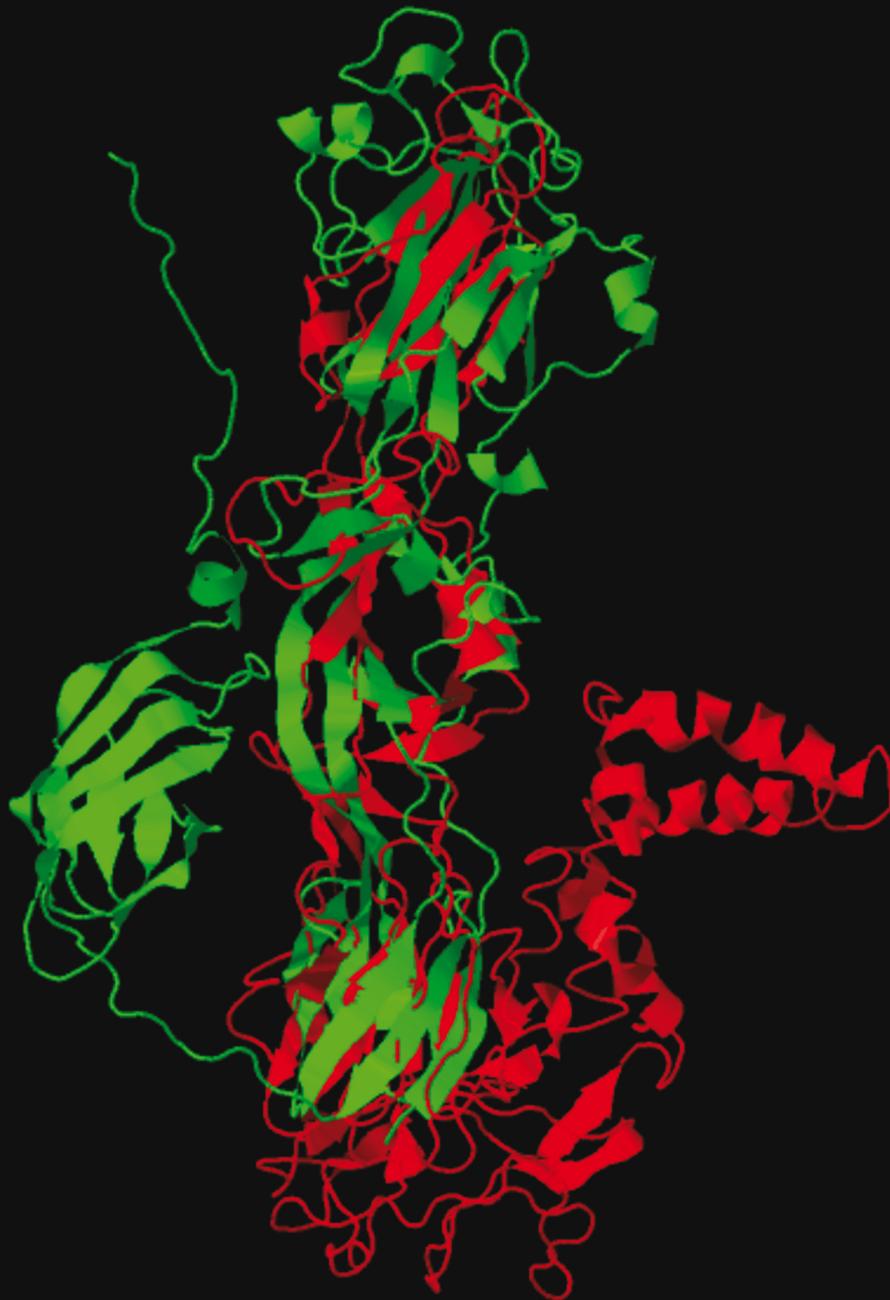


ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 37, Suplemento No. 1 - Alteraciones del sistema nervioso - Abril de 2017
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



Portada: Alineamiento de la estructura molecular de los primeros 200 aminoácidos de las proteínas E del virus del Zika y la proteína E1 del virus de la rubéola, obtenido con el programa *Partial Order Structure Alignment* (POSA) (<http://posa.godziklab.org>). La similitud de estas dos proteínas de fusión permitiría proponer una explicación sobre el neurotropismo y las alteraciones del sistema nervioso inducidas por el del virus del Zika.

Luis Alberto Gómez, Grupo de Fisiología Molecular, Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud y Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia

Gladis Montoya, Grupo de Fisiología Molecular, Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 37, Suplemento No. 1, Alteraciones del sistema nervioso - Bogotá, D.C., Colombia - Abril de 2017

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

Impresión: Imprenta Nacional de Colombia

Contenido

Editorial

- Neuropatías tropicales, un lastre del subdesarrollo y un reto en un mundo globalizado
Rodrigo Pardo-Turriago 5

Imágenes en biomedicina

- Neurocisticercosis
Gabriel Toro-González 9
- Una enfermedad antigua, pero no del pasado: paraplejia de Pott en un profesional de la salud positivo para HIV
Leonardo F. Jurado 10

Presentación de caso

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible: reporte de un caso fatal y análisis de factores predictores de mal pronóstico
Moisés Ulises Torres, Ligia Victoria Delgado, Natalia Giraldo, Piedad Urueña, Sergio Franco, Olga Helena Hernández 12

- Encefalitis autoinmunitaria asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de dos casos
José Bustos, Yasmin Sánchez, Jhon Medina, Rommy Olivieri, Julián Mojica, Johan Ortiz 20

- Neurocisticercosis racemosa (sic), diagnóstico por neuroimágenes
Carlos Hugo Zapata, Sergio Alberto Vargas, Carlos Santiago Uribe 26

Artículo original

- Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia
Roxana De las Salas, Daniela Díaz-Agudelo 33

- Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia
Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda, Jorge Enrique Machado-Alba 43

- Factores de riesgo asociados con el desarrollo de asfixia perinatal en neonatos en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010-2011
Javier Torres-Muñoz, Christian Rojas, Diana Mendoza-Urbano, Darly Marín-Cuero, Sandra Orobio, Carlos Echandía 51

- Evaluación de factores asociados al estado funcional en ancianos de 60 años o más en Bogotá, Colombia
Carlos Cano-Gutiérrez, Miguel Germán Borda, Carlos Reyes-Ortiz, Antonio J. Arciniegas, Rafael Samper-Terment 57

- Seroprevalencia y factores de riesgo de cisticercosis en dos comunidades rurales del norte del estado Anzoátegui, Venezuela
Manuel Toquero, Antonio Morocoima, Elizabeth Ferrer 66

- Primera evidencia de infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (arenavirus) en roedores *Mus musculus* capturados en la zona urbana del municipio de Sincelejo, Sucre, Colombia
Anaís Castellar, Marco Guevara, Juan D. Rodas, Andrés F. Londoño, Esteban Arroyave, Francisco J. Díaz, Silvana Levis, Pedro J. Blanco 75

- Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana
Liliana María Zuluaga, John Camilo Hernández, Carlos Felipe Castaño, Jorge Hernando Donado 86

- Autopercepción de la salud, presencia de comorbilidades y depresión en adultos mayores mexicanos: propuesta y validación de un marco conceptual simple
Eduardo Bustos-Vázquez, Julián Alfredo Fernández-Niño, Claudia Iveth Astudillo-García 92

- ¿Afecta el tratamiento con corticoides en los periodos prenatal y posnatal el neurodesarrollo del recién nacido prematuro?
Marita Lardón, José Uberos, Eduardo Narbona 104

- Confiabilidad y dimensión del cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) para la detección de síntomas de depresión en estudiantes de ciencias de la salud en Cartagena, 2014
Carlos Arturo Cassiani-Miranda, María Camila Vargas-Hernández, Eduard Pérez-Aníbal, Mariana Isabel Herazo-Bustos, Mauricio Hernández-Carrillo 112

- Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso
Luis Alberto Gómez, Gladis Montoya, Hernán Mauricio Rivera, Juan Carlos Hernández 121

Instrucciones a los autores

Contents

Editorial

- Tropical neuropathies, a burden of underdevelopment and a challenge in a global world
Rodrigo Pardo-Turriago 5

Images in biomedicine

- Neurocysticercosis
Gabriel Toro-González 9
- Ancient disease, but not a thing of the past: Pott's paraplegia in an HIV-positive health-care worker
Leonardo F. Jurado 10

Case presentation

- Posterior reversible encephalopathy syndrome: Report of a fatal case and analysis of predictive factors of a poor prognosis
Moisés Ulises Torres, Ligia Victoria Delgado, Natalia Giraldo, Piedad Urueña, Sergio Franco, Olga Helena Hernández 12
- Autoimmune encephalitis associated to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor: Report of two cases
José Bustos, Yasmin Sánchez, Jhon Medina, Rommy Olivieri, Julián Mojica, Johan Ortiz 20
- Racemose neurocysticercosis: Neuroimaging guides the diagnosis
Carlos Hugo Zapata, Sergio Alberto Vargas, Carlos Santiago Uribe 26

Original articles

- Adverse drug reactions in neonates hospitalized in neonatal intensive care units in Barranquilla, Colombia
Roxana De las Salas, Daniela Díaz-Agudelo 33
- Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia
Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda, Jorge Enrique Machado-Alba 43
- Risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in neonates at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010-2011
Javier Torres-Muñoz, Christian Rojas, Diana Mendoza-Urbano, Daryl Marín-Cuero, Sandra Orobio, Carlos Echandía 51

- Assessment of factors associated with functional status in 60 years-old and older adults in Bogotá, Colombia
Carlos Cano-Gutiérrez, Miguel Germán Borda, Carlos Reyes-Ortiz, Antonio J. Arciniegas, Rafael Samper-Ternent 57
- Seroprevalence and risk factors of cysticercosis in two rural communities in Anzoátegui state, Venezuela
Manuel Toquero, Antonio Morocoima, Elizabeth Ferrer 66
- First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in *Mus musculus* rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia
Anaís Castellar, Marco Guevara, Juan D. Rodas, Andrés F. Londoño, Esteban Arroyave, Francisco J. Díaz, Silvana Levis, Pedro J. Blanco 75
- Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort
Liliana María Zuluaga, John Camilo Hernández, Carlos Felipe Castaño, Jorge Hernando Donado 86
- Self-rated health, multimorbidity and depression in Mexican older adults: Proposal and evaluation of a simple conceptual model
Eduardo Bustos-Vázquez, Julián Alfredo Fernández-Niño, Claudia Iveth Astudillo-García 92
- Does corticosteroid treatment during the pre and postnatal periods affect the neurodevelopmental outcome of premature newborns?
Marita Lardón, José Uberos, Eduardo Narbona 104
- Reliability and dimensionality of PHQ-9 in screening depression symptoms among health science students in Cartagena, 2014
Carlos Arturo Cassiani-Miranda, María Camila Vargas-Hernández, Eduard Pérez-Aníbal, Mariana Isabel Herazo-Bustos, Mauricio Hernández-Carrillo 112
- E-ZIKV and E1-RV proteins molecular structure and their potential implications in neurotropism and nervous system disorders
Luis Alberto Gómez, Gladis Montoya, Hernán Mauricio Rivera, Juan Carlos Hernández 121
- Instructions for authors

Editorial

Neuropatías tropicales, un lastre del subdesarrollo y un reto en un mundo globalizado

“[...] Es paradójico el hecho de que la investigación de avanzada en medicina tropical se siga realizando en medio de la nieve en los institutos de viejo abolengo de Londres, París, Berlín y Amberes, en los mismos sitios donde un día se preparaban los médicos de las colonias que sustentaban su riqueza económica [...]” (1).

De esta manera se presentaba, en 1983, el impecable texto “Neurología tropical. Aspectos neuropatológicos de la Medicina Tropical”, con el que sus autores, Gabriel Toro-González, Gustavo Román-Campos y Lida Navarro, pretendían llenar un vacío evidente en la formación médica en torno a enfermedades que afectaban a un número considerable de habitantes de las zonas tropicales del mundo.

La Medicina Tropical es y ha sido la medicina del hambre, el subdesarrollo, la pobreza, la contaminación, las pestes y las llagas, y de males milenarios como la tuberculosis, la lepra y la malaria, padecimientos que adquieren el ingrato atributo de la resistencia mientras diezman comunidades enteras cuando no las sumen en un grado de extrema postración en regiones geográficas que comparten características de clima, temperatura, humedad, flora y fauna.

Los autores del texto mencionado señalaban cómo la gran mayoría de las enfermedades tropicales era el resultado no solo de factores climáticos, geográficos y raciales, sino de la confluencia de condiciones adversas de tipo socioeconómico, educativo, cultural y de saneamiento ambiental.

La gran mayoría de los países subdesarrollados (hoy llamados en desarrollo, o de ingresos bajos y medios) se encuentran situados casi exclusivamente en el trópico y el subtropico, y en ellos viven cerca de las tres cuartas partes de la población mundial en situación de pobreza o miseria, con muy bajo ingreso per cápita y una representación del consumo mundial de alimentos de menos del 8 %.

A estas bien conocidas variables asociadas a la presencia de enfermedades prevalentes en las zonas tropicales, muchas de las cuales afectan primordialmente el sistema nervioso o son el efecto secundario de la diseminación hematológica o constituyen infecciones o enfermedades sistémicas, se han venido sumando en los últimos años otras de igual importancia.

El aumento de la población, la movilidad de los grupos humanos gracias a los modernos medios de transporte, los procesos de urbanización, los cambios en el clima producto de las emisiones de los procesos de industrialización, la pobreza, las precarias condiciones sanitarias y de acceso al agua potable y el manejo ineficiente de los residuos, las endemias y las nuevas epidemias, así como procesos políticos hegemónicos y excluyentes en buena parte de los países situados en el trópico, constituyen el medio en el cual se incuban las enfermedades que distinguen estas zonas.

Por otra parte, la aparición de nuevos patógenos en Europa, las migraciones en masa promovidas por la esperanza de nuevas oportunidades lejos de las precarias condiciones políticas y sociales de muchos de los países de Asia, África e, incluso, Latinoamérica, o la necesidad de escapar del fundamentalismo político y religioso, además del calentamiento global y la reaparición de enfermedades olvidadas, contribuyen a configurar un inquietante panorama.

A ello se suma el cambio de reservorios de los virus que infectan aves y mamíferos que luego son objeto del tráfico internacional de animales, lo cual potencia la transmisión de enfermedades más allá de sus tradicionales confines.

Si bien al final del siglo veinte parecía posible contener algunas enfermedades, principalmente las infecciosas, en su ámbito de aparición mediante prácticas de vacunación, cuarentena o control de vectores, y evitando los flujos migratorios, ello no parece posible hoy, no solo debido al creciente proceso de globalización y movilidad, sino a la presión de los movimientos de migración masiva de grandes grupos de población que llevan consigo su miseria y sus enfermedades. Así, la aparición de nuevos agentes infecciosos, como el virus del Ébola en África, se convierten en una amenaza potencial para los países de Europa debido al desplazamiento de cooperantes europeos a territorios con infección prevalente, lo cual los convierte en una posible fuente de contagio, así como por las migraciones que no encuentran aún mecanismos de contención y producen un intenso debate en la Comunidad Europea.

En el 2015, cerca de 1,2 billones de pasajeros se movilizaron por el mundo como turistas y, en el 2014, la frecuencia de viajeros fue mayor a destinos en países en desarrollo (2). Esta enorme movilidad dinamiza la economía y el encuentro de las culturas pero, también, implica la diseminación del contagio y las epidemias.

Un vistazo a las estadísticas sanitarias mundiales del 2016 nos muestra, entre otros indicadores, el siguiente panorama (3): 5,9 millones de niños mueren antes de cumplir los cinco años; se producen dos millones de nuevas infecciones por HIV; hay 9,6 millones de nuevos casos de tuberculosis y 214 millones de casos de paludismo; 1.700 millones de personas necesitan tratamiento contra enfermedades tropicales desatendidas; 3.100 millones dependen de combustibles contaminantes para cocinar y 4,3 millones mueren por la contaminación que provocan, 1.800 millones de personas beben agua contaminada y 946 millones defecan al aire libre.

Además, algunas de las enfermedades más contagiosas, que se consideraban completamente controladas, parecen resurgir: tras más de dos años sin poliovirus salvajes en Nigeria, el gobierno de este país informó la presencia de dos casos nuevos (4). Por otra parte, en los países de ingresos bajos y medios en el sudeste asiático y el Pacífico occidental, se registró la mayor morbilidad por causas vinculadas al medio ambiente en el 2012, con un total de 7,3 millones de muertes (5).

En los países más pobres del mundo, la esperanza de vida al nacer es menor de los 50 años, es el caso de Uganda, Sierra Leona, Afganistán, Mozambique y Nigeria, mientras que la de las mujeres japonesas, por ejemplo, es de 86,8 años y la de los hombres en Suiza, de 81,3 años.

La conocida transición demográfica y epidemiológica ocurre en el trópico de manera desigual: mientras se mantiene una alta tasa de crecimiento vegetativo, la esperanza de vida no progresa y, en los últimos 30 años, el panorama epidemiológico sumó a estos males la amenaza del síndrome de inmunodeficiencia humana y sus consecuencias, entre ellas su presencia concomitante con la tuberculosis o la esquistosomiasis.

En los trópicos se evidencian, asimismo, diferencias no siempre bien explicadas. Como anota Baird (6), el potencial endémico y la transmisión de la malaria no es idéntica en todas las zonas tropicales. La activa e intensa transmisión de la malaria en el África subsahariana explica su impacto en las estimaciones globales de morbilidad y mortalidad. En el 2010, cerca de 327 millones de africanos vivían en zonas con prevalencias de *Plasmodium falciparum* mayores de 40 % en la población infantil, mientras que, en Asia, la población expuesta era de 16 millones.

Sin embargo, estas cifras parecen sugerir la existencia de problemas de definición, registro y métodos de vigilancia epidemiológica, como lo han planteado recientemente investigadores en India (7), lo cual cuestiona la validez de los estimadores poblacionales de muchas de las enfermedades tropicales, así como de los sistemas de vigilancia y control, con los consecuentes efectos sobre la asignación regional de recursos para combatirlas.

Un fenómeno reciente ha venido a sumarse al ya extenso índice de las neuropatías tropicales. El virus del Zika fue identificado por primera vez en Uganda en 1947, y las primeras infecciones ocurrieron de manera limitada en África y Asia en los años sesenta, con brotes aislados hasta el 2007, cuando se presentó una epidemia en Yap. En febrero del 2014, se confirmó el primer caso de infección por Zika en la isla de Pascua, Chile, lo cual marcó su llegada a las Américas, y el 7 de mayo del 2015, la Organización

Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud lanzaron una alerta epidemiológica. El 23 de mayo del mismo año, se confirmó la circulación del virus en Brasil y, en octubre, se reportó el primer caso en Colombia. El 17 de noviembre, la OMS y la OPS alertaron sobre el incremento de los casos de microcefalia y, una semana después, la Fundación Oswaldo Cruz informó sobre la posible relación entre la infección por el Zika y algunas alteraciones neurológicas, lo cual llevó a la OMS a declarar una emergencia extraordinaria para desplegar esfuerzos internacionales encaminados a contener la epidemia y controlar sus manifestaciones, en los siguientes términos:

“[...] Aunque por el momento no exista evidencia científica que confirme la relación, nuestra recomendación de declarar la emergencia se fundamenta en lo que se desconoce acerca de la agrupación de microcefalia, síndrome de Guillain-Barré y, posiblemente, otros defectos neurológicos reportados por representantes de países como Brasil y, retrospectivamente, de la Polinesia Francesa, que están asociados en tiempo y lugar con los brotes de infección por Zika [...]” (8).

Esta decisión incentivó el despliegue de un esfuerzo colectivo internacional, promovió la investigación colaborativa y asignó fondos importantes para ayudar a contener la crisis. En Latinoamérica, todos los países con presencia autóctona del virus del Zika o de sus vectores recibieron el apoyo de misiones de expertos bajo la coordinación regional de la OPS, y se promovieron programas de capacitación, protección del ambiente, control de vectores, diagnóstico oportuno y focalización de casos con complicaciones neurológicas.

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud sirvió de centro coordinador y, gracias a la cooperación internacional, logró fortalecer los métodos de diagnóstico específico y el programa de vigilancia epidemiológica de cobertura nacional en concertación con los grupos profesionales comprometidos.

Tras la aparición de la epidemia en el Brasil y su posterior entrada en Colombia, el estudio de la epidemia del Zika adquirió una especial relevancia en el país. La divulgación oportuna y el diseño coordinado de las acciones permitieron la rápida detección de los casos, una movilización comunitaria con apoyos estratégicos, un sólido registro y los primeros análisis recogidos en publicaciones internacionales de primer orden. Aún esperamos los resultados de los análisis secundarios que permitan establecer los riesgos relativos de adquirir enfermedades neurológicas en el ámbito de la diseminación de la epidemia del Zika (9,10).

En el área del Caribe, todavía no habían cesado los efectos de la epidemia del chikungunya, sin que se conocieran a cabalidad sus consecuencias en los lactantes, ni su relación con casos fulminantes de hepatitis, miocarditis y encefalitis, cuando sobrevino la epidemia del Zika y la consecuente alarma sanitaria en la región.

En virtud de la movilización activa de pasajeros, el contacto íntimo con personas infectadas en esta zona y los factores migratorios, estas nuevas amenazas se “exportan” más allá de los límites de la zona tropical y, en el caso del Zika, promovieron la aparición de más de 300 casos en los Estados Unidos en el 2016, casi todos ellos por contactos ocurridos en Centroamérica y Suramérica.

Pero mientras la epidemia emergía y se dedicaban esfuerzos importantes para su control, dado el peligro que entrañaba para los países desarrollados, especialmente en las zonas templadas, la magnitud del problema, su transformación en endemia y la permanencia de sus secuelas y efectos a largo plazo parecen haber pasado a un segundo plano para convertirse en un problema latente en las zonas tropicales, en donde se cuenta con pocos recursos, poco apoyo y menos propaganda, lo cual suscita un gran interrogante sobre la eficacia perdurable de las acciones derivadas de las declaratorias de emergencia de la OMS, como lo señala el editorial de *Lancet* del 11 de febrero de 2017.

Entre tanto, otras infecciones, como el dengue y sus manifestaciones neurológicas, la fiebre amarilla, la fiebre del Nilo y otras encefalopatías transmitidas por vectores, se han vuelto endémicas y constituyen graves problemas de salud pública en las zonas tropicales que no llegan a ocupar los titulares de la prensa internacional, pero siguen afectando a grupos considerables de la población.

Los problemas de la Neurología Tropical, previamente circunscritos, parecen desafiar las fronteras actuales y tener el poder de diseminarse a muchos sitios del mundo, con consecuencias desconocidas debido a su inusual aparición en otras zonas geográficas. La capacidad de respuesta de los países desarrollados

contrasta claramente con las desiguales circunstancias en las que se desenvuelven la investigación, la vigilancia epidemiológica, el control de vectores, el desarrollo de vacunas, y los programas de educación y minimización del riesgo en los países en desarrollo.

Hay allí un enorme reto que debemos enfrentar de manera seria y solidaria. De otra manera, la sentencia de Toro, *et al.*, consignada al inicio de esta nota, seguirá siendo de actualidad.

Rodrigo Pardo-Turriago

Profesor titular, Unidad de Neurología, Universidad Nacional de Colombia

Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. **Toro-González G, Román-Campos G, Navarro L.** Neurología Tropical. Bogotá: Editorial Printer; 1983. p. 19.
2. **Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE.** Medical considerations before international travel. *N Engl J Med.* 2016;375:247-60.
3. **Organización Mundial de la Salud.** La esperanza de vida ha aumentado en 5 años desde el año 2000, pero persisten las desigualdades sanitarias. Comunicado de prensa. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2017. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/es/.
4. **World Health Organization.** Government of Nigeria reports 2 wild polio cases, first since July 2014. News release. Fecha de consulta: 15 de febrero de 2017. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/nigeria/polio/es/.
5. **World Health Organization.** An estimated 12.6 million deaths each year are attributable to unhealthy environments. News release. Fecha de consulta: 15 de febrero de 2017. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/deaths-attributable-to-unhealthy-environments/es/.
6. **Baird JK.** Telling the human story of Asia's invisible malaria burden. *Lancet.* 2017;389:781-82.
7. **Dhingra, N, Jha P, Sharma VP, Million Death Study Collaborators.** Adult and child mortality in India: A nationally representative mortality survey. *Lancet.* 2010;376:1768-74.
8. **World Health Organization.** WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en>.
9. **Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango J, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al.** Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016;375:1513-23.
10. **Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al.** Zika virus disease in Colombia. *N Engl J Med.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604037>

IMÁGENES EN BIOMEDICINA

Neurocisticercosis

Gabriel Toro-González

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia
Universidad Nacional de Colombia

La neurocisticercosis es la infección por helmintos (*Taenia solium*) más frecuente del sistema nervioso y es endémica en Latinoamérica, Asia y África, así como en naciones desarrolladas con flujo masivo de inmigrantes provenientes de áreas endémicas.

Es una enfermedad pleomorfa y heterogénea debida a variaciones en el número y localización de las lesiones en el sistema nervioso, así como por la diversidad en la respuesta inmunitaria del huésped. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son epilepsia, signos neurológicos de focalización, hipertensión endocraneana y deterioro cognitivo. A estas manifestaciones se puede agregar la sintomatología espinal cuando el parásito invade la médula.

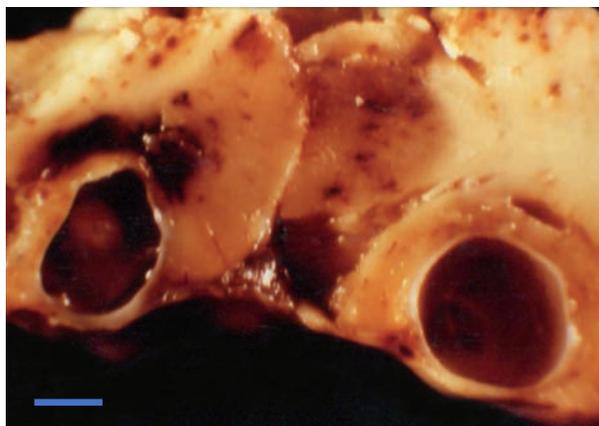


Figura 1. Pieza quirúrgica en la que se observan lesiones quísticas en el parénquima cerebral del lóbulo frontal. Fotografía tomada en 1970, cuando aún no se contaba con la tomografía computarizada ni con la resonancia magnética. La barra en la parte inferior equivale a 1 cm de longitud.

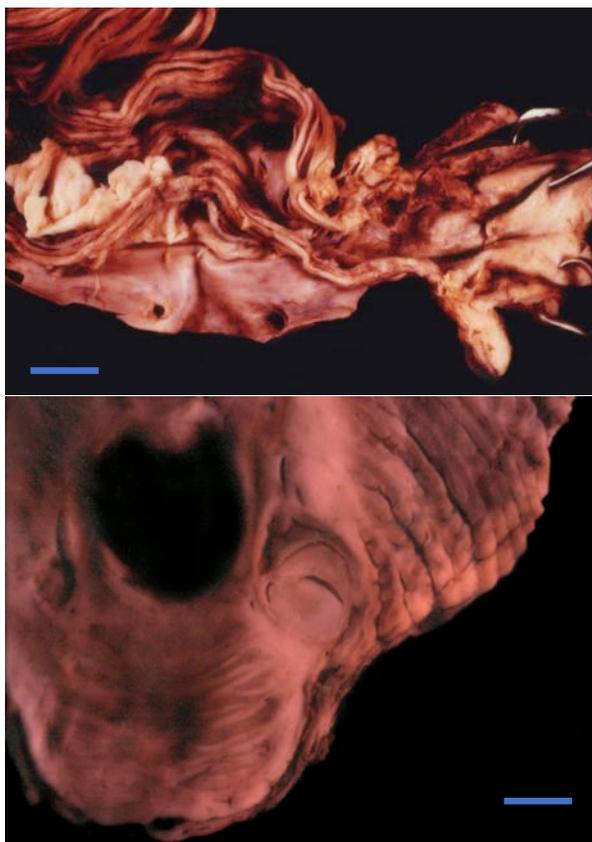


Figura 2. Raíces de la cauda equina y uno de los pedúnculos del cerebelo que muestran membranas y cisticercos en desintegración, respectivamente. Fotografías de dos necropsias diferentes. La barra en la parte inferior equivale a 1 cm de longitud.

Referencia

1. **Toro G, Nicholls RS, Lorenzana P.** Cisticercosis-Neurocisticercosis. En: Toro G, Hernández CA, Raad J, editores. Instituto Nacional de Salud, 1917-1997. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1998. p. 276-94.

Correspondencia:

Gabriel Toro-González, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 220 7700

Recibido: 09/02/17; aceptado: 09/02/17

IMAGES IN BIOMEDICINE

Ancient disease, but not a thing of the past: Pott's paraplegia in an HIV-positive health-care worker

Leonardo F. Jurado^{1,2}

¹ Centro de Investigación UNINAVARRA-CINA, Fundación Universitaria Navarra, Neiva, Colombia

² Grupo de Investigación MICROBAC-UN, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Each minute, three people die of tuberculosis in the world. This disease has affected the human race for about 70,000 years and now continues to be one of the biggest challenges in global health. In 2014, there were 9.6 million cases of active tuberculosis (12% of them were HIV-positive) and 1.5 million of tuberculosis-related deaths (0.4 million among HIV-infected patients), which makes it the leading cause of death in people living with HIV (1).

We describe the case of a 40-year-old physician, who was working for a humanitarian organization in the Colombian jungle. He presented to the emergency room after developing a mass in the lumbar region (6 x 5 cm) without local inflammatory changes, and subjective weight loss in the previous 20 days. He had a recent diagnosis of HIV infection and was already receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). No fever or other systemic signs of an inflammatory response were found.

His chest X-ray was normal, his CD4 cell count was 346 cells/ μ l and his HIV viral load was undetectable. The tuberculin skin test showed a 20 mm cutaneous induration after 18 hours of application.

A contrast-enhanced spine MRI showed an ill-defined lesion that affected predominantly the L4 and L5 vertebral bodies and adjacent discs with epidural extension resulting in spinal canal stenosis. Additionally, there were multiple abscesses in the psoas muscles bilaterally, communicating posteriorly with a dorsal paraspinous and subcutaneous collection (figures 1 and 2).

A CT-guided needle aspiration of the abscesses was performed and the samples were sent for microbiological and cytological studies. Ziehl-

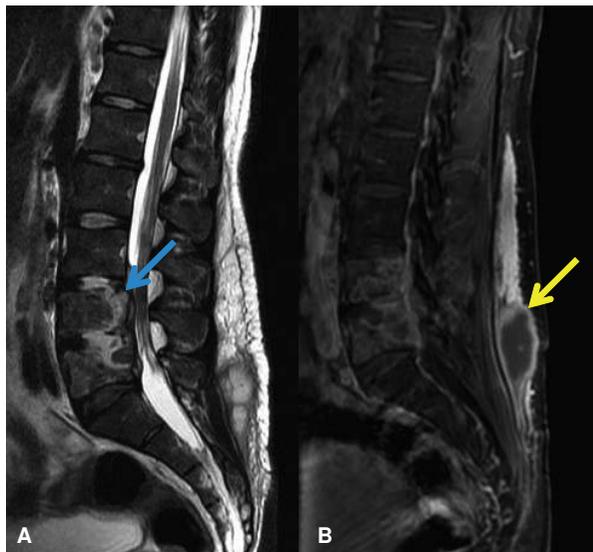


Figure 1. Sagittal T2-weighted (A) and post-contrast fat suppressed T1-weighted (B) images demonstrate L4 and L5 spondylodiscitis with anterior epidural phlegmon/abscess formation behind the L3-L5 vertebral bodies (blue arrow). Additional abscesses are seen in the prevertebral space (L4-L5) and dorsal subcutaneous soft tissues (L5/S1) (yellow arrow).



Figure 2. Axial non-fat suppressed T1-weighted image shows multiple abscesses affecting both psoas muscles and right posterior paravertebral muscles.

Corresponding author:

Leonardo F. Jurado, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 N° 45-03, edificio 471, piso 3, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (312) 873 7570
lfjuradoz@unal.edu.co

Received: 08/08/16; accepted: 14/12/16

Neelsen staining showed acid-fast bacilli, and a four drug regimen for TB treatment (rifampin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) was started along with HAART. The solid media culture was positive after 20 days of incubation and, using biochemical and molecular tests, the isolate was identified as *Mycobacterium tuberculosis* susceptible to first-line drugs.

Due to the spinal mechanical compromise, surgical stabilization was performed. After three months of quad tuberculosis treatment, 10 months of dual (rifampin and isoniazid) therapy was prescribed, resulting in healing of the lesions and weight gain, without neurological sequelae to date.

Spinal tuberculosis was initially described in 1779 by Sir Percival Pott (2) as an uncommon, but highly destructive form of extrapulmonary tuberculosis. Around 10% of individuals who develop extrapulmonary tuberculosis have skeletal involvement, with the spine being the most frequently affected anatomical structure, followed by the hip and knee. Pott's disease accounts for approximately 50% of cases of skeletal tuberculosis (3).

Tuberculosis is a main cause of death in people infected with HIV, and its risk among people living with HIV is estimated to be 40 times greater than among those without HIV infection; conversely, individuals with a new diagnosis of tuberculosis are nearly 20 times more likely to be co-infected with HIV than those without tuberculosis (4).

Tuberculosis transmission between patients and health care workers inside and outside health care facilities has been reported in virtually every country in the world (5). Our patient, thus, had an increased risk of tuberculosis (infection and disease), because of his occupation.

Characteristically, the clinical features of spinal tuberculosis include local pain and tenderness, peripheral neurological symptoms, while constitutional symptoms (weight and appetite loss, night sweats, general discomfort) are present in 20-30% of the cases (6). However, our patient only presented with one of these symptoms (weight loss).

Destructive changes of the intervertebral disc and the adjacent vertebral bodies, with subsequent development of paravertebral abscess were seen in our patient. However, the typical collapse of the spinal elements and spinal kyphotic deformity (6) were not present (figures 1 and 2).

The evolution of spinal tuberculosis is slow and insidious, ranging from few months to a few years, the average duration varies from 4 to 11 months (6). This case is particularly interesting because of the rapid progression of the disease, as previously reported in HIV-positive patients (4). HIV infection is able to modify the initial clinical presentation and evolution of tuberculosis (4).

Tuberculosis remains a major cause of death worldwide and constitutes, along with malaria and HIV infections, a huge challenge for global health (7). The emergence and spread of tuberculosis/HIV co-infection, as well as the increasing prevalence of drug-resistant mycobacterial strains, further hinder the efforts for global tuberculosis control. Despite the increasing public awareness and clinical efforts aimed at reducing the global burden of tuberculosis, much remains to be done.

Conflicts of interest

The author declares no conflict of interest.

Funding

None.

References

1. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014.
2. **Pott P.** Remarks on that kind of palsy of the lower limbs which is frequently found to accompany a curvature of the spine, and is supposed to be caused by it, together with its method of cure, to which are added observations on the necessity and propriety of amputation in certain cases and under certain circumstances. London: J. Johnson; 1779.
3. **Jurado LF, Murcia MI, Hidalgo P, Leguizamón JE, González LR.** Phenotypic and genotypic diagnosis of bone and miliary tuberculosis in a HIV patient in Bogotá, Colombia. *Biomédica.* 2015;35:8-15. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2275>
4. **Kwan C, Ernst J.** HIV and tuberculosis: A deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:351-76. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00042-10>
5. **Jurado LF, Palacios DM, Álvarez J, Baldión M, Campos G.** Pathological and molecular diagnosis in a case of primary laryngeal tuberculosis in a physician. *Biomédica.* 2014;34:15-20. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1624>
6. **Moon MS.** Tuberculosis of spine: Current views in diagnosis and management. *Asian Spine J.* 2014;8: 97-111. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.97>
7. **Goldberg DE, Siliciano RF, Jacobs WR Jr.** Outwitting evolution: Fighting drug-resistant TB, malaria, and HIV. *Cell.* 2012;148:1271-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.021>

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome de encefalopatía posterior reversible: reporte de un caso fatal y análisis de factores predictores de mal pronóstico

Moisés Ulises Torres¹, Ligia Victoria Delgado², Natalia Giraldo³, Piedad Urueña⁴,
Sergio Franco⁴, Olga Helena Hernández⁵

- ¹ Especialización en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia
- ² Especialización en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- ³ Especialización en Neurología Clínica, Hospital General Ciudad Real, Ciudad Real, España
- ⁴ Servicio de Neurorradiología, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia
- ⁵ Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

El síndrome de encefalopatía posterior reversible es una condición que responde a múltiples causas y presenta características clínicas o radiológicas distintivas; los intensivistas y los médicos de urgencias deben conocerlo con el fin de hacer el diagnóstico y ordenar el tratamiento oportuno.

Se presenta un caso fatal de síndrome de encefalopatía posterior reversible, en el cual se determinaron los factores de riesgo relacionados con el resultado final. Un hombre de 60 años sin antecedentes médicos ingresó por urgencias con depresión de la conciencia, convulsiones y tensión arterial elevada. Las imágenes de la tomografía revelaron un hematoma cerebeloso posterior, y las de resonancia magnética mostraron zonas isquémicas, edema vasogénico que se extendía desde los tálamos hacia el tallo cerebral, los pedúnculos cerebelosos medios y la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebelosos, así como zonas de transformación hemorrágica.

A pesar del tratamiento médico y quirúrgico recibido, el paciente falleció. Se determinaron los factores de riesgo que se han descrito como causa de muerte en este síndrome. Este caso demuestra que dicho síndrome puede ocurrir sin que se hayan detectado factores de riesgo desencadenantes y pone en evidencia la necesidad de su reconocimiento temprano para establecer una intervención adecuada y evitar daños o un desenlace fatal. Además, abre el camino a nuevos estudios sobre la propensión a desarrollarlo y las medidas preventivas que pueden adoptarse.

Palabras clave: edema encefálico; sustancia blanca; síndrome de leucoencefalopatía posterior; síndromes de neurotoxicidad; hemorragia cerebral; imagen por resonancia magnética.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3299>

Posterior reversible encephalopathy syndrome: Report of a fatal case and analysis of predictive factors of a poor prognosis

Posterior reversible encephalopathy syndrome is an illness with multiple causes and distinctive clinical-radiological characteristics that should be known by intensivists and emergency room physicians for a timely diagnosis and treatment. A fatal case of posterior reversible encephalopathy syndrome is presented, and the risk factors related to the outcome are identified.

A 60-year-old man without a relevant medical history arrived at the emergency room presenting with depressed consciousness, seizures, and high blood pressure. Tomographic images revealed a posterior cerebellar hematoma. Resonance images showed ischemic zones, vasogenic edema from the thalamus to the brain stem, middle cerebellar peduncles, deep white matter of the cerebral hemispheres, and zones of hemorrhagic transformation. Despite medical-surgical management, the patient died. The risk factors described as the cause of the fatal outcome were identified. This case demonstrates that posterior reversible encephalopathy syndrome can occur without triggering risk factors and highlights the need for early recognition to establish an appropriate intervention to avoid injury or a fatal outcome. Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome provide opportunities to investigate the susceptibility for the development of this condition and to establish appropriate preventive measures.

Contribución de los autores:

Moisés Torres, Olga Hernández, Ligia Delgado y Natalia Giraldo: búsqueda bibliográfica y redacción del manuscrito
Piedad Urueña y Sergio Franco: descripción de las imágenes
Piedad Urueña y Olga Helena Hernández: revisión final

Key words: Brain edema; white matter; posterior leukoencephalopathy syndrome; neurotoxicity syndromes; cerebral hemorrhage; magnetic resonance imaging.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3299>

En 1996, Hinchey, *et al.*, describieron en algunos pacientes hospitalizados por enfermedad aguda, un síndrome reversible caracterizado por cefalea, alteración de la función mental, convulsiones y pérdida de la visión (1); estos hallazgos clínicos se relacionaron con signos de leucoencefalopatía de localización predominantemente cerebral posterior en los estudios de imágenes, por lo cual recibió el nombre de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (1,2).

La génesis de esta condición aún se desconoce y su fisiopatología es tema de debate. Su aparición se ha relacionado con algunas condiciones clínicas (1,3,4), entre ellas, hipertensión arterial, preeclampsia, enfermedad renal crónica, inmunosupresión producida por medicamentos y enfermedades autoinmunitarias. Gracias a un mayor refinamiento de las imágenes de resonancia magnética, Casey, *et al.* (5), encontraron 'hiperintensidades' simétricas en las imágenes de secuencia de tiempo de relajación transversal (T2) con compromiso de la sustancia blanca, predominantemente en los lóbulos parietal y occipital. Fue a partir de esta descripción que la condición recibió el nombre de síndrome de encefalopatía posterior reversible (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). Hoy sabemos que su localización cerebral posterior no es la única, ya que otras áreas, como la sustancia blanca profunda, el tallo cerebral, el cuerpo caloso y los núcleos basales, pueden verse comprometidas (6). La gran mayoría de los casos no son fatales y los pacientes se recuperan en dos o tres semanas, con leves secuelas neurológicas (3,7).

Se reporta aquí un caso de síndrome maligno de encefalopatía posterior reversible en un paciente con antecedentes de tabaquismo y alergia a la penicilina. Se obtuvo un relato detallado de su comportamiento clínico y se tomaron imágenes de tomografía computadorizada y de resonancia magnética de cráneo; además, se hizo una búsqueda de la literatura científica sobre los factores asociados con un desenlace fatal.

Correspondencia:

Olga Helena Hernández, Calle 55 N° 46-36, Medellín, Colombia
Teléfono: (320) 698 9432
olgahdezo@gmail.com

Recibido: 30/03/16; aceptado: 17/07/16

Reporte del caso

Día 1. Un hombre de 60 años de edad con antecedentes de tabaquismo y alergia a la penicilina ingresó al servicio de atención primaria con cefalea de inicio agudo e intensidad progresiva, asociada a mareos.

En el momento del ingreso en urgencias, el paciente presentaba tensión arterial de 220/140 mm Hg y tensión arterial media de 167 mm Hg; no se reportaron otros resultados relevantes en el examen físico.

Se le administró inicialmente nitroprusiato de sodio, sin lograr un control óptimo de la tensión arterial.

Estando en observación, el paciente presentó una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada de corta duración (menos de un minuto), con relajación del esfínter vesical y desviación de la mirada, y posteriormente, un período corto de confusión, somnolencia y disartria. Se consideró que se trataba de una encefalopatía hipertensiva, por lo cual se le administró, además, tratamiento antihipertensivo con tiazida, enalapril y betabloqueadores orales, tras lo cual se lo remitió a un centro especializado en atención de condiciones neurológicas críticas.

En el momento del ingreso a este centro, el paciente tenía una frecuencia cardíaca de 68 latidos por minuto, tensión arterial de 205/105 mm Hg, tensión arterial media de 155 mm Hg, saturación de 100 %, y frecuencia respiratoria de 17 respiraciones por minuto.

En el examen neurológico se encontró un paciente alerta, orientado, con una puntuación de 15 sobre 15 en la escala de coma de Glasgow (apertura ocular: 4, respuesta verbal: 5, respuesta motora: 6), con pupilas reactivas (3 mm), pares craneanos del II al XII conservados en forma simétrica, fuerza de 5 sobre 5 en las cuatro extremidades, ataxia en el hemicuerpo izquierdo, sensibilidad conservada y reflejos bilaterales normales.

En los exámenes de laboratorio, se encontró compromiso de la función renal (cuadro 1), en tanto que en la tomografía computadorizada simple se evidenció un hematoma en el hemisferio cerebeloso derecho de 9,2 ml con compresión del IV ventrículo e hidrocefalia secundaria, además de hipodensidad a nivel de puente (figura 1).

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio practicados en el momento del ingreso del paciente

Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos (mm ³)	11.400	4.000-11.000
Hemoglobina (g/dl)	13	13-16
Plaquetas (mm ³)	163.000	150.000-450.000
TP/INR (s)	13/0,89	
TPT (s)	29,9	
Nitrógeno ureico (mg/dl)	26,3	7-25
Creatinina (mg/dl)	2,31	0,7-1,30
AST (U/l)	22	15-37
ALT (U/l)	26,2	30-65

TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; INR: *International Normalized Ratio*; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alaninotransferasa

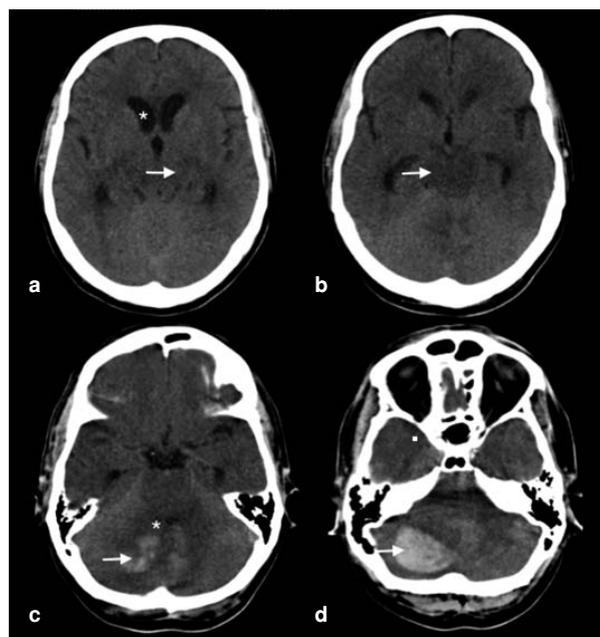


Figura 1. Cortes axiales tomográficos en los que se observa hipodensidad en pedúnculos cerebrales y en mesencéfalo (flechas en **a** y **b**). Hematoma intraparenquimatoso cerebeloso derecho (flechas en **c** y **d**), con efecto de masa sobre el IV ventrículo (asterisco en **c**) y dilatación secundaria del sistema ventricular supratentorial (asterisco en **a**)

El paciente se remitió a la unidad de cuidados intensivos neurológicos en donde se inició su monitorización invasiva con línea arterial radial, catéter venoso central y sonda vesical; se le hizo evaluación neurológica seriada y manejo médico de la tensión arterial según las guías de la institución (cuadro 2).

Día 2. El paciente presentó deterioro sutil del estado de alerta y paresia del VI par craneal bilateral, por lo cual se decidió hacer una craniectomía

descompresiva de la fosa posterior, drenaje del hematoma subdural, corticecotomía cerebelosa y drenaje del hematoma intracerebeloso, procedimiento que se llevó a cabo sin complicaciones. Después de la cirugía, se siguió atendiendo al paciente en la unidad de cuidados intensivos neurológicos, pues debía continuarse el tratamiento antihipertensivo intravenoso.

Día 3. En las siguientes 24 horas, el deterioro neurológico se agudizó, con somnolencia, bradialia, bradipsiquia, mayor compromiso bilateral del VI par craneal y ausencia de reflejo nauseoso, con debilidad motora acompañada de cuadriparesia, fuerza de 2 sobre 5, y reflejos profundos exaltados con signo de Babinski bilateral. Por su condición, el paciente requirió intubación endotraqueal y respiración mecánica asistida.

En la tomografía computadorizada de control se observó persistencia de la hipodensidad de la región mesencefálica, así como cambios por la craniectomía suboccipital y el drenaje del hematoma cerebeloso derecho (figura 2). Debido a la persistencia del deterioro clínico, se hizo una resonancia magnética en la cual se encontraron múltiples eventos isquémicos (edema citotóxico) que afectaban especialmente los territorios de ambas arterias cerebrales posteriores y de la arteria cerebral media, y el territorio limitrofe profundo de dichas arterias; la hipodensidad tomográfica en el mesencéfalo y en el puente correspondía a edema vasogénico (figura 3).

Días 4 y 5. Se continuó la vigilancia hemodinámica y neurológica, y se tomaron medidas para controlar el edema cerebral (tratamiento con agentes osmóticos y sedación profunda); debido a la presencia de un síndrome de reacción inflamatoria sistémica y de bacilos Gram negativos en la secreción traqueal, se inició el tratamiento antibiótico.

Cuadro 2. Medicamentos usados en el tratamiento

Medicamento	Dosis máxima
Intravenosos	
Nitroprusiato de sodio	5 µg/kg por minuto
Labetalol	300 mg
Orales	
Amlodipino	10 mg/día
Prazosin	2 mg cada 8 horas
Carvedilol	25 mg cada 8 horas
Minoxidil	10 mg cada 8 horas
Tratamiento con agentes osmóticos	
Solución salina hipertónica al 7,5 %	150 ml intravenosos cada 8 horas

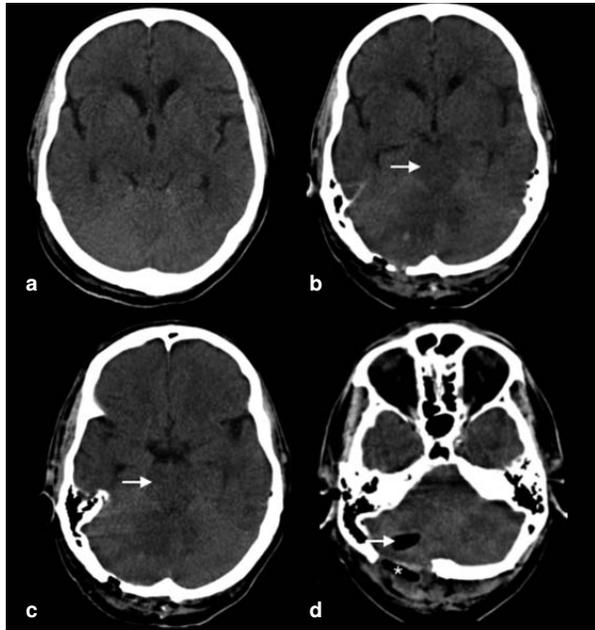


Figura 2. Cortes axiales en la tomografía en los que se observa hipodensidad en mesencéfalo y protuberancia (flechas en **b** y **c**), cambios posteriores a la craneotomía suboccipital derecha (asterisco en **d**), con drenaje de hematoma cerebeloso derecho y cavidad quirúrgica con neumocéfalo (flecha en **d**)

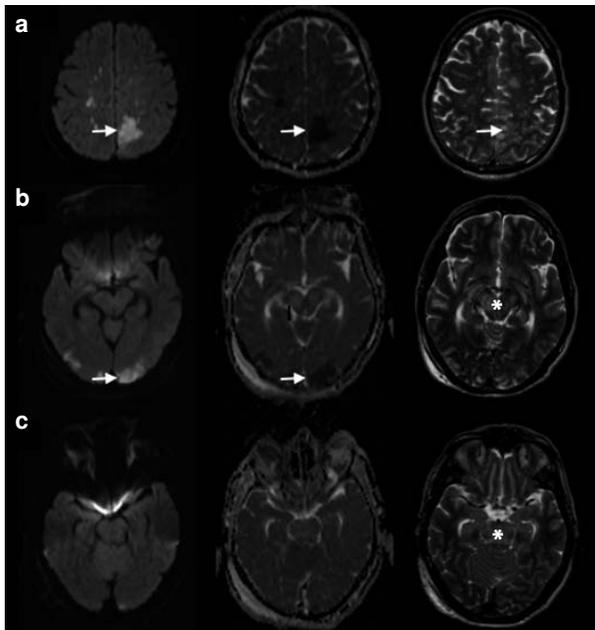


Figura 3. Imágenes de difusión (b-1000 – coeficiente de difusión aparente, CDA) y ponderadas en secuencia de tiempo de relajación transversal (T2). **a** Áreas de hiperintensidad en b-1000 con hipointensidad en CDA por restricción en la difusión tisular, con representación en T2, localizadas en los centros semioviales (flechas). **b** Edema vasogénico en los pedúnculos cerebrales y en el mesencéfalo (asterisco) y áreas de restricción de la difusión tisular en los lóbulos occipitales (flechas). **c** Edema vasogénico en el puente (asterisco)

Día 6. Se logró estabilizar la tensión arterial del paciente (132/57 mm Hg). En el examen se evidenció apertura ocular en respuesta al estímulo, pupilas reactivas (3 mm), reflejo corneal, reflejo tusígeno débil, y flexión débil de las extremidades. Se observó un ligero aumento de la creatinina, sin que se cumplieran los criterios para aplicar diálisis.

Se decidió tomar imágenes de las lesiones por resonancia magnética, en las cuales se evidenció un aumento de las zonas isquémicas en ambas arterias cerebrales posteriores y en la arteria cerebral media, así como en el territorio límite profundo de esta, además de edema vasogénico que se extendía hasta la región del núcleo basal, la mesencefálica y el tallo cerebral, y la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebelosos (figura 4).

Días 7 a 10. A pesar del manejo médico y quirúrgico, el deterioro clínico del paciente fue en aumento hasta llegar a un estado de mínima conciencia,

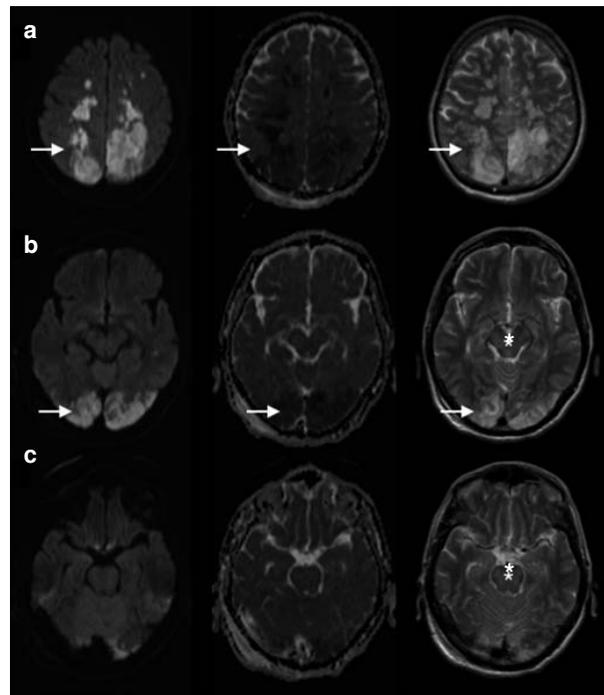


Figura 4. Imágenes de difusión (b-1000 – CDA) y ponderadas en secuencia de tiempo de relajación transversal (T2). **a** Aumento de las áreas de hiperintensidad en b-1000 con hipointensidad en CDA por restricción en la difusión tisular, con representación en T2, localizadas en los centros semioviales (flechas). **b** Edema vasogénico en los pedúnculos cerebrales y en el mesencéfalo (asterisco), y áreas de restricción de la difusión tisular en los lóbulos occipitales, las cuales aumentaron con respecto al control (flechas). **c** Edema vasogénico en el puente, el cual permaneció estable (asterisco)

cuadriparesia y ausencia de reflejos del tallo. Se les explicó a sus familiares la gravedad de la lesión neurológica y, en el día 11, el paciente falleció.

Discusión

Se presenta un caso de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) que resultó en la muerte del paciente, lo cual es inusual en esta condición benigna y reversible. El paciente no tenía antecedentes de importancia e ingresó a urgencias por un episodio de hipertensión; de manera incidental, se le detectó enfermedad renal crónica en estadio 3. La descripción de Hinchey, *et al.* (1), ya destacaba la hipertensión arterial acelerada (urgencia hipertensiva) como causa de este síndrome y se observó que, cuando la hipertensión arterial se presentaba *de novo*, representaba un factor adicional de riesgo, probablemente por la falta de adaptación de la barrera hematoencefálica a los cambios hemodinámicos del estado hipertensivo; este estado se conoce como falla de la autorregulación cerebral (8).

La autorregulación cerebral se basa en la modificación de la resistencia vascular cerebral (vasodilatación o vasoconstricción cerebral) para garantizar un flujo sanguíneo cerebral que supla las necesidades metabólicas de cada momento. Dicha autorregulación está determinada, en gran medida, por la presión parcial de dióxido de carbono y por la tensión arterial media y, en menor medida, por la presión parcial de oxígeno, la adenosina, el pH, etc.

Su objetivo es obtener una presión de perfusión cerebral que mantenga regulado el flujo sanguíneo cerebral, la cual depende de la tensión arterial media y de la presión intracraneal; se la define como la presión necesaria para perfundir el tejido nervioso y garantizar un buen funcionamiento metabólico. Una presión de perfusión cerebral menor de 50 mm Hg implica una disminución grave del flujo sanguíneo cerebral, con el riesgo de isquemia. Los valores por encima de 60 a 70 y hasta 150 mm Hg se han determinado como seguros en adultos. Cuando se supera este umbral, aparece una vasodilatación cerebral que lleva a la perfusión excesiva con ruptura vascular y edema.

Para frenar este proceso, entra en acción un mecanismo compensatorio que consiste en una vasoconstricción autorreguladora que termina generando edema por hipoxia e isquemia cerebral, con una mayor lesión del tejido cerebral, lo cual se explica por la presencia de enfermedad vascular periférica y un aumento en la producción del factor de

crecimiento endotelial vascular como reacción a la hipoxia (6 a 24 horas), que genera la formación de vasos sanguíneos e incremento de la permeabilidad endotelial (9).

Esta hipótesis postula que, a cierto nivel, la hipertensión arterial sobrepasa los límites de autorregulación cerebral, dando paso a un estado de perfusión excesiva que produce edema cerebral vasogénico, lo cual explica los hallazgos en el síndrome de encefalopatía posterior reversible.

En este paciente se presentó la urgencia hipertensiva, pero no tenía antecedentes de hipertensión arterial, por lo cual se postuló que sus mecanismos de autorregulación cerebral se vieron sobrepasados por los altos niveles de tensión arterial, lo cual produjo el edema cerebral cuyo primer signo fue la hemorragia intracraneal.

Hefzy, *et al.* (10), analizaron 151 casos de pacientes con factores de riesgo descritos para el síndrome de encefalopatía posterior reversible, como la hipertensión arterial, la inmunosupresión posterior a un trasplante o debida a medicamentos, la sepsis y la preeclampsia, entre otros, y reportaron una incidencia de hemorragia cerebral de 15,2 % (23 de 151 pacientes); además, 9 (5,9 %) de los 151 pacientes tenían hipertensión arterial como único signo asociado al síndrome y, de ellos, dos eran hipertensos (22,2 %) y presentaron hemorragia cerebral. Es importante recalcar que estos dos pacientes se catalogaron como hipertensos graves (tensión arterial media >116 mm Hg). En el presente caso hubo, además, hemorragia en la fosa posterior y el registro inicial de la tensión arterial media fue de 155 mm Hg. Por lo tanto, la hipertensión grave detectada *de novo* fue uno de los factores determinantes en este caso fatal del síndrome.

A pesar del manejo que se le dio, el paciente descrito aquí tuvo una evolución desfavorable, la cual se constató en las imágenes de resonancia magnética. En este mismo sentido, Bartinsky, *et al.* (6), evaluaron la distribución de las lesiones en las imágenes de 136 pacientes con síndrome de encefalopatía posterior reversible (en 22 se hizo tomografía y, en 114, resonancia magnética), y evidenciaron una distribución del edema vasogénico (focal o confluyente) de la sustancia blanca: a nivel occipital y parietal en el 98 % de ellos; en 68 %, en el lóbulo frontal; en 40 %, a nivel temporal y occipital; en 32 %, en el cerebelo; en 13 %, en el tallo cerebral; en 14 %, en los núcleos basales; en 18 %, en la sustancia blanca profunda, y en 10 %, en el cuerpo calloso.

Estos patrones de imágenes se definieron como: 1) edema vasogénico holohemisférico (22,8 %), el cual compromete los lóbulos frontal, parietal y occipital, así como los territorios de las arterias cerebrales anteriores, media y posterior; 2) edema vasogénico del surco frontal superior (27,2 %), el cual afecta principalmente los lóbulos frontales y, en menor grado, los lóbulos parietal y occipital; 3) edema vasogénico parietal y occipital (22,1 %), patrón típico de compromiso de la sustancia blanca a nivel parietal y occipital, y 4) edema vasogénico parcial o asimétrico (27,9 %), el cual es una expresión incompleta de los tres patrones previamente descritos.

Lo anterior indica que las lesiones de este síndrome no son únicas y que, más bien, pueden encontrarse en forma combinada, como en el presente caso, en el cual el edema cerebral holohemisférico evolucionó de edema vasogénico a edema citotóxico con subsecuentes infartos cerebrales, aunque no en el tallo cerebral, en la región del núcleo basal ni en el mesencéfalo, en donde el compromiso correspondía al patrón profundo del síndrome (*Deep Brain Reversible Encephalopathy*, DBRE).

Según algunas publicaciones, la localización y la distribución del edema pueden determinar la gravedad de la lesión; con base en las imágenes por resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada de fluido (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*, FLAIR), MacKinney, *et al.* (11), por ejemplo, definieron: los casos leves, como aquellos en los cuales el edema afecta la sustancia blanca cortical y subcortical; los casos moderados, como aquellos en los cuales existe edema confluyente que se extiende desde la corteza hasta la sustancia blanca profunda, y los casos graves, como aquellos en los cuales se observa edema confluyente que se extiende desde la corteza hasta el ventrículo, o edema o hemorragia, o desplazamiento de la línea media, o herniación, o efecto de masa, o compromiso del cerebelo o del tallo cerebral o los núcleos basales (DBRE). El presente caso se clasificó como grave, lo cual probablemente explica el comportamiento maligno y el desenlace fatal.

Debido a dicho desenlace, se hizo una búsqueda de factores predictores del síndrome de encefalopatía posterior reversible y se encontraron varios que deben tenerse en cuenta en esta condición. Hefzy, *et al.* (10), reportaron que, a pesar de su usual resultado favorable, dicho síndrome se asocia con una mortalidad de 5 a 15 % de los casos y que la transformación hemorrágica (petequias,

hematomas, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intraventricular) aumenta la mortalidad a 29 %. En el presente caso, llama la atención la presentación inicial con un hematoma de gran tamaño en el hemisferio cerebeloso derecho, similar al del caso fatal reportado por Macdonnel (12) en un joven de 14 años, que desarrolló hipertensión aguda después de un trasplante renal, y un edema extenso de la sustancia blanca subcortical con hemorragia subaracnoidea, sangrado en el parénquima y hemorragia intraventricular, lo cual, finalmente, resultó en muerte cerebral.

En otro estudio retrospectivo, Alhilali, *et al.*, evaluaron si los datos demográficos y los hallazgos de las imágenes y de laboratorio predecían un desenlace fatal en un grupo de 47 pacientes con síndrome de encefalopatía posterior reversible (13). El análisis multivariado mostró que la urgencia hipertensiva como causa (*odds ratio*, OR=1,6; IC_{95%} 1,34-1,92), la presencia de hemorragia (OR=4,77; IC_{95%} 3,09-672) y la hipoglucoorraquia (OR=1,93; IC_{95%} 1,5-2,48), se relacionaban con la muerte atribuida directamente a los efectos tóxicos del síndrome.

En una cohorte retrospectiva de 70 pacientes con este síndrome, Legriel, *et al.*, analizaron variables clínicas, demográficas y de laboratorio, y usaron la escala de Glasgow para el resultado con el fin de evaluar el estado funcional a los 90 días (14). En el análisis multivariado, encontraron que la hiperglucemia en el momento de la aparición del síndrome (OR=1,22; IC_{95%} 1,02-1,45) y un tiempo de más de 30 minutos entre su inicio y la corrección de la causa (OR=3,3; IC_{95%} 1,04-10,46) se relacionaban con la mortalidad. En el presente caso, se detectaron estos dos factores asociados con un mal pronóstico: hiperglucemia de 175 mg/dl al ingreso y retraso de más de 24 horas en corregir la urgencia hipertensiva.

Conclusiones

En este caso, el síndrome de encefalopatía posterior reversible desembocó en la muerte de un paciente sin factores de riesgo, que presentó hemorragia en la fosa posterior y tensión arterial elevada, aunque no tenía antecedentes de hipertensión arterial.

Entre los factores de riesgo que pueden indicar el curso maligno o el desenlace fatal del síndrome, se encontraron: origen hipertensivo, compromiso holohemisférico, extensa distribución del edema, transformación hemorrágica, hiperglucemia en el momento del ingreso, hipoglucoorraquia y retraso en la corrección de la causa aparente (urgencia hipertensiva).

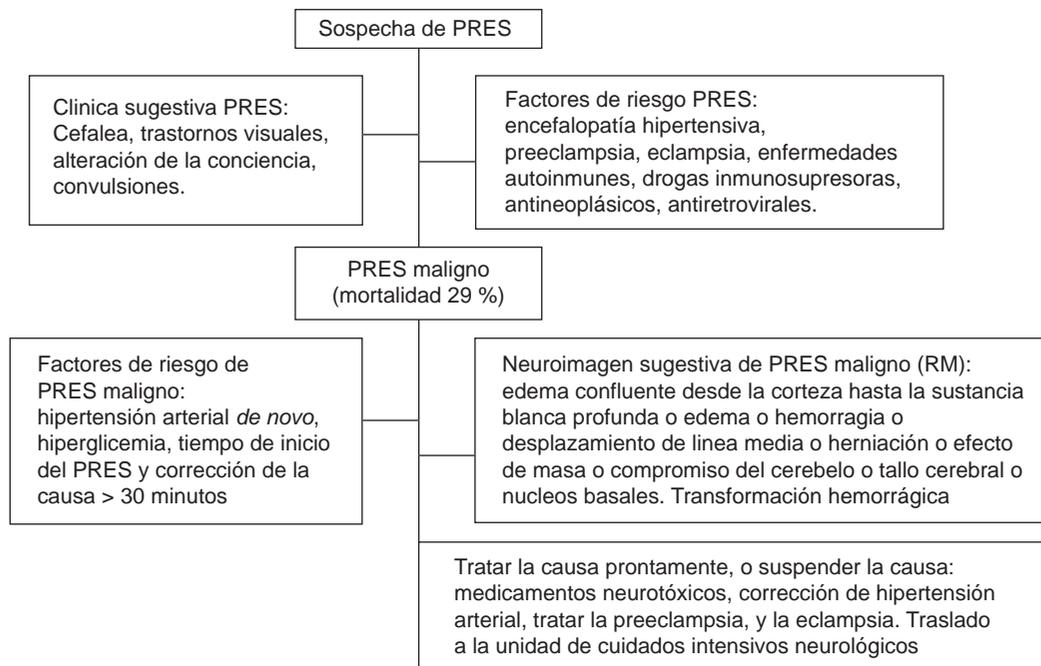


Figura 5. Algoritmo propuesto por los autores para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de encefalopatía posterior reversible: detección de pacientes con signos clínicos sugestivos y con factores de riesgo; decisión sobre la toma de imágenes; tratamiento oportuno. Detección de pacientes con factores de riesgo para desarrollar el síndrome en su forma maligna o de posible desenlace fatal; confirmación de los hallazgos mediante imágenes; tratamiento oportuno
PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible; RM: resonancia magnética

Este caso demuestra que la encefalopatía posterior reversible puede aparecer en pacientes sin factores de riesgo desencadenantes y pone en evidencia la necesidad de su reconocimiento temprano para establecer una intervención adecuada y evitar los daños o la muerte. Además, abre el camino para futuras investigaciones sobre la propensión a desarrollarlo y sobre las medidas preventivas o de tratamiento adecuadas.

Dado que en este síndrome es fundamental determinar la causa e instaurar un tratamiento oportuno para evitar secuelas y un posible desenlace fatal, se propone un esquema de diagnóstico y tratamiento (figura 5).

Consideraciones éticas

Se obtuvo el aval del Comité de Ética del Instituto Neurológico de Colombia (INDEC), y el consentimiento informado de los familiares del paciente para la publicación del caso y de las imágenes diagnósticas, con el debido respeto por la privacidad del paciente y de sus familiares, y por la confidencialidad de los datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602223340803>
2. Yoshida K, Kamamoto T, Mori K, Maeda M. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with hypertensive encephalopathy--case report. *Neurol Med Chir.* 2001;41:364-9. <http://doi.org/10.2176/nmc.41.364>
3. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1036-42. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0928>
4. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2007;33:230-6. <http://doi.org/10.1007/s00134-006-0459-0>
5. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1199-206.
6. Rykken JB, McKinney AM. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:1320-7. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0549>

7. **Rykken JB, McKinney AM.** Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2014;35:118-35. <http://doi.org/10.1053/j.sult.2013.09.007>
8. **Bartynski WS.** Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies surrounding patho-physiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1043-9. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0929>
9. **Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J.** Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurologia.* 2015;30:16-22. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.09.002>
10. **Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D.** Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: Imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol.* 2009;30:1371-9. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1588>
11. **McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al.** Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol.* 2007;189:904-12. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.2024>
12. **Martins WA, Marrone LC.** Malignant posterior reversible encephalopathy syndrome: A case of posterior irreversible encephalopathy syndrome. *J Clin Neurol.* 2016;12:236-7. <http://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.2.236>
13. **Alhilali LM, Reynolds AR, Fakhran S.** A multi-disciplinary model of risk factors for fatal outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci.* 2014;347:59–65. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.019>
14. **Legriél S, Schraub O, Azoulay E, Hantson P, Magalhaes E, Coquet I, et al.** Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PLoS One.* 2012;7:e44535. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044534>

PRESENTACIÓN DE CASO

Encefalitis autoinmunitaria asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de dos casos

José Bustos^{1,2}, Yasmin Sánchez^{2,3}, Jhon Medina², Rommy Olivieri², Julián Mojica², Johan Ortiz²

¹ Departamento de Neurología, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

² Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

³ Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

La encefalitis asociada a anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato es un síndrome neurológico que se presenta más comúnmente en mujeres jóvenes y frecuentemente se asocia al teratoma de ovario. Se caracteriza por un cuadro clínico agudo con síntomas generales inespecíficos que evoluciona hacia deterioro neurológico, psicosis y convulsiones; en su etapa más avanzada, se asocia con movimientos anormales y disautonomía.

Se reportan dos casos en mujeres de 23 y 12 años. Dada su baja incidencia, se explica el proceso clínico que llevó a su diagnóstico y las opciones de tratamiento empleadas.

Palabras clave: encefalitis; receptores de glutamato; N-metilaspártato; autoinmunidad; inmunoterapia; anticuerpos.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2909>

Autoimmune encephalitis associated to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor: Report of two cases

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a neurological syndrome that is more common in young women and is often associated with ovarian teratoma. It is characterized by acute general unspecific symptoms that evolve to neurological deterioration, psychosis and seizures. In its more advanced stage it is associated with abnormal movements and dysautonomia.

We report two cases in women of 23 and 12 years of age. Given its low incidence, we present the clinical exercise that led to their diagnoses and the treatment options employed.

Key words: Encephalitis; receptors, glutamate; N-methylaspártate; autoimmunity; immunotherapy; antibodies.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2909>

Entre los receptores del glutamato se encuentra el N-metil-D-aspartato, el cual está involucrado en la plasticidad sináptica, los procesos de aprendizaje y la memoria (1). La encefalitis asociada a anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato es un síndrome neurológico autoinmunitario que inicialmente se consideró paraneoplásico (2) y afecta principalmente a mujeres jóvenes. Por lo general, se asocia al teratoma de ovario, aunque

también se han descrito casos en ambos sexos, en diferentes grupos de edad y en sujetos sin procesos neoplásicos de base (3,4). En el 2007, se hizo su caracterización más completa con el reporte de 12 casos relacionados con teratoma de ovario (5).

Desde entonces, el número de casos informados ha aumentado (6) debido al reconocimiento de su etiología y sus manifestaciones clínicas, así como a la disponibilidad de técnicas diagnósticas adecuadas (7). En Colombia, se ha publicado hasta la fecha un caso de encefalitis autoinmunitaria asociada a anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato en un paciente pediátrico (8). En este reporte se presentan dos casos atendidos en el Hospital San Rafael de Tunja.

Correspondencia:

José Luis Bustos, Carrera 4 N° 32-14, apartamento 401, Tunja, Colombia

Teléfono: (302) 412 8468; fax: (302) 740 5030

jose.bustos@uptc.edu.co

Recibido: 30/06/15; aceptado: 02/08/16

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la investigación y la escritura del manuscrito.

Caso 1

Se trata de una mujer de 23 años de edad que había tenido un embarazo un año antes y consultó en diciembre de 2014 por un cuadro clínico de cuatro días de evolución, consistente en alucinaciones auditivas y visuales. La paciente manifestó que, en los siete días anteriores, había tenido dolor de cabeza sin características específicas, acompañado de acúfenos, mareo y náuseas.

En la valoración psiquiátrica se diagnosticó un episodio psicótico agudo y se inició el tratamiento con lorazepam y risperidona. Los síntomas continuaron con somnolencia, disartria y taquicardia. Se practicaron una tomografía axial (TC) cerebral simple (figura 1) y una resonancia magnética (RM) cerebral simple, cuyas imágenes no mostraron lesiones agudas.

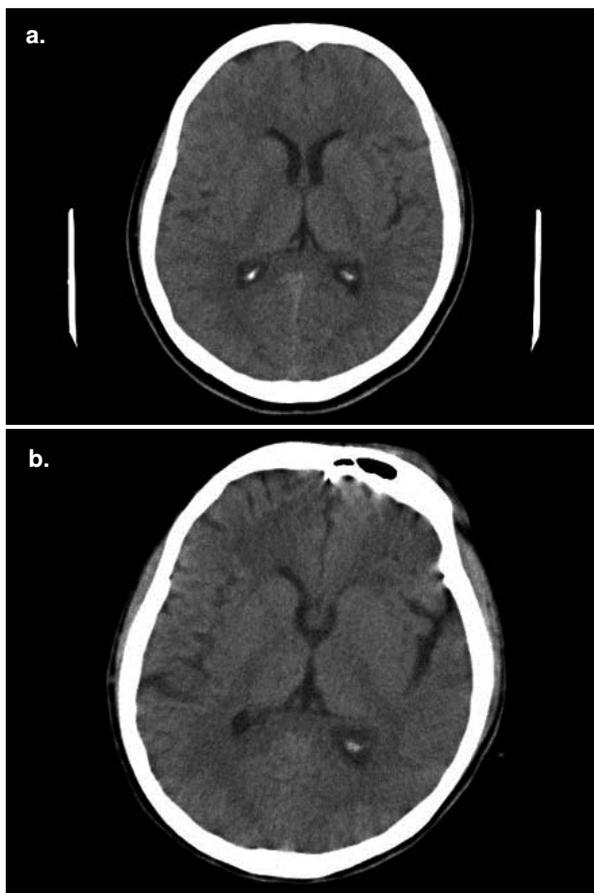


Figura 1. Comparación de las TC simples de cráneo de la paciente del caso 1. **a.** En la TC realizada en el momento de ingreso al hospital no se observaron alteraciones patológicas. **b.** Última TC realizada en la institución, en la cual se evidencia aumento de la amplitud de la cisura silviana y de los surcos corticales en forma difusa, con preservación de las estructuras de la línea media (cortesía de Vicente Aljure Reales).

En los exámenes de química sanguínea en el momento del ingreso no se encontraron alteraciones relevantes (cuadro 1).

La paciente presentó fiebre, taquicardia y estupor en las siguientes 24 horas, por lo cual se le practicó una punción lumbar (cuadro 1). Debido a que se sospechó encefalitis herpética, se decidió administrarle aciclovir. En una nueva punción lumbar hecha 48 horas después, se encontraron parámetros similares, razón por la cual se amplió el diagnóstico diferencial de encefalitis y se hicieron pruebas con el panel de anticuerpos onconeuronales (anti-Hu, Yo, Ri, fisisina CV2, Ma2) y anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato. Asimismo, se hicieron pruebas con anticuerpos antinucleares (ANA), anticoagulante lúpico, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA).

En los días siguientes, la paciente presentó alternadamente movimientos mioclónicos y tónicos, y posteriormente, movimientos de versión cefálica, así como movimientos de hiperextensión del tronco en determinados momentos, los cuales se interpretaron como epilépticos, aunque este origen se descartó en el examen neurológico mediante telemetría, pues solo se evidenció la lentitud difusa propia del paciente con encefalopatía.

Durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la paciente presentó disautonomía grave, incluida diaforesis profusa, picos febriles de hasta 41 °C, episodios de taquicardia y múltiples eventos de hipotensión, inicialmente atribuidos a infección tratada empíricamente, aunque esta se descartó posteriormente.

A los 14 días de estar recibiendo aciclovir sin que se lograra su recuperación, se sometió a traqueostomía y gastrostomía, y se decidió tratarla con pulsos de metilprednisolona para una posible encefalitis autoinmunitaria. En ese momento, se recibió el resultado negativo en las pruebas con los anticuerpos onconeuronales y el positivo para los anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato.

En los dos meses siguientes, se le administró también inmunoglobulina y se la sometió a plasmaféresis, sin lograr una reacción favorable. Por último, la paciente recibió rituximab como tratamiento de rescate. Ya que la enfermedad se asocia con el teratoma de ovario, se incluyó el síndrome paraneoplásico en el estudio y se ordenaron pruebas con el antígeno carcinoembrionario, el ca-125 y el ca19-9, con resultados positivos para estos dos últimos.

La TC de tórax y la TC contrastada de abdomen y de pelvis, así como la endoscopia de vías digestivas altas y la colonoscopia, no revelaron la presencia de enfermedades. Cinco meses después, la paciente continuaba hipoactiva, con apertura ocular espontánea, mutismo, ocasionales movimientos distónicos en sus extremidades, y brotes de taquicardia y fiebre.

Caso 2

Se trata de una paciente de 12 años de edad, con desarrollo psicomotor normal e historia familiar de coagulopatía, que fue llevada al servicio de urgencias con cuadro clínico de cinco días de evolución, caracterizado por cefalea pulsátil temporal izquierda de intensidad moderada y disfasia, la cual progresó a afasia nominal dos días después, con presencia de somnolencia, hiporexia, náuseas y un pico febril (38,5 °C).

En el examen físico se evidenció afasia, lateralización de la marcha a la izquierda y disdiadococinesia izquierda. Durante la observación, se manifestaron movimientos bruscos con desviación oculocefálica a la derecha y postura distónica en las cuatro extremidades. La paciente se tornó estuporosa, lo cual motivó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. La TC simple de cráneo, la RM cerebral simple (figura 2) y el electroencefalograma (EEG) inicial no evidenciaron alteraciones, pero el EEG posterior evidenció una lentitud en el rango

delta difuso, y el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo mostró pleocitosis polimorfonuclear (cuadro 1).

La paciente fue valorada en el servicio de neurología pediátrica, y se consideró la posible presencia de encefalitis viral, para lo cual se inició el tratamiento con aciclovir. En su segundo día de hospitalización presentó agitación psicomotora, ideas delirantes, y agresividad contra sí misma y contra otros. Los nuevos estudios de imágenes (TC, RM, radiografía de tórax) y los exámenes de sangre resultaron normales.

En los días siguientes, presentó estupor, discinesia facial, movimientos coreicos en el hemicuerpo derecho, picos febriles esporádicos, bajo gasto urinario, brotes de taquicardia y bradicardia, presión arterial alta y baja, e hipoventilación central, por lo cual requirió respiración mecánica asistida invasiva.

Debido a la poca mejoría con el tratamiento antiviral, se consideró un posible diagnóstico de encefalitis autoinmunitaria y se solicitaron pruebas para ANA, anticardiolipinas, ANCA y anticoagulante lúpico, cuyos resultados fueron negativos. En consecuencia, se extendió la búsqueda con pruebas para anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato en líquido cefalorraquídeo, las cuales resultaron positivas. Se inició, entonces, el tratamiento con metilprednisolona, pero debido a la poca reacción, se complementó con inmunoglobulina humana

Cuadro 1. Exámenes paraclínicos realizados en el momento del ingreso de las pacientes en la institución. Se reportan, además, los estudios complementarios y diagnósticos en cada caso.

Prueba diagnóstica	Caso 1	Caso 2
Glucemia (mg/dl)	85,3	83,14
Nitrógeno ureico (mg/dl)	13,7	9,3
Creatinina (mg/dl)	0,50	0,48
Hemograma de ingreso		
Leucocitos por μ l	9,6 x 10 ³	9,4 x 10 ³
Neutrófilos (%)	82,1	76,5
Hemoglobina (g/dl)	12,3	14
Linfocitos (%)	11,8	25,7
Análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo	Día 1	Día 4
Recuento celular	1 por mm ³ linfocitos	5 por mm ³ linfocitos
Proteínas (g/dl)	16,9	23,9
Glucosa (mg/dl)	61,3	88,0
Tinción de Gram	Negativo	Negativo
Perfil inmunológico	Negativo	Negativo
ANCA; anticuerpos anti-RNP, Sm, Ro, La (ENA); complemento C3-C4		
Antígenos Ca125, Ca19-9	Positivo	NR*
Inmunoglobulina G contra el N-metil-D-aspartato en líquido cefalorraquídeo	Positivo	Positivo

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo

*NR: no se realizó

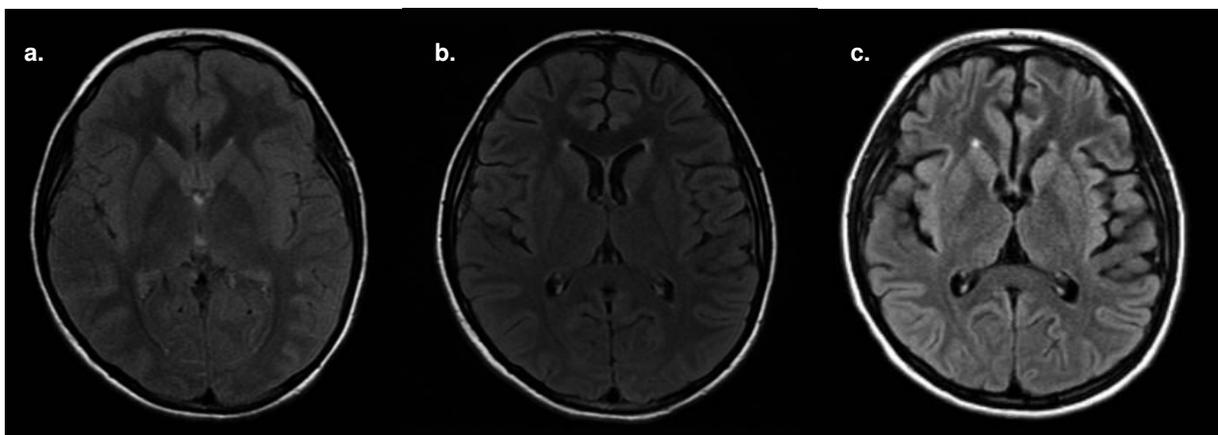


Figura 2. Resonancia magnética cerebral simple con serie de cortes axiales en secuencia FLAIR de la paciente del caso 2. **a.** Estudio realizado en el momento de su ingreso al hospital; no se observan alteraciones en el parénquima cerebral. **b.** Estudio realizado cuatro meses después de su ingreso; se aprecia pérdida incipiente del volumen cerebral debida a un mayor crecimiento de los ventrículos y a la ampliación del tamaño de los surcos cerebrales. **c.** Estudio realizado 11 meses después del inicio de sus síntomas, en el cual se observa una pérdida mucho mayor de volumen cerebral en comparación con los anteriores.

y plasmaféresis en forma escalonada. Dado que estas medidas resultaron infructuosas, se optó por administrarle rituximab. El teratoma de ovario se descartó mediante ecografía pélvica.

La evolución de la paciente no fue favorable, por lo cual se decidió cambiar el tratamiento farmacológico por prednisolona, con la cual se consiguió una mejoría significativa, aunque incompleta. Desde entonces, su estado cognitivo y los síntomas psicóticos han mejorado significativamente, la paciente ha vuelto a caminar, aunque con problemas, y se pudieron cerrar la gastrostomía y la traqueostomía.

Discusión

Debido a lo reciente de su descripción, la incidencia y la prevalencia exactas de la encefalitis autoinmunitaria asociada a anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato aún se desconocen.

Los síntomas son de instauración aguda o subaguda (9), con fases identificables (10,11). En el 70 % de los pacientes se inicia con una fase prodrómica de síntomas inespecíficos, como náuseas, diarrea, fiebre y cefalea. Los pacientes evolucionan a una fase psicótica y convulsiva, con alteraciones mentales variadas, como apatía, pánico, ansiedad, depresión, capacidades cognitivas disminuidas, agresividad, ideas delirantes, religiosidad exacerbada, manía y alucinaciones visuales o auditivas (12). Usualmente, se desarrollan manifestaciones neurológicas concomitantes, como ataxia, alteraciones del lenguaje, déficit de memoria y convulsiones generalizadas, especialmente de

tipo tónico-clónico, particularmente resistentes al tratamiento antiepiléptico (3,4,13). Posteriormente, los pacientes entran en una fase sin reacción, un período variable caracterizado por una respuesta disminuida al medio, fluctuaciones del estado de conciencia, mutismo, catatonia o movimientos anormales: discinecias orolingüofaciales, distonías y automatismos faciales (14). Aproximadamente, el 69 % de los pacientes diagnosticados presenta una última fase de disautonomía que, de avanzar sin el tratamiento adecuado, puede causar la muerte. Esta inestabilidad autonómica se manifiesta esencialmente por arritmias cardíacas, hipertermia e hipotermia, salivación excesiva, incontinencia urinaria, hipertensión e hipotensión, e hipoventilación central (15). Los casos que se han reportado presentaron las fases descritas en una u otra medida.

La presencia de anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato en el líquido cefalorraquídeo constituye la confirmación definitiva del diagnóstico. En 25 % de los pacientes la RM es normal y, en el porcentaje restante, generalmente se evidencia una atrofia cortical leve o transitoria (5). Los electroencefalogramas, por lo general, revelan actividad lenta y desorganizada, y en ocasiones, actividad epileptiforme (4). En el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo, se ha encontrado pleocitosis linfocítica en la mayoría de los casos (16). El panel de anticuerpos onconeuronales ayuda en el diagnóstico diferencial del síndrome paraneoplásico (17); además, por la asociación estadística con el teratoma de ovario, se debe excluir esta condición.

El objetivo terapéutico en la encefalitis autoinmunitaria es retirar de la circulación los anticuerpos y atenuar su producción, para mejorar la condición del paciente e inducir la remisión del cuadro. Por la baja incidencia de este síndrome, el tratamiento se sustenta en las recomendaciones de los expertos. Al establecer la sospecha clínica de encefalitis asociada a anticuerpos contra el N-metil-D-aspartato, se debe iniciar el tratamiento inmunosupresor de primera línea, el cual incluye dosis altas de esteroides intravenosos, como la metilprednisolona, de inmunoglobulinas por vía intravenosa, o plasmaféresis. Según la evolución, se puede requerir inmunoterapia de segunda línea con rituximab, ciclofosfamida e, incluso, con metotrexato o alemtuzumab (3,14,18,19,20).

Aproximadamente, el 53% de los pacientes responden al tratamiento de primera línea, 75 a 80 %, se recuperan completamente y el porcentaje restante puede quedar con déficit neurológico sustancial o fallecer (3,14,21). La reacción al tratamiento suele ser lenta y el retraso en su inicio se relaciona con peores resultados clínicos. El riesgo de muerte se asocia con la inestabilidad autonómica o con complicaciones propias de la hospitalización prolongada (20,22).

Agradecimientos

A los siguientes profesionales del Hospital San Rafael de Tunja: Martín Germán Ayala (neurólogo), Wilson Orlando Rincón (neurólogo), Mónica María Ospina (neurofisióloga), Omar Humberto Muñoz (psiquiatra), Julio Alberto Velandia (intensivista), Vicente Aljure Reales (radiólogo), y Carlos Mojica (intensivista pediátrico), por su colaboración en la atención y discusión académica de los casos presentados. Los autores certificamos que las personas mencionadas en los agradecimientos tienen conocimiento de dicha mención y están de acuerdo con aparecer en ellos.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses alguno.

Financiación

Recursos propios de los autores.

Referencias

1. **Tsien JZ.** Building a brainier mouse. *Sci Am.* 2000;282:62-8. <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0400-62>
2. **Tüzün E, Dalmau J.** Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007;13:261-71. <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0b013e31813e34a5>
3. **Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al.** Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7:1091-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
4. **Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al.** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66:11-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21756>
5. **Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al.** Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61:25-36. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21050>
6. **Day GS, High SM, Cot B, Tang-Wai DF.** Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case report and literature review of an under-recognized condition. *J Gen Intern Med.* 2011;26:811-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-011-1641-9>
7. **Miya K, Takahashi Y, Mori H.** Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev.* 2014;36:645-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.10.005>
8. **Suárez DV, Rojas JP, Castillo GE, Díaz E, Montero FJ.** Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana.* 2014;30:193-9.
9. **De Broucker T, Martínez-Almoyna L.** Anti-NMDA-receptor encephalitis. *Med Mal Infect.* 2010;40:1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2009.10.013>
10. **Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al.** Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70:504-11. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3>
11. **Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J.** A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:291-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0493>
12. **Kruse JL, Jeffrey JK, Davis MC, Dearlove J, IsHak WW, Brooks JO.** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management. *Ann Clin Psychiatry.* 2014;26:111-9.
13. **Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J.** Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2010;75:1480-2. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f8831a>
14. **Lazar-Molnar E, Tebo AE.** Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clin Chim Acta.* 2015;438:90-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.010>
15. **Jones KC, Benseler SM, Moharir M.** Anti-NMDA receptor encephalitis. *Neuroimaging Clin.* 2013;23:309-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.12.009>
16. **Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al.** N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol.* 2010;133:1655-67. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq113>

17. **Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al.** Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-40. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>
18. **Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
19. **Susan Byrne ML.** N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: How much treatment is enough? *Dev Med Child Neurol.* 2014;57:14-5. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12559>
20. **Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC.** Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci.* 2014;21:722-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.017>
21. **Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al.** Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:157-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
22. **Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzier MJ, Prüss H, De Souza C, et al.** Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev.* 2012;11:863-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.001>

PRESENTACIÓN DE CASO

Neurocisticercosis racemosa (sic), diagnóstico orientado por neuroimágenes

Carlos Hugo Zapata¹, Sergio Alberto Vargas², Carlos Santiago Uribe¹

¹ Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Sección de Neurorradiología, Departamento de Radiología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La neurocisticercosis es la primera causa de parasitosis del sistema nervioso central y de epilepsia adquirida en países en desarrollo. Sus manifestaciones clínicas, especialmente de la variante racemosa (sic), son pleomorfas e inespecíficas, características que hacen de su diagnóstico un desafío para el clínico.

El objetivo de este informe fue describir dos casos de neurocisticercosis racemosa (sic), en los cuales las neuroimágenes permitieron hacer el diagnóstico definitivo. El primer caso se trató de una paciente con cefalea persistente y signos neurológicos focales, que requirió múltiples exámenes paraclínicos para, finalmente, llegar al diagnóstico definitivo de neurocisticercosis racemosa (sic) con vasculitis cerebral secundaria. A pesar del tratamiento médico y quirúrgico, la paciente falleció después de diversas complicaciones.

El segundo caso se trató de una paciente con antecedentes de neurocisticercosis, que consultó por vómito crónico incoercible y, también requirió múltiples exámenes paraclínicos para concluir que se trataba de un vómito de origen central, secundario a neurocisticercosis racemosa (sic) y obstrucción del cuarto ventrículo. Después del tratamiento médico y quirúrgico, la paciente presentó una leve mejoría. En estos dos casos se evidenció que la adecuada interpretación de las neuroimágenes es fundamental para el diagnóstico de la neurocisticercosis racemosa (sic).

Palabras clave: neurocisticercosis/diagnóstico; aracnoiditis; *Western blot*; neuroimagen; *Taenia solium*; pronóstico.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2983>

Racemose neurocysticercosis: Neuroimaging guides the diagnosis

Neurocysticercosis is the leading cause of parasitosis of the central nervous system and acquired epilepsy in developing countries. The clinical manifestations of neurocysticercosis, especially its racemose variant, are pleomorphic and unspecific, characteristics that hinder the diagnosis and make it a challenge for the clinician.

The objective of this report was to describe two cases of racemose neurocysticercosis in which neuroimaging led to the definitive diagnosis. The first case involved a patient with persistent headache and focal neurological signs. She required multiple paraclinical tests that led to the definitive diagnosis of racemose neurocysticercosis with secondary cerebral vasculitis. Despite medical and surgical treatment the patient died after multiple complications.

The second case involved a patient with a history of neurocysticercosis, who consulted for chronic intractable vomiting. She required multiple paraclinical tests that led to the diagnosis of vomiting of central origin secondary to racemose neurocysticercosis and entrapment of the fourth ventricle. After medical and surgical treatment the patient showed slight improvement.

In these two cases it was evident how proper interpretation of neuroimages is essential for the diagnosis of racemose neurocysticercosis.

Key words: Neurocysticercosis/diagnosis; arachnoiditis; *Western blot*; neuroimaging, *Taenia solium*, prognosis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2983>

Contribución de los autores:

Carlos Hugo Zapata: revisión bibliográfica, desarrollo de la estructura del manuscrito, revisión y seguimiento de los casos clínicos
Sergio Alberto Vargas: diagnóstico neurorradiológico, estructura y revisión del manuscrito
Carlos Santiago Uribe: diagnóstico neurológico, revisión y discusión de los casos clínicos

La neurocisticercosis es considerada la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central y la primera causa de epilepsia adquirida en regiones de bajos ingresos, como Asia suroriental, África subsahariana y Latinoamérica, en tanto que, en regiones industrializadas, como Estados Unidos y Europa occidental, ha resurgido debido al creciente flujo de inmigrantes desde lugares endémicos (1-4).

Esta parasitosis es causada por la forma inmadura del platelminto *Taenia solium*, que afecta al ser humano y al cerdo, reconocidos como huéspedes intermediarios, y origina la cisticercosis. El ser humano también es huésped definitivo y desarrolla la forma madura del parásito, causante de la teniasis (5).

El ciclo de vida de *T. solium* en el humano comienza cuando se transmite por el consumo de carne de cerdo cruda o mal cocida infectada con quistes del parásito (cisticerco); en el tubo digestivo del humano, el escólex o cabeza emerge del quiste debido a la actividad enzimática, se adhiere fuertemente a la pared intestinal mediante ganchos y ventosas, comienza a formar proglótides (segmentos corporales) que se 'autofecundan' y originan cientos de huevos que se desprenden del parásito para continuar su ciclo (6).

En el siguiente estadio del ciclo de vida se produce la cisticercosis, debida a la transmisión por vía fecal-oral, o por la ingestión de alimentos o agua contaminados con huevos de *T. solium*; en el tubo digestivo del humano, la actividad enzimática permite la transformación de los huevos en oncosferas (estadio larvario), las cuales atraviesan la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo para, finalmente, invadir diferentes órganos y sistemas, como el músculo-esquelético, el hígado, el corazón o el pulmón, con preferencia por aquellos sitios donde pueden pasar desapercibidas para el sistema inmunológico, como el ojo y el sistema nervioso central. Cuando la infestación se produce en este último causa neurocisticercosis (7).

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis son pleomorfas y abarcan desde un estado asintomático hasta complicaciones neurológicas graves. En una revisión sistemática de estudios

publicados entre 1990 y 2008, Carabin, *et al.*, encontraron, en orden de frecuencia, las siguientes manifestaciones clínicas: convulsiones o epilepsia (79 %), cefalea (40 %), déficit neurológico focal (16 %) y signos de hipertensión intracraneal (12 %), en tanto que, en menos del 10 % de los casos, se presentaron ataxia, alteraciones visuales, parálisis de nervios craneales, síntomas meníngeos y las alteraciones del estado mental (8,9).

Este espectro clínico depende del estadio y la localización del parásito en el sistema nervioso central. En la neurocisticercosis se pueden encontrar cinco estadios del parásito: el estadio no quístico, en el cual se produce invasión parasitaria sin edema y es generalmente asintomático; el estadio vesicular, en el que se forma un quiste en el cual se evidencia el escólex; el estadio coloidal, en el que el parásito muere (ausencia del escólex) y se presenta una fuerte reacción inflamatoria; el estadio nodular, caracterizado por la absorción y la retracción del quiste, y, por último, el estadio calcificado, el cual se asocia con crisis epilépticas (10,11).

Según la localización del parásito, la neurocisticercosis puede ser intraparenquimatosa o extraparenquimatosa. Esta última, a su vez, se divide en intraventricular y subaracnoidea, localizaciones en las cuales el quiste puede alcanzar un tamaño entre 4 y 12 cm y segmentarse en forma de "racimo de uvas", originando la variante conocida como neurocisticercosis racemosa (sic) (10,11).

Para ilustrar la heterogeneidad y el carácter inespecífico de las manifestaciones clínicas en la neurocisticercosis, se presentan dos casos de la variante racemosa (sic) atendidos en un hospital de Medellín, en los cuales las neuroimágenes fueron determinantes para llegar al diagnóstico.

Caso 1

Se trata de una mujer de 48 años de edad, residente en la zona rural de San Jerónimo, Antioquia, sin antecedentes personales de importancia; bajo su cuidado tenía perros, patos, vacas y cerdos, y no contaba con servicio de agua potable.

Consultó por cefalea frontal de 10 meses de evolución, asociada con fotofobia y sonofobia, fiebre y vómito intermitente, cuya intensidad y frecuencia habían empeorado progresivamente. Además, presentaba alteraciones cognitivas consistentes en pérdida de la memoria reciente y alucinaciones visuales. Durante la hospitalización, presentó convulsiones parciales simples en el hemisferio izquierdo que luego se generalizaron.

Correspondencia:
Carlos Zapata, Calle 7 N° 39-290, consultorio 601, Medellín,
Colombia
Teléfono: (574) 312 6255; fax: (574) 312 6253
zcarloshz@yahoo.es

Recibido: 17/07/16; aceptado: 04/08/16

En el examen físico de ingreso sus signos vitales eran normales y tenía un adecuado estado nutricional. En el examen neurológico se le encontró alerta, con dificultad para fijar la atención, plenamente orientada en persona y, parcialmente en espacio y tiempo. Su memoria a corto plazo estaba alterada (evocación de 0/3); presentaba rigidez de nuca y el examen del fondo del ojo fue normal. Por otra parte, tenía debilidad leve del VI par craneal en forma bilateral y en facial central izquierdo. El reflejo nauseoso bilateral estaba conservado, así como la movilidad de las cuatro extremidades, con fuerza muscular de 5/5, reflejos miotendinosos ++ simétricos, y la sensibilidad no evidenciaba alteraciones. Presentaba rigidez en rueda dentada del hemicuerpo izquierdo y disminución del balanceo en la marcha del miembro superior del mismo lado.

Debido a la poca especificidad de los síntomas y signos, se hicieron múltiples exámenes de laboratorio: la prueba serológica para sífilis (VDRL), no fue reactiva; las pruebas de HIV 1 y 2 y la de virus hepatotropos fueron negativas, y los niveles de vitamina B12 fueron de 230 pg/ml.

En la tomografