mini-primer set" amplification strategy. *J Forensic Sci.* 2001;46:247-53.
10. **Bio-Rad Laboratories.** SsoFast™ EvaGreen® Supermix 200. Hercules, CA, USA: Bio-Rad Laboratories; 2014.
11. **Butler J.** Forensic DNA typing. Biology, technology, and genetics of STR markers. Second edition. Burlington, MA: Academic Press; 2005.

12. **QIAGEN**. QIAamp® DNA Investigator. Sample and Assay Technologies. Valencia, CA: QIAGEN; 2010.
13. **Loreille OM, Diegoli TM, Irwin JA, Coble MD, Parsons TJ**. High efficiency DNA extraction from bone by total demineralization. *Forensic Sci Int Genet*. 2007;1:191-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2007.02.006>
14. **Thermo Fisher Scientific Inc**. GeneJET Gel Extraction Kit. Waltham, MA, USA: Thermo Fisher Scientific Inc; 2012.
15. **Alonso A, Albarrán C, Martín P, García P, García O, De la Rúa C, et al**. Multiplex – PCR of short amplicons for mtDNA sequencing from ancient DNA. *Int Congr Ser*. 2003;1239:585-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5131\(02\)00401-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5131(02)00401-6)
16. **Kavlick MF, Lawrence HS, Merritt RT, Fisher C, Isenberg A, Robertson JM, et al**. Quantification of human mitochondrial DNA using synthesized DNA standards. *J Forensic Sci*. 2011;56:1457-63. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1556-4029.2011.01871.x>
17. **Sprouse ML, Phillips NR, Kavlick MF, Roby RK**. Internal validation of human mitochondrial DNA quantification using real-time PCR. *J Forensic Sci*. 2014;59:1049-56. <http://dx.doi.org/10.1111/1556-4029.12477>
18. **Young H, Jin M, Young N, Eun J, Ick W, Shin K**. Simple and highly effective DNA extraction methods from old skeletal remains using silica columns. *Forensic Sci Int Genet*; 2010;4:275-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2009.10.014>
19. **Yang DY, Eng B, Waye JS, Dudar JC, Saunders SR**. Technical note: Improved DNA extraction from ancient bones using silica-based spin columns. *Am J Phys Anthropol*. 1998;105:539-43. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199804\)105:4<539::AID-AJPA10>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199804)105:4<539::AID-AJPA10>3.0.CO;2-1)
20. **Anderung C, Persson P, Bouwman A**. Fishing for ancient DNA. *Forensic Sci Int Genet*. 2008;2:104-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2007.09.004>
21. **Robin ED, Wong R**. Mitochondrial DNA molecules and virtual number of mitochondria per cell in mammalian cells. *J Cell Physiol*. 1988;136:507-13. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.1041360316>
22. **Stoneking M**. Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1029-32. <http://dx.doi.org/10.1086/303092>
23. **Keyser-Tracqui C, Ludes B**. Methods for the study of ancient DNA. *Methods Mol Biol*. 2005;297:253-64.
24. **Lee SB, Mccord B, Buel E**. Advances in forensic DNA quantification. *Electrophoresis*. 2014;35:3044-52. <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201400187>
25. **Nielsen K, Smidt H, Hedman J, Parson W, Morling N, Niedersta H**. Comparison of five DNA quantification methods. 2008;2:226-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2008.02.008>
26. **Lamers R, Hayter S, Matheson CD**. Postmortem miscoding lesions in sequence analysis of human ancient mitochondrial DNA. *J Mol Evol*. 2009;68:40-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00239-008-9184-3>
27. **Gotherstrom A, Collins MJ, Angerbjorn A, Liden K**. Bone preservation and DNA amplification. *Archeometry*. 2002;44:395-404. <http://dx.doi.org/10.1111/1475-4754.00072>
28. **Handt O, Krings M, Ward RH, Pääbo S**. The retrieval of ancient human DNA sequences. *Am J Hum Genet*. 1996;59:368-76.
29. **Pérez LA, Groot H, Langebaek CH**. Aportes genéticos para el entendimiento de la organización social de la comunidad muisca Tibanica (Soacha, Cundinamarca) (tesis). Bogotá: Universidad de los Andes; 2016.

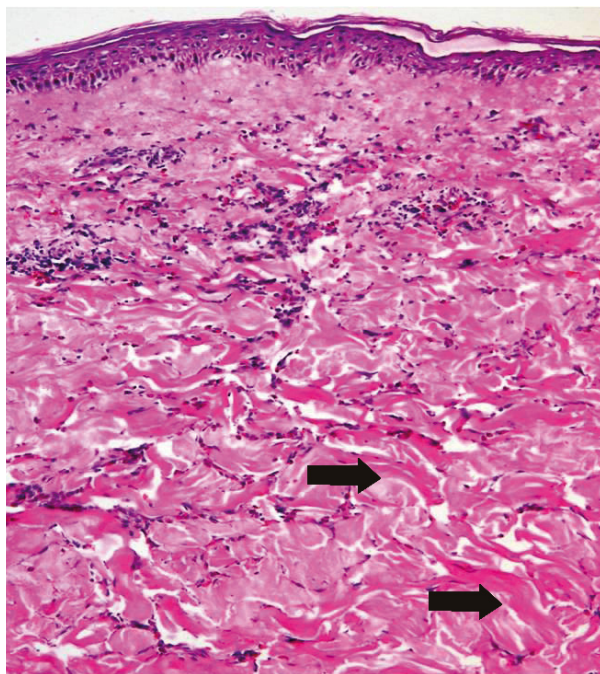
## CARTA AL EDITOR

Bogotá, D.C., 18 de enero de 2016

Señores  
Comité Editorial, Revista *Biomédica*  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:

En la presentación de casos publicada en el número 4 de 2015 de la revista por Jurado LF, Palacios DM, López R, Baldón M, Matijasevic E, bajo el título de “Gnatostomiasis cutánea, primer caso confirmado en Colombia”, los autores ilustran en la figura 3 (reproducida en esta carta como figura 1), una “[...] gran cantidad de eosinófilos perivasculares e intersticiales, cuya degranulación induce la formación de imágenes en llama (flechas) [...]”. Las flechas señalan fibras colágenas que no están rodeadas por gránulos de los eosinófilos ni por eosinófilos.



**Figura 3.** Biopsia de piel del flanco derecho que reveló atrofia dermoepidérmica y gran cantidad de eosinófilos perivasculares e intersticiales, cuya degranulación induce la formación de imágenes en llama (flechas). Hematoxilina y eosina, 20X

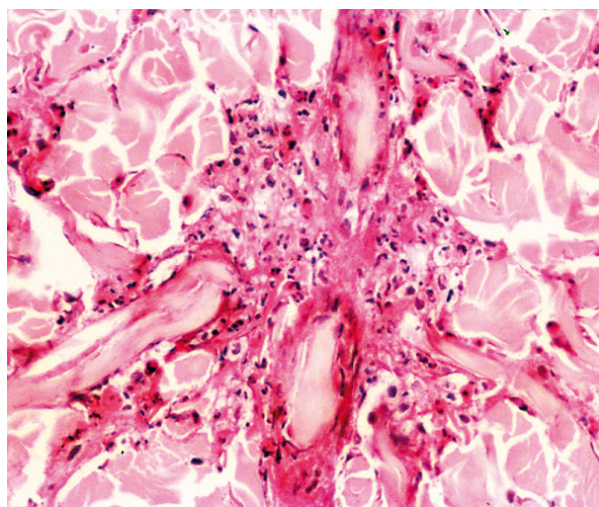
**Figura 1.** Corresponde a la figura 3 presentada por los autores como “imágenes en llama”

En su extensa revisión sobre la gnatostomiasis, los autores no hacen ningún comentario sobre lo que ilustran como “imágenes en llama”. Las figuras en llama se forman por degranulación de los eosinófilos, gránulos que se agrupan alrededor de las fibras colágenas dérmicas, las cuales presentan grados diversos de degeneración o desintegración (figura 2). Pueden presentarse histiocitos y granulomas discretos de células gigantes alrededor de las fibras rodeadas por los eosinófilos degranulados (figura 3). Las figuras en llama indican eosinofilia notoria en la lesión y, eventualmente, sanguínea, y se presentan en diversas enfermedades parasitarias, como la colonización por larvas de helmintos, mencionada por los autores, la escabiosis, las picaduras de insectos, la dermatitis atópica, las reacciones a drogas, el síndrome de Wells, el penfigoide ampolloso, la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, y varias más.

Para ilustración de los autores del artículo, de los pares que lo revisaron, de los editores de *Biomédica* y, sobre todo, de los numerosos estudiantes de Medicina y residentes de Dermatología y Patología, a quienes recomendamos la lectura de *Biomédica*, les adjunto dos imágenes de lesiones cutáneas con figuras en llama.

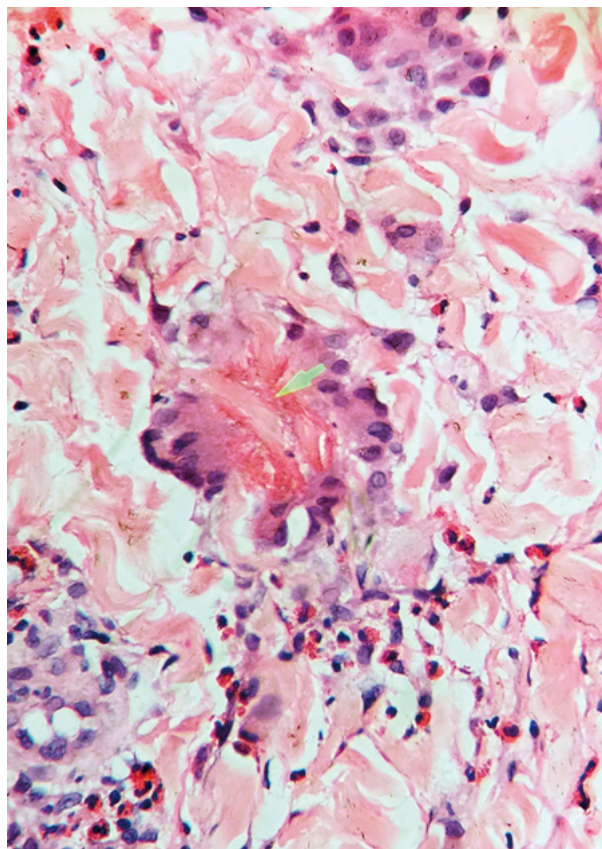
Atentamente,

Gerzaín Rodríguez, MD  
Miembro del Comité Científico de *Biomédica*



**Figura 2.** Al menos cuatro fibras colágenas dérmicas están rodeadas por eosinófilos, cuya degranulación forma una delgada lámina densa y roja, estrechamente adosada a las fibras. Hematoxilina y eosina, 40X.





**Figura 3.** La fibra colágena central está circunscrita por material eosinofílico (flecha) por fuera del cual hay células gigantes. Nótese la abundancia de eosinófilos en la periferia de la imagen. Hematoxilina y eosina, 40X.

\*\*\*

Neiva, 16 de agosto de 2016

Señores  
Comité Editorial,  
Revista Biomédica  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:

Hemos recibido con innegable agrado la comunicación emitida por uno de los grandes maestros de la Dermatopatología colombiana, el doctor Gerzaín Rodríguez, sobre nuestro manuscrito "Gnatostomiasis cutánea, primer caso confirmado en Colombia", publicado en el número 4 de 2015 de la revista *Biomédica*.

El doctor Rodríguez complementa una de las descripciones histopatológicas que presentamos en nuestro reporte, nos invita a ampliar la revisión

respecto a las llamadas 'figuras en llama' y, además, nos comparte dos fantásticas microfotografías que ilustran este fenómeno histopatológico.

Presentamos entonces una breve revisión en torno a las figuras en llama, como complemento al contenido de nuestro reporte.

En 1971, George Wells describió por primera vez las figuras en llama como focos de material amorfo asociado a las fibras de colágeno en la dermis de pacientes con dermatitis granulomatosa recurrente y eosinofilia (1), condición también conocida como celulitis eosinofílica o síndrome de Wells; en estos casos, las figuras en llama se observan hasta en el 96 % de los casos (2).

Como lo manifiesta el doctor Rodríguez, las figuras en llama también se presentan en otras afecciones de la piel como el eccema, las picaduras de insectos, las infestaciones por parásitos, la escabiosis, la dermatitis atópica, las reacciones a medicamentos, el penfigoide ampolloso, y las tiñas, entre otras (3,4).

En varios estudios sobre la composición de las figuras en llama, se ha encontrado que contienen abundantes cantidades de una enzima conocida como proteína mayor básica de eosinófilos (5,6), de la cual se sabe que representa hasta el 50 % de los gránulos de los eosinófilos y que tiene un papel fundamental en la génesis de diversos procesos infecciosos (parasitarios y bacterianos), alérgicos y autoinmunitarios (7). En un estudio reciente se demostró la presencia de otras proteínas como la actina, la peroxidasa de eosinófilos, la histona H2A (tipo 1A), y la ligasa de tirosina del ARNt mediante espectrometría de masas y microscopía de fluorescencia (8).

Así pues, la formación de las figuras en llama se debe a la reacción de las fibras dérmicas de colágeno que, al contacto con la degranulación de los eosinófilos, induce la formación de un denso filete de tinción alterada (rojiza, intensamente eosinofílica) (3), que hace que las fibras luzcan como las llamas de un fuego que arde.

Agradecemos al doctor Gerzaín Rodríguez por su acertada comunicación.

Cortésmente,

Leonardo F. Jurado  
Centro de Investigación Uninavarra-CINA, Fundación  
Universitaria Navarra, Neiva, Huila, Colombia  
gestorinvestigacionsalud@uninavarra.edu.co



## Referencias

1. **Wells GC.** Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971;57:46-56.
2. **Sinno H, Lacroix JP, Lee J, Izadpanah A, Borsuk R, Watters K, Gilardino M.** Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): A case series and literature review. *Can J Plast Surg.* 2012;20:91-7.
3. **Wood C, Miller AC, Jacobs A, Hart R, Nickoloff BJ.** Eosinophilic infiltration with flame figures. A distinctive tissue reaction seen in Wells' syndrome and other diseases. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:186-93.
4. **Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME.** Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:3-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.055>
5. **Peters MS, Schroeter AL, Gleich GJ.** Immunofluorescence identification of eosinophil granule major basic protein in the flame figures of Wells' syndrome. *Br J Dermatol.* 1983;109:141-8.
6. **Stern JB, Sobel HJ, Rotchford JP.** Wells' syndrome: Is there collagen damage in the flame figures? *J Cutan Pathol.* 1984;11:501-5.
7. **Plager DA, Adolphson CR, Gleich GJ.** A novel human homolog of eosinophil major basic protein. *Immunol Rev.* 2001;179:192-202.
8. **Wouters J, Waelkens E, Vandoninck S, Segaeert S, van den Oord JJ.** Mass spectrometry of flame figures. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:734-5. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2050>

..... ✕ .....

## CARTA AL EDITOR

Bogotá, D.C., 3 de junio de 2016

Señores  
Comité Editorial, Revista *Biomédica*  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:

En la discusión del artículo de Vallejo C, Cifuentes Y, titulado “Caracterización y seguimiento durante seis meses de una cohorte de recién nacidos con sífilis congénita” aparecido en el número 1 de 2016 de la revista *Biomédica*, se menciona en varias ocasiones la sección correspondiente a la sífilis congénita del Boletín Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud correspondiente a la semana 53 del 2014.

Sin embargo, al revisarlo encontramos que las estimaciones de las que se habla en la página 106 de la publicación no coinciden con las aparecidas en el mencionado boletín. Por otro lado, las cifras citadas en la página 105, correspondientes al número de casos y la incidencia de sífilis congénita en el país y en algunos entes territoriales, difieren de las cifras oficiales publicadas por el Instituto Nacional de Salud con base en la información del Sivigila.

Por lo tanto, dejamos constancia de que la información producida por el equipo de Vigilancia de Infecciones de Trasmisión Sexual del Instituto Nacional de Salud que aparece en el boletín mencionado, no corresponde a la fuente de los datos publicados en el artículo en cuestión.

Atentamente,

Amparo Liliana Sabogal  
Profesional especializada  
Grupo de Enfermedades Transmisibles, Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.

\*\*\*

Bogotá, D.C., 13 de junio de 2016

Señores  
Comité Editorial, Revista *Biomédica*  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:

En respuesta a las aclaraciones hechas por Amparo Liliana Sabogal del Grupo de Enfermedades Transmisibles del Instituto Nacional de Salud, en torno al artículo “Caracterización y seguimiento durante seis meses de una cohorte de recién nacidos con sífilis congénita” aparecido en el número 1 de 2016 de la revista *Biomédica*, admitimos que nos equivocamos en el orden de las referencias.

En cuanto a la cita en la página 105, el error radica en que cuando se dice que “[...] cada año se presentan 11 millones de infecciones nuevas y cerca de 1,5 millones de mujeres gestantes se infectan[...]”, los datos corresponden a la referencia N° 19 y no al Boletín Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud. Sin embargo, los datos de las incidencias de nuestro país y de algunas regiones para el 2014, sí corresponden a los que se registran en el Boletín Epidemiológico mencionado, pero la referencia es la N° 15 y no la N° 16.

Con relación a lo mencionado en la página 106, se encontró, efectivamente, que el boletín del Instituto Nacional de Salud no correspondía a la referencia sobre la efectividad de la penicilina benzatínica como tratamiento, información que corresponde a la referencia N° 14.

A continuación suministramos los vínculos de las referencias bibliográficas correctas:

Referencia N° 19:

**World Health Organization.** Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: Promoting better maternal and child health and stronger health systems. 2012. Fecha de consulta: 23 de abril de 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75480/1/9789241504348\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75480/1/9789241504348_eng.pdf)

Referencia N° 15

**Instituto Nacional de Salud.** Sífilis congénita. Semana epidemiológica número 53 de 2014 (28 de diciembre al 3 de enero de 2015). Fecha de consulta: 10 de abril de 2015. <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2053.pdf>

Atentamente,

Cristian Vallejo  
Médico pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

## CARTA AL EDITOR

Neiva, agosto 8 de 2016

Señores  
Comité Editorial, Revista *Biomédica*  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D.C.

Apreciados señores:

Por medio de la presente nos permitimos exponer algunas observaciones en torno al artículo aparecido en el número anticipado de *Biomédica* correspondiente a septiembre de 2016 y firmado por Misnaza SP, Roncancio CP, Peña IC y Prieto FE bajo el título "Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008".

En la sección de resultados, se plantea que los municipios de Pitalito y Garzón en el departamento del Huila se encuentran entre aquellos con mayores tasas de mortalidad perinatal por anomalías congénitas (988,43 y 944,13, respectivamente).

Al revisar estos datos nos percatamos de un posible e importante error de cálculo. Aunque no contamos con toda la información necesaria para repetir los cálculos correspondientes al periodo de estudio (cifra de muertes perinatales), sí tenemos los de otros años en los que se evidencia un comportamiento totalmente diferente de la mortalidad perinatal en los dos municipios mencionados.

El siguiente cuadro resume la información de nacidos vivos en Pitalito y Garzón durante el periodo de estudio y las muertes perinatales calculadas con las cifras de mortalidad perinatal por anomalías congénitas reportadas en el artículo.

Número de nacidos vivos en los municipios de Pitalito y Garzón, Huila, 1999-2008

Años	Pitalito	Garzón
1999	2.937	1.452
2000	2.642	1.450
2001	2.718	1.445
2002	2.449	1.561
2003	2.554	1.713
2004	2.661	1.686
2005	2.738	1.566
2006	2.659	1.618
2007	2.648	1.604
2008	2.671	1.486
Promedio	2.668	1.558

Fuente: Estadísticas Vitales del DANE

Con base en estos datos, se hicieron los siguientes cálculos:

Variables	Pitalito	Garzón
Promedio de nacidos vivos en el periodo de 1999 a 2008	2.668	1.558
Tasa de mortalidad perinatal del estudio	988,43	944,13
Muertes perinatales calculadas	264	147

Según la información presentada, durante el periodo de estudio los municipios de Pitalito y Garzón habrían tenido, respectivamente, promedios de 264 y 147 muertes perinatales por anomalías congénitas cada año.

En el informe final del 2007 sobre enfermedades no transmisibles publicado por el Instituto Nacional de Salud, en Pitalito se registraron 35 casos de muerte perinatal. Además, con base en la información de las bases de datos del Sivigila para el departamento del Huila, Pitalito presentó durante el periodo de estudio un promedio de 37 muertes perinatales por año, y Garzón, un promedio de 17, datos con los cuales se alcanzarían unas tasas promedio de mortalidad perinatal de 138,7 y 109,1 por 10.000 nacidos vivos, respectivamente (datos calculados para el periodo de 1999 a 2008), las cuales corresponderían a la mortalidad perinatal total. En consecuencia, la tasa de mortalidad perinatal por anomalías congénitas debería ser mucho menor.

Sugerimos, por lo tanto, que los autores revisen la información presentada en el estudio en mención, pues muy probablemente hubo un error de cálculo en los datos de los municipios de Pitalito y Garzón en el Huila.

Cabe señalar que consultamos el artículo en mención durante la revisión bibliográfica para el desarrollo de un trabajo de investigación que adelanta el Grupo de Investigación en Desarrollo Social, Salud Pública y Derechos Humanos de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana para caracterizar la mortalidad perinatal en el Hospital San Antonio de Pitalito entre el 2011 y el 2015.

Agradecemos su atención a esta comunicación.

Dorian Yisela Cala  
Jesús Dávila Falla  
Carlos Andrés Montalvo  
Grupo de Investigación en Desarrollo Social, Salud Pública y Derechos Humanos, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

\*\*\*

Bogotá, D.C., 11 de agosto, de 2016

Señores  
Dorian Yisela Cala  
Jesús Dávila Falla  
Carlos Andrés Montalvo  
Grupo de Investigación en Desarrollo Social,  
Salud Pública y Derechos Humanos  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana  
Neiva, Huila

Respetados señores:

Ante todo, queremos agradecerles por su juiciosa revisión de nuestro artículo "Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008". Su contribución ha sido muy valiosa y nos permitió mejorarlo.

Atendiendo a sus observaciones, revisamos el cálculo de las tasas promedio por municipio y establecimos que hubo un error no intencional de cálculo en el apartado que ustedes mencionan. Por lo tanto, hicimos los ajustes respectivos, con el fin de suministrar la información correcta sobre los promedios, la cual aparece en la publicación definitiva en el presente número de *Biomédica*.

En aras de enriquecer los datos de su investigación, estamos prestos a brindar la información que requieran sobre su departamento, para lo cual pueden contactarnos en la dirección de correo electrónico sandramisnaza@yahoo.com.

Agradecemos nuevamente sus comentarios y valiosas observaciones.

Cordialmente,

Sandra Patricia Misnaza  
Claudia Patricia Roncancio  
Isabel Cristina Peña  
Franklyn Prieto

..... ✕ .....



## IN MEMÓRIAM

# Bruce Alexander

(1956-2016)

Horacio Cadena<sup>1</sup>, James Montoya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Quienes trabajamos con vectores, en especial en el campo de los flebótomos, hemos sufrido sensibles pérdidas en estos últimos años. Primero fue la muerte del gran maestro Robert Killick-Kendrick, seguida por la temprana partida de Cristina Ferro, y más recientemente, la de Bruce Alexander, nuestro amigo y colega.

Nacido el 15 de diciembre de 1956 en Edinburgo, Escocia, Bruce hizo su pregrado en Ciencias Biológicas en la Universidad de esa ciudad y, luego, su maestría en Entomología Aplicada en el Imperial College de la Universidad de Londres. Una beca del Instituto Smithsonian de Panamá le permitió estudiar por vez primera los flebotomíneos de la América tropical, insectos que tanto lo cautivaron y a los cuales dedicó gran parte de su carrera.

Después de trabajar con Rentokil Initial plc, el Museo de Historia Natural y la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Bruce se enroló en la Universidad del Estado de Florida, EE.UU., institución que le otorgó en 1988 su doctorado en Entomología bajo la dirección del conocido entomólogo David Young. Su tesis fue sobre la ecología de los flebotomíneos de la zona cafetera en Norte de Santander, en el marco de un estudio colaborativo entre la Universidad de Florida y el Instituto Nacional de Salud. Posteriormente, se vinculó como director del Grupo de Entomología de la Corporación CIDEIM en Cali.

Aunque relativamente corta, su estancia en Colombia fue muy fructífera, pues lideró diversos proyectos relacionados con el control de los vectores de las leishmaniasis. En 1996, se trasladó a Brasil donde fue profesor de la Universidad Federal de Minas Gerais, miembro del Comité de Expertos para el Control del Dengue de Belo Horizonte e investigador del Centro de Investigaciones "René Rachou". Desde 1998 fue investigador y consultor experto en leishmaniasis del Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, PECET.



En el 2005, a su regreso al Reino Unido, se vinculó como investigador a la Escuela de Medicina Tropical en Liverpool. Por esa época, fundó y dirigió Xeroshield, una empresa innovadora con la cual cristalizaba una de sus grandes motivaciones: ofrecer alternativas amigables con el medio ambiente para el control y la prevención de enfermedades transmitidas por vectores. Su espíritu investigador lo llevó a interesarse por las garrapatas y su relación con la enfermedad de Lyme, y fue así como en el 2015 fundó Garrapat Ltd., compañía a la cual estuvo vinculado hasta su muerte.

Un gran número de publicaciones son testimonio de sus méritos como científico, y su legión de amigos, fiel reflejo de la simpatía que Bruce despertó entre nosotros. Conocimos su persistencia en la consecución de los objetivos que se trazaba y la gran integridad en la defensa de sus ideas y opiniones, en ocasiones, un tanto radicales, que

lo confrontaron también con un gran número de contradictores. El mayor reconocimiento que tuvo en su carrera como investigador, según sus propias palabras, fue el haber sido seleccionado como uno de los 150 científicos más influyentes de Colombia en la primera convocatoria del programa de estímulos a investigadores de Colciencias en 1994.

Sus enseñanzas y aportes permanecerán intactos en nuestra memoria. Algunos de nosotros vivimos de cerca su pasión por cultivar los idiomas, campo en el que acumuló muchas anécdotas por las particularidades, los modismos y los caprichos de nuestra lengua, como aquella que nos hizo exclamar: "Bruce, no existen las casas de bareto sino de bareheque". Asimismo, fuimos testigos de su facilidad para la escritura y la ilustración científicas, aunque también cultivó, con gran acierto, las caricaturas.

Recordamos las muchas horas de trabajo de campo, los días transcurridos separando flebotomíneos, buscando y capturando especímenes de

*Lutzomyia* en reposo desde la madrugada, y las jornadas dedicadas a los muestreos nictamerales después de tomar el café ofrecido por los campesinos de las veredas. También será imposible borrar de nuestras mentes aquellos partidos de fútbol con las comunidades de las veredas de Tumaco y Dagua.

Desde sus primeros tiempos como investigador de campo en Colombia, Bruce aprendió a escuchar a los campesinos de las comunidades, a compartir con ellos algunas cervezas, y a respetar siempre sus saberes y su percepción de las enfermedades. Todos aquellos que tuvimos el privilegio de conocerlo y de compartir parte de su trayectoria profesional, reconocemos su gran calidad humana, su modestia y su optimismo. Lo echaremos de menos en los congresos y en los diversos espacios donde solíamos tertuliar.

Te fuiste temprano, amigo, tomaste la delantera, te has ido. Dejas tu legado de gran entomólogo e investigador apasionado por los flebotomíneos.

## Información e instrucciones para los autores

*Biomédica* es la revista científica del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Su fin primordial es la difusión de trabajos originales que contribuyan a ampliar los conocimientos en biomedicina.

### Política editorial de la revista

*Biomédica* acepta y se acoge a los lineamientos establecidos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), por *Equator Network* (<http://www.equator-network.org/>) y por el *Committee on Publication Ethics* (COPE) (<http://publicationethics.org/>) para garantizar la calidad de las publicaciones científicas, su transparencia, integridad y debida salvaguarda de los principios éticos que rigen la investigación biomédica.

La política de reconocimiento de autoría de la revista *Biomédica* se ciñe a la orientación del ICMJE. Este Comité señala que

“El crédito de autoría debe basarse solamente en:

- (1) contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del manuscrito, o a la adquisición, análisis e interpretación de los datos;
- (2) la redacción del manuscrito o la revisión crítica de contenido intelectual importante;
- (3) la aprobación final de la versión que se publicará, y
- (4) la asunción de la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo sean apropiadamente investigados y resueltos.

Para que a alguien se le reconozca como autor, debe satisfacer las cuatro condiciones mencionadas. La adquisición de fondos, la recolección de datos o la supervisión general del grupo de investigación por sí mismos, no justifican la autoría”.

La revista *Biomédica* no acepta la inclusión o el retiro de autores después de haberse iniciado el proceso editorial de los manuscritos. En casos excepcionales en que ello se permita, es obligatorio obtener el consentimiento por escrito de los autores cuyos nombres vayan a ser eliminados del manuscrito o agregados a él. Además, se debe enviar una declaración firmada haciendo constar que todos los autores reúnen los criterios de autoría y que no existen otros autores que, reuniendo los criterios,

hayan sido omitidos, y volver a mencionar en detalle la contribución de cada persona a la investigación y al manuscrito.

### Registro de ensayos clínicos

*Biomédica* apoya las políticas de registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud y del *International Committee of Medical Journal Editors*. Por consiguiente, solamente aceptará para publicación los manuscritos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los registros de ensayos clínicos validados por los criterios establecidos por las instituciones antes mencionadas. El número de identificación y el sitio de registro se deben incluir al final del resumen del manuscrito.

### Derechos de autor

Ninguna publicación, nacional o extranjera, puede reproducir ni traducir los artículos ni sus resúmenes, sin previa autorización escrita del Comité Editorial de la revista *Biomédica*.

### Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico suministradas a la revista se utilizarán exclusivamente para los propósitos declarados y no se pondrán a disposición de ninguna otra persona o institución.

### Proceso editorial

Todo material propuesto para publicación en la revista será revisado inicialmente por el Comité Editorial y enviado luego para evaluación externa a evaluadores o pares científicos. Para facilitar este paso, junto con el manuscrito, los autores deben enviar a través del sistema en línea, un archivo complementario que contenga el nombre, la afiliación y el correo electrónico de cuatro posibles evaluadores nacionales y cuatro internacionales. Los nombres de los evaluadores sugeridos no deben incluirse dentro del manuscrito.

Una vez que el autor reciba los comentarios de los evaluadores, debe proceder a contestarlos punto por punto y a incorporar las modificaciones correspondientes en el texto, en un plazo de dos semanas. Si en el transcurso de las cuatro semanas siguientes, *Biomédica* no ha recibido la respuesta de los autores, el Comité Editorial retirará el manuscrito.

Una vez aceptado el manuscrito para publicación, el Comité Editorial no aceptará modificaciones sobre su contenido y se solicitará enviar una declaración de cesión a la revista de los derechos de reproducción, la cual debe ser firmada por todos los autores. Además, los autores deben hacer revisar la calidad del inglés del manuscrito o del resumen, por parte de un experto en el idioma, y enviar la certificación a la revista en un plazo menor a dos semanas.

La revista *Biomédica* se reserva el derecho de aceptar o rechazar los manuscritos sometidos para publicación, y hará sugerencias que tiendan a mejorar su presentación y a garantizar la integridad de la publicación.

Los manuscritos originales aceptados para publicación, se mantendrán en los archivos de la revista durante mínimo un año a partir de la fecha de publicación.

Después de la edición y la corrección de estilo, los autores recibirán las galeradas del artículo, las cuales deben ser cuidadosamente revisadas y devueltas al editor en un término máximo de 48 horas.

Una vez realizada la publicación de la revista, el autor principal recibirá, libre de costo, cinco ejemplares de la revista.

La revista *Biomédica* es de acceso libre e incluye metadatos de citación para todas las referencias de los artículos publicados y las deposita en CrossRef (<http://www.crossref.org/>).

### **Información general sobre los manuscritos**

*Biomédica* publica trabajos científicos, escritos en español o en inglés, en las siguientes categorías.

**Artículo original:** trabajo inédito derivado de una investigación biomédica que aporta información nueva sobre aspectos específicos y contribuye de manera relevante al conocimiento científico.

**Comunicación breve:** es el informe de resultados parciales o finales de una investigación, cuya divulgación rápida sea de gran importancia.

**Nota técnica:** describe en detalle una técnica de laboratorio novedosa o modificaciones de una técnica ya establecida, enfatizando las ventajas que tiene el procedimiento o la innovación desarrollados.

**Ensayo:** es un manuscrito filosófico, literario o científico que presenta la opinión sustentada del autor sobre un tema específico o de actualidad.

**Comentario:** manuscrito sobre un artículo publicado en la revista.

**Reseña histórica:** es un manuscrito que destaca personajes o sucesos y su contribución al desarrollo de las ciencias biomédicas o de las políticas en salud.

**Revisión de tema:** presenta el estado actual del conocimiento sobre un tema; puede ser de dos tipos:

- 1) solicitada directamente por el Comité Editorial a personas expertas en el tema,
- 2) presentada por profesionales interesados en un tema en particular. En este caso, se debe enviar inicialmente al Comité Editorial la propuesta en la que se indique por qué el tema escogido es pertinente para los lectores de *Biomédica*, así como una breve descripción del contenido, las referencias clave, las publicaciones de los autores sobre el tema que serán incluidas (requisito obligatorio), los datos inéditos de los autores que se incluirán en la revisión (requisito obligatorio), la probable extensión del documento y el número aproximado de ilustraciones.

En ambos casos, los autores deben estructurar la revisión de la siguiente manera:

- incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes;
- una introducción al tema, señalando hitos pasados y desarrollos presentes;
- encabezamientos en el texto, con el objeto de hacer más provechosa su lectura;
- la revisión debe incluir un análisis crítico de la bibliografía y los datos propios de los autores;
- el desarrollo del tema queda a discreción del autor, pero se aconseja que incluya tablas, esquemas y figuras, que hagan ágil el texto y ofrezcan una comprensión más rápida de su contenido. En caso de usar figuras tomadas total o parcialmente de otras publicaciones, los autores deben adjuntar el permiso de la casa editorial que ostente los derechos de autor para su reproducción en *Biomédica*.

**Imágenes en biomedicina:** es un trabajo ilustrado con fotografías que muestran y explican de manera didáctica un concepto, una estructura, una enfermedad o un diagnóstico biomédico. Debe incluir un comentario corto que resalte la importancia del tema ilustrado.



**Haga usted el diagnóstico:** pretende retar la capacidad diagnóstica de los lectores, utilizando ilustraciones o fotografías de casos clínicos o de hallazgos microscópicos. Consta de dos partes, la presentación clínica y los hallazgos correspondientes, y el diagnóstico correcto; este último aparece en una página aparte y debe acompañarse de un comentario actualizado sobre la entidad que se pretende ilustrar.

**Presentación de casos:** son ejemplos de casos clínicos que destacan alguna particularidad o señalan un hallazgo especial de la enfermedad, con una revisión breve de las publicaciones pertinentes.

**Cartas al editor:** los lectores pueden solicitar aclaraciones o presentar comentarios sobre el material publicado en la revista. La decisión sobre la publicación de las cartas recibidas queda a discreción del Comité Editorial.

**Comentarios bibliográficos:** son escritos críticos breves sobre libros de salud o de biomedicina.

### Preparación del manuscrito

Los autores deben ceñirse a las indicaciones del *International Committee of Medical Journal Editors*, que se encuentran publicadas como *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2013)* (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

El manuscrito debe incluir las siguientes secciones.

**Hoja de presentación:** esta sección debe incluir

- título (máximo 165 caracteres),
- título corto para los encabezamientos de las páginas (máximo 50 caracteres),
- título en inglés (máximo 165 caracteres),
- un párrafo con los nombres completos de los autores únicamente con el primer apellido,
- la afiliación institucional integrada por grupo, institución, ciudad y país. La afiliación institucional se relaciona con los autores con números en superíndice y en ella se deben omitir cargos y títulos académicos,
- datos de correspondencia: nombre del autor responsable, dirección completa, número telefónico y de fax, y dirección electrónica, y
- párrafo donde los autores declaren cuál fue el aporte al documento de cada uno de ellos.

**Resúmenes:** el trabajo debe incluir un resumen estructurado en español e inglés, con los subtítulos introducción, objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusión. Los resúmenes no deben exceder las 250 palabras. No se permite el uso de referencias ni se recomienda la inclusión de siglas o acrónimos.

**Palabras clave:** se requieren de 6 a 10 palabras clave en cada idioma; consulte los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>; para verificar las de inglés, consulte los *Medical Subject Headings (MeSH)* del *Index Medicus* en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

**Texto:** todo el manuscrito, incluso la página del título, los resúmenes, las referencias, las leyendas de figuras y cuadros, debe estar escrito en letra Arial de 12 puntos de tamaño a doble espacio y alineado a la izquierda, sin dejar espacios extras entre párrafos; se debe dejar un solo espacio después del punto y seguido o del punto y aparte.

Los cuadros se deben configurar en letra Arial de 10 puntos de tamaño a espacio sencillo.

Se debe usar letra bastardilla o cursiva para los términos científicos, sin subrayarlos.

Los números decimales en español deben separarse de los números enteros por comas, no por puntos.

**Formato electrónico:** el manuscrito se debe enviar en Word, preferiblemente en la versión 97-2003. Además de ser adjuntas al documento de Word, las figuras se deben enviar preferentemente como fichero complementario en formato tiff (*Tagged Image File Format*) de 300 dpi (*dots per inch*). Las gráficas elaboradas en *PowerPoint* o *Word* son de baja resolución, por lo tanto, no se deben incluir este tipo de imágenes en formato electrónico. Las ilustraciones se imprimen en una columna (75 mm) o en dos columnas (153 mm); por consiguiente, se deben enviar las ilustraciones del tamaño en que van a quedar impresas. Si las ilustraciones son en color y se remiten en formato electrónico, se deben enviar en archivos CMYK en formato tiff (*Tagged Image File Format*) de alta resolución. Si la imagen no tiene texto incluido, la resolución óptima para los archivos CMYK es de 300 dpi; si incluye texto, la resolución recomendada es de 600 dpi y, si son de blanco y negro, de 1.200 dpi. La fuente preferida para las gráficas es Helvética. Si sus archivos son de Macintosh, debe convertirlos a uno de

los formatos mencionados. Se requiere una lista completa de los archivos enviados, que incluya los programas cuyo formato se utilizó.

**Agradecimientos:** cuando en esta sección se nombren personas, los autores deben certificar que ellos tienen conocimiento y están de acuerdo con aparecer en los agradecimientos. Esto no es necesario cuando se nombran entidades.

**Conflicto de intereses y financiación:** los autores deben incluir, antes de las referencias del manuscrito, un párrafo en el que expresen si existen conflictos de intereses o si no los hay. Además, debe presentarse otro párrafo que incluya la fuente de financiación de la investigación adelantada.

*Biomédica* acoge las recomendaciones del ICMJE y adopta el formato de declaración de potenciales conflictos de intereses, el cual debe ser diligenciado individualmente por cada uno de los autores del manuscrito y enviado junto con la carta de remisión. El formulario electrónico está disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

**Referencias bibliográficas:** es indispensable observar estrictamente las indicaciones de los requisitos uniformes para manuscritos del área biomédica. Se le asigna un número a cada referencia citada del texto, así como a los cuadros y a las figuras, en orden ascendente. Los números de las referencias se anotan entre paréntesis y no como superíndice.

Las comunicaciones personales, los datos sin publicar, los manuscritos en preparación o sometidos para publicación y los resúmenes de trabajos presentados en congresos, se deben citar entre paréntesis en el cuerpo del manuscrito y no en la sección de referencias.

La abreviatura exacta de la revista citada se debe consultar en la lista de publicaciones periódicas del *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>); si la revista no aparece, se escribe el título completo de la revista. Solo se deben transcribir los seis primeros autores del artículo, seguidos de *et al.* Se recomienda la inclusión de referencias nacionales y latinoamericanas, para lo cual se puede consultar Lilacs, Pubindex, Latindex, Redalyc, Sibra y otras fuentes bibliográficas pertinentes.

En caso de dudas sobre la forma correcta de citar una referencia (artículo científico, libro, tesis, página de internet, etc.), se sugiere consultar la página [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), en la cual se encuentran ejemplos de todos y cada uno de los posibles casos.

A continuación se dan algunos ejemplos para el estilo de las referencias, siguiendo las normas de Vancouver.

**Revista científica:** la forma adecuada de citar revistas científicas es la siguiente (observar el orden de los datos, los espacios y la puntuación):

**Autores (primer apellido seguido de las iniciales del nombre) en negrilla.** Título. Abreviatura de la revista. Año; volumen: página inicial-página final. <http://dx.doi.org/>

Ejemplo:

**Sánchez J, Villada OA, Rojas ML, Montoya L, Díaz A, Vargas C, et al.** Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria y la diarrea en niños preescolares de centros infantiles. *Biomédica*. 2014;34:79-91. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1581>

**Alter G, Malenfant JM, Altfeld M.** CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. *J Immunol Methods*. 2004;294:15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2004.08.008>

**Libro o documento:** la forma adecuada de citar libros o documentos es (observar el orden de los datos, los espacios y la puntuación):

**Autores (primer apellido seguido de las iniciales del nombre) en negrilla.** Título. Edición (en los casos que corresponda). Ciudad de publicación: editorial; año. página inicial-página final o número total de páginas.

Ejemplo:

**Bernard HR.** Research methods in anthropology: Qualitative and quantitative approaches. Second edition. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1994. 585 p.

**Capítulo de libro o documento:** la forma adecuada de citar capítulos de libros o documentos es la siguiente (observar el orden de los datos, los espacios y la puntuación):

**Autores (primer apellido seguido de las iniciales del nombre) en negrilla.** Título del capítulo. En: autor del libro, editores. Título del libro. Edición (en los casos que corresponda). Ciudad de publicación: editorial; año. página inicial-página final.

Ejemplo:

**Franco JL, Orrego JC, Montoya CJ, Patiño PJ.** Síndrome de infección recurrente. En: Correa JA, Gómez JF, Posada R, editores. Fundamentos

de Pediatría. Tercera edición. Medellín: Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007. p. 15-50.

**Documentos en páginas web:** la forma adecuada de citar documentos publicados en páginas web, es la siguiente (observar el orden de los datos, los espacios y la puntuación):

**Autores (primer apellido seguido de las iniciales del nombre) en negrilla.** Título. Fecha de consulta: día, mes, año. Disponible en: página exacta en donde abre el documento.

Ejemplo:

**Ministerio de la Protección Social.** Actualización integral del POS 2013. Fecha de consulta: 26 de febrero del 2014. Disponible en: <http://www.pos.gov.co/Documents/LISTADO%20MEDICAMENTOS%20ACUERDO%20008%20CRES.pdf>.

**Cuadros y figuras:** los cuadros se elaboran usando el formato de Word; abstenerse de preparar archivos en columnas o tabulados en el texto mismo del manuscrito.

En las preparaciones de microscopio, se deben mencionar la coloración y el aumento según el objetivo utilizado, sin incluir el valor del ocular.

Cuando se utilicen cuadros o figuras que ya hayan sido publicados, se requiere enviar la autorización de la casa editorial que ostenta los derechos de reproducción.

### **Remisión del manuscrito**

El manuscrito debe ser remitido a través del sistema en línea disponible en el enlace de información para autores en <http://www.revistabiomedica.org/>.

Sin embargo, se debe enviar la carta impresa de remisión firmada en original por todos los autores, en la que conste que todos conocen y están de

acuerdo con su contenido, y que el manuscrito no ha sido publicado anteriormente ni se ha sometido a publicación simultánea en otra revista, a la oficina de la revista ubicada en la siguiente dirección:

Revista Biomédica  
Instituto Nacional de Salud  
Avenida Calle 26 N° 51-20, bloque B, oficina B-245  
Bogotá, D.C., Zona 6, Colombia, S.A.

Los autores radicados en otros países pueden enviar la carta de remisión firmada y escaneada desde sus correos electrónicos personales, al correo de la revista ([biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co)), informando que se entrega por este medio por encontrarse en el exterior.

Solo cuando se reciba la carta de remisión en la oficina de la revista (autores nacionales), o todos los correos (autores internacionales), se iniciará el proceso de revisión editorial del manuscrito.

Al someter un manuscrito para publicación en *Biomédica*, los autores aceptan con su firma, explícita o implícitamente, que:

- 1) Conocen las instrucciones para los autores y las han seguido detalladamente.
- 2) Todos los autores cumplen todos los criterios internacionalmente aceptados para ser considerados como tal.
- 3) No se ha excluido de la lista de autores el nombre de ningún autor que reúna los requisitos para serlo.
- 4) Todos los autores conocen la versión final del manuscrito sometido para publicación y están de acuerdo con ella.
- 5) No se ha incurrido en conducta alguna que pueda considerarse como transgresión de la integridad científica o de los principios éticos que rigen las publicaciones científicas.

## BIOMÉDICA

### Lista de verificación

Con el fin de comprobar que se hayan cumplido todas las instrucciones correspondientes a las normas de publicación de la revista *Biomédica*, le solicitamos que diligencie en línea la siguiente lista de verificación y la presente junto con su manuscrito.

#### Categoría

- |   |  |                                       |
|---|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Artículo original    | <input type="checkbox"/> Comunicación breve        | <input type="checkbox"/> Nota técnica |
| <input type="checkbox"/> Revisión de tema     | <input type="checkbox"/> Reseña histórica          | <input type="checkbox"/> Ensayo       |
| <input type="checkbox"/> Comentario           | <input type="checkbox"/> Imágenes en biomedicina   |                                       |
| <input type="checkbox"/> Presentación de caso | <input type="checkbox"/> Haga usted el diagnóstico |                                       |
| <input type="checkbox"/> Carta al editor      | <input type="checkbox"/> Reseña bibliográfica      |                                       |

#### 1- Presentación

- Texto escrito a doble espacio en fuente Arial de 12 puntos de tamaño y alineado a la izquierda
- Páginas numeradas consecutivamente en la esquina inferior derecha

#### 2- Título

- Se incluyen los títulos en español e inglés (máximo 165 caracteres).
- Se incluye el título abreviado en español, o inglés en los casos pertinentes (máximo 50 caracteres).
- Los autores aparecen sólo con su afiliación institucional, sin mencionar cargos ni títulos académicos.
- El autor de la correspondencia suministró los datos completos: nombre, apellidos, dirección, teléfono, fax y dirección electrónica.

#### 3- Resumen

- Se incluye el resumen estructurado en español e inglés, con una extensión máxima de 250 palabras y con los siguientes subtítulos: introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones.  
El resumen estructurado solo se requiere para artículos originales y comunicaciones breves.

#### 4- Palabras clave

- Se incluyen 6 a 10 por artículo en cada idioma.
- Se usan las palabras clave en español e inglés indexadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.html>) y *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>).

#### 5- Estructura del artículo original, nota técnica y comunicación breve

Se incluyen los siguientes apartados:

- Introducción
- Materiales y métodos
- Resultados
- Discusión
- Agradecimientos
- Declaración de conflicto de intereses



- \_\_\_ Financiación
- \_\_\_ Referencias
- \_\_\_ Cuadros y figuras con sus respectivas leyendas

## **6- Figuras**

- \_\_\_ Se incluye cada una en página aparte, con su respectiva leyenda.

## **7- Cuadros**

- \_\_\_ Se adjuntan en hoja aparte, elaborados en el modelo de tablas de Word, configurados en Arial 10 a espacio sencillo.
- \_\_\_ Se ordenan secuencialmente.
- \_\_\_ Se incluye la leyenda correspondiente.

## **8- Referencias**

- \_\_\_ Las referencias se numeran según el orden de su aparición en el texto.
- \_\_\_ Se ordenan secuencialmente y en el formato adecuado, tal y como lo indican las normas de *Biomédica* en las instrucciones para los autores.
- \_\_\_ Cuando se citan referencias en los cuadros, éstas deben seguir el orden que se venía usando en el texto.

## **9- Abreviaturas y siglas**

- \_\_\_ Se anotan entre paréntesis después de la primera vez que aparezcan, en forma completa y en el idioma original, los términos que se abrevian. Debe evitarse el uso y la creación de siglas que no sean universalmente reconocidas.

## **10- Nomenclatura**

- \_\_\_ Los nombres taxonómicos de género y especie están escritos en letra cursiva.
- \_\_\_ Los nombres de microorganismos se escriben completos la primera vez que se citan, incluso en el título y en el resumen; después, se usa solamente la inicial del género y el nombre completo de la especie.

## **11- Consideraciones generales**

- \_\_\_ Se envió carta impresa firmada por todos los autores o, en caso de autores radicados en el extranjero, una carta de remisión firmada y escaneada desde sus correos electrónicos personales.
- \_\_\_ Se incluyó el formato de declaración de conflicto de interés diligenciado por cada uno de los autores.
- \_\_\_ Se obtuvo autorización del Comité de Ética para la experimentación en humanos o animales, la cual debe incluirse al final de la sección de Materiales y métodos.
- \_\_\_ Se incluyeron el sitio y el número de registro del ensayo clínico, para la intervención y experimentación en humanos.
- \_\_\_ Los autores certifican al Comité Editorial que las personas mencionadas en los agradecimientos tienen conocimiento de dicha mención y están de acuerdo con aparecer en ellos.
- \_\_\_ Todos los manuscritos incluyen una declaración sobre la fuente de financiación.
- \_\_\_ Se envían los nombres de los cuatro evaluadores nacionales y los cuatro internacionales, con sus respectivos datos (nombre, afiliación institucional y correo electrónico).

## Instructions to authors

### Scope and policy

*Biomédica* is the quarterly journal of the *Instituto Nacional de Salud of Colombia* [Colombia's National Institute of Health]. Its main purpose is to publish the results of original research that may contribute to expand knowledge in biomedicine.

### Editorial policy

*Biomédica* accepts and subscribes the guidelines established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), by the Equator Network (<http://www.equator-network.org/>) and by the Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>) in order to guarantee the quality of scientific publications, their transparency, integrity and full compliance with the ethical principles applicable to biomedical research.

*Biomédica's* policy on authorship adheres to the ICMJE guidelines, which state in this regard that:

"Authorship should be based solely on the following:

- 1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
- 2) drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- 3) final approval of the version to be published, and
- 4) responsibility for all aspects of the manuscript to ensure that matters concerning accuracy and completeness of any of its sections have been appropriately investigated and solved.

All authors should meet these four conditions. Fund raising, data collection or general supervision of the research group do not justify authorship."

*Biomédica* will not accept the inclusion or withdrawal of any author from the original list once the manuscript has started the editorial process. In exceptional, applicable cases, it will be mandatory to obtain written consent of the author(s) whose name(s) are to be removed from or added to the manuscript. Besides, written consent should be sent stating that all authors meet authorship criteria, and that there are no other authors who meet these criteria and are not mentioned. The document should also describe in detail the contribution of each participant to the research work and to the article.

### Clinical trials registration

*Biomédica* subscribes the policies of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) regarding clinical trials registration. Therefore, it will accept for publication only those manuscripts on clinical research exhibiting the identification number from one of the clinical trial registries validated according to the criteria established by WHO and the ICMJE. The identification number and place of registry should be mentioned after the Abstract.

### Copyright notice

No national or foreign publication may reproduce or translate articles or abstracts from *Biomédica* without previous written authorization by the Editorial Board.

### Privacy statement

The names and e-mail addresses provided to *Biomédica* will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

### Editorial process

All manuscripts submitted for publication to *Biomédica* will be reviewed by the Editorial Board and sent for peer review to at least two experts. To facilitate this process, authors must suggest and send via the journal on-line platform the names, institutional affiliation and e-mail addresses of four national and four international reviewers whose names should not be included in the manuscript.

Once the authors receive the reviewers' comments, they must address each comment, in addition to incorporating the corresponding modifications in the text. The authors must reply to the reviewer comments within two weeks after receiving them; if *Biomédica* has not received the authors' reply during the following four weeks, the paper will be withdrawn.

Once the paper has been accepted for publication, the Editorial Board will not accept modifications in its content, and it will request a copyright transfer statement signed by all authors. Additionally, authors should certify the quality of the English language in the manuscript or in the abstract on a document signed by an expert and sent to the journal before two weeks.

The original manuscripts of articles accepted to be published will remain in the journal files for a minimum of one year after publication. Once the paper has been accepted for publication, and after editing and style correction, authors will receive the galley proofs, which must be carefully reviewed and returned to the editors within 48 hours after receipt by the authors.

Once the paper has been published, the corresponding author will receive five free copies of the journal issue.

*Biomédica* is an open access journal and it includes citation metadata for all references in published articles, all of which are deposited in CrossRef (<http://www.crossref.org/>).

### General information on manuscripts

*Biomédica* will publish scientific papers written in Spanish or English, in the following categories:

**Original articles:** Unpublished manuscripts resulting from biomedical research which present new information about specific aspects and provides a relevant contribution to scientific knowledge.

**Short communication:** Report of partial or final results of research whose rapid disclosure is of great importance.

**Technical note:** Detailed description of a new laboratory technique or of modifications done to an established technique, emphasizing the advantages that the process has, or the importance of the innovation developed.

**Essay:** A philosophical, literary, or scientific manuscript that presents an author's documented opinion about a specific topic or a topic of current interest.

**Commentary:** A manuscript about an article published in the journal.

**History:** A manuscript that places emphasis on historical personalities or facts, and their contributions to the development of biomedical sciences or health policies.

**Topic review:** the current state of the art on a specific topic; it includes two categories:

- 1) Requested by the Editorial Board to experts on a topic.
- 2) Presented by professionals interested in a particular topic. For this option, authors must send a proposal indicating why the topic selected is relevant to the readers of *Biomédica* including a brief description, some key references,

publications by the authors on the topic that are to be cited (mandatory), unpublished data by the authors that are to be included (mandatory), the probable size of the manuscript and the approximate number of illustrations.

In both categories, authors should include the following elements:

- An abstract with emphasis on the significance of recent findings;
- a pointed introduction to the topic showing past landmarks and present developments;
- appropriate subtitles to facilitate a better understanding of the manuscript;
- the development of the topic is left to the discretion of the authors, but they are advised to include tables, graphics and figures to provide a clearer understanding of the text. In case figures are taken partially or totally from other publications, authors must attach the permission from the copyright holder for their reproduction in *Biomédica*.

**Images in biomedicine:** An illustrated paper with photographs demonstrating and explaining a concept, a structure, a disease or a biomedical diagnosis. It must include a short commentary emphasizing the importance of the illustrated topic.

**Make your own diagnosis:** The purpose of papers presented in this category is to challenge the diagnostic ability of readers, using illustrations or photographs of clinical data, or microscopic findings. It has two parts, the clinical presentation and the corresponding findings in the first part, and the correct diagnosis in the second part. The latter should appear on a separate page and with an updated comment on the disease it highlights.

**Case presentation:** Clinical cases with peculiar presentations or special features of diagnostic value and a brief review of the relevant literature.

**Letters to the editor:** Readers can request explanations or comment on articles published in the journal. The decision to publish these letters lies on the Editorial Board.

**Book review:** Brief critical writings on books about health and biomedicine.

### Preparation of the manuscript

Please follow the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors that are published as "Recommendations for the Conduct,

Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals” (updated December 2013) (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

The manuscript must include the following sections:

**Presentation page:** This section must include the following items:

- Manuscript title (maximum 165 characters)
- Running title for page headlines (maximum 50 characters)
- Spanish title (maximum 165 characters)
- A paragraph with the authors’ full names (include only first family name)
- The institutional affiliation of each author including the name of their group, institution, city and country. The link of authors’ names and institutional affiliation should be done using numbers in superscript. Omit positions held and academic qualifications.
- Name of corresponding author, along with postal address, telephone and fax numbers and e-mail address
- A paragraph stating authors’ specific contribution to the article.

**Abstracts:** The manuscript must include a structured abstract (introduction, objective, materials and methods, results and conclusions) in both Spanish and English, not longer than 250 words. The use of references is not allowed in the abstract, and the inclusion of abbreviations and acronyms is not recommended.

**Key words:** No more than ten key words in each language are permitted. Authors are advised to verify the English keywords in the Medical Subject Headings (MeSH) of the Index Medicus available from <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>, and the Spanish keywords in *Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)* of the Latin American and Caribbean Health Sciences index available from <http://decs.bvs.br>

**Text:** All manuscripts, including the presentation page, abstracts, references, tables and titles of figures and tables, should be in double space. Leave only a single space after the end of each paragraph. Use Arial font size 12 for the text and for table and figure titles, and do not justify the text (left justified). Use italic letters for species names or scientific terms; do not underline for italicization.

**Electronic format:** The manuscript must be received as an MS Word™ file, preferably in the 97-2003 version. Figures should come attached to the Word document and they should be sent preferably in a 300 dpi tiff format. Graphics made with Power Point™ or MS Word programs are not acceptable because of low resolution. Illustrations are printed in a single column (75 mm) or in two columns (153 mm), therefore, illustrations must be sent in one of these two print sizes. In the case of color illustrations, please use CMYK files in a high resolution tiff format. The best resolution for CMYK files is 300 dpi if the image does not include text. If the image includes text, the recommended resolution is 600 dpi; if it is black and white, the recommended resolution is 1200 dpi. The recommended font for graphics is Helvetic. If your files are Macintosh, please convert them to one of the above formats. A complete list of the files must be sent including the names of the programs in which they were formatted.

**Acknowledgements:** Authors should certify that persons mentioned in the Acknowledgements have been informed and they have agreed to it. This is not required in the case of institutions.

**Conflicts of interest and financial support statements:** Authors must place these statements before the References section in separate paragraphs.

*Biomédica* subscribes the ICMJE recommendations in this respect and adopts their format for the statement of potential conflicts of interest, which should be filled out individually by each author and sent along with the letter of submission. The electronic format is available from <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

**References:** Strict adherence to the guidelines of the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals is required. A number is assigned to each reference as it appears in the manuscript, the tables and figures in ascending order. The reference numbers are placed within parenthesis (not as indices or superscripts).

Personal communications, unpublished data, manuscripts in preparation or submitted for publication, and abstracts presented at congresses or other scientific meetings must not be numbered but rather referenced in the text within parenthesis.

Consult the periodical publications list of Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd7serials7lij.html>) for exact abbreviations of journal names. If the



journal is not listed, write its full title. Include only the first six authors of the article, followed by *et al.* The inclusion of national and Latin-American references is recommended. For this purpose, please consult Lilacs, Latindex, Sibra, or Colciencia's indices, and other pertinent bibliographic sources.

The following are some examples of references from different types of publications according to the Vancouver style.

**Scientific journal:** The adequate way of citing scientific journals is the following (Please, check the order of the data, spacing and punctuation):

**Authors (only first family name followed by first name initials) in bold.** Title. Journal's abbreviated name. Year;volume:initial page-last page. <http://dx.doi.org/>

Examples:

**Alter G, Malenfant JM, Altfeld M.** CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. *J Immunol Methods*. 2004;294:15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2004.08.008>

**Sánchez J, Villada OA, Rojas ML, Montoya L, Díaz A, Vargas C, et al.** Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria y la diarrea en niños preescolares de centros infantiles. *Biomédica*. 2014;34:79-91. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1581>

**Book or document:** The adequate way of citing books or documents is the following (Please, check the order of the data, spacing and punctuation):

**Authors (only first family name followed by first name initials) in bold.** Title. Edition (when applicable). Place of publication: Publisher; year. Initial page-last page or total number of pages.

Example:

**Bernard HR.** Research methods in anthropology: Qualitative and quantitative approaches. Second edition. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1994. 585 p.

**Book chapter or document:** The adequate way of citing book chapters or documents is the following (Please, check the order of the data, spacing and punctuation):

**Authors (only first family name followed by first name initials) in bold.** Title of chapter. In: name of book author(s), editor(s). Title of book. Edition (when

applicable). Place of publication: Publisher; year. Initial page - last page or total number of pages.

Example:

**Restrepo A, Tobón AM, Agudelo CA.** Paracoccidioidomycosis. In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, editors. *Diagnosis and treatment of human mycoses*. 1st edition. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 127-331.

**Documents in web sites:** The adequate way of citing documents published in web sites is the following (Please, check the order of the data, spacing and punctuation):

**Authors (only first family name followed by first name initials) in bold.** Title. Citation date: day, month, year. Available from: exact link to open the document.

Example:

**Nucci M, Colombo AL.** Clinical manifestations and diagnosis of acute/subacute paracoccidioidomycosis. UpToDate. 2012. Citation date: October 15, 2012. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-subacute-paracoccidioidomycosis>.

**Tables and figures:** Tables must be formatted using the Word processing tool for this purpose. Do not include columns or tabulations within the text of the manuscript.

Regarding microscope slides, include the staining and lens increase in the objective, but do not include the value of the ocular.

In the case of tables or figures previously published, an authorization by the copyright holder should be attached for publication in *Biomédica*.

### Manuscript submission

The manuscript should be submitted to *Biomédica's* on-line platform using the link "*Información para autores*", available from <http://www.revistabiomedica.org/>. However, a printed letter signed by all authors stating that they know the contents of the manuscript, that they agree to its submission for publication in *Biomédica*, and explicitly stating that the manuscript has not been published or submitted for publication to any other journal should be sent to the following address:

Revista Biomédica  
Instituto Nacional de Salud  
Avenida Calle 26 No. 51-20, bloque B, oficina B-245  
Bogotá D.C., Zona 6, Colombia

Authors living in foreign countries may send the letter signed and scanned via e-mail to *Biomédica*'s e-mail: [biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co), explaining that they do so because they are settled abroad.

Once the printed letter of submission (in the case of local authors), or the e-mails (in the case of authors abroad) have been received at *Biomédica*'s office, the editorial review process will start.

The submission of a manuscript to *Biomédica* for publication implies the acceptance by the authors of the following:

- Full knowledge and strict adherence to the instructions to authors;
- compliance with the internationally accepted authorship criteria;
- inclusion of all authors that meet authorship criteria;
- total agreement with the final version of the manuscript submitted for publication, and
- no engagement in any conduct that may be considered a transgression of the scientific integrity or the ethical principles of scientific publications.

## Checklist for submitted manuscripts

For the purpose of verifying that authors have complied with *Biomédica's* publication guidelines, the corresponding author should include the following checklist along with the manuscript:

### Category

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Original article     | <input type="checkbox"/> Short communication     | <input type="checkbox"/> Technical note |
| <input type="checkbox"/> Topic review         | <input type="checkbox"/> Historical paper        | <input type="checkbox"/> Essay          |
| <input type="checkbox"/> Commentary           | <input type="checkbox"/> Images in biomedicine   |   |
| <input type="checkbox"/> Case presentation    | <input type="checkbox"/> Make your own diagnosis |   |
| <input type="checkbox"/> Letter to the editor | <input type="checkbox"/> Book review             |   |

### 1. Presentation

- Text written in double space, in Arial font size 12 point, on one side of letter-size pages
- Pages numbered consecutively

### 2. Title

- Title in Spanish and English (maximum 165 characters)
- Running title in the same language used in the text of the manuscript (Spanish or English, maximum 50 characters)
- Authors' names with institutional affiliations (do not include current positions or academic titles)
- Corresponding author's information: name, postal address, phone number, fax number, e-mail address

### 3. Abstracts

- Structured abstract both in Spanish and English (maximum 250 words) using the following subtitles: Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion(s). The inclusion of a structured abstract applies only for original articles and short communications.

### 4. Keywords

- 6 to 10 per manuscript in each language
- Keywords in English previously verified in the Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus available from <http://www.nlm.nih.gov/mesh7meshhome.htm>, and Spanish keywords verified in *Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)* of the Latin American and Caribbean Health Sciences index available from <http://decs.bvs.br>

### 5. Structure of an original article, technical note or short communication

Include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgements
- Conflicts of interest statement
- Financial support statement

\_\_\_ References

\_\_\_ Tables and figures with their corresponding titles.

## **6. Figures**

\_\_\_ Figures should go on a separate page with its corresponding title

## **7. Tables**

\_\_\_ Tables should go on a separate page, in Word format using font Arial size 10 and single space

\_\_\_ Tables should be numbered consecutively in their order of appearance in the text

\_\_\_ Include titles for all tables and figures.

## **8. References**

\_\_\_ References should be numbered consecutively according to the order of citation in the text.

\_\_\_ *Biomedica*'s guidelines for citing references must be followed strictly.

\_\_\_ If references are cited in tables or figures, please continue with the consecutive order used in the text.

## **10. Use of abbreviations and acronyms**

\_\_\_ Write the complete term in its original language with the corresponding abbreviation in parenthesis.  
Avoid using abbreviations and acronyms that are not universally accepted.

## **11. Nomenclature**

\_\_\_ Names of genus and species are written in italics

\_\_\_ Microorganisms scientific names should be written in full the first time they appear in the text, as well as in the title and in the abstracts; after, just use the first letter of the genus followed by a dot and the complete name of the species.

## **12. General considerations**

\_\_\_ Printed letter of submission signed by all authors. In the case of authors living abroad, the letter should be signed, scanned and sent from their personal e-mails.

\_\_\_ Conflicts of interest statement in the corresponding form filled out by each author.

\_\_\_ Manuscripts presenting results from research conducted on human subjects or animals include an explicit statement that ethical clearance was requested and obtained from an institutional ethics committee. This statement goes at the end of the Materials and methods section.

\_\_\_ Site and registration number for clinical trials in human subjects.

\_\_\_ Authors certify that the persons whose names are mentioned in the Acknowledgements section are fully aware of this and agree to their inclusion.

\_\_\_ The financial support statement was included.

\_\_\_ The names, institutional affiliation and e-mails of the four national and four international reviewers suggested by the authors were included in the letter of submission.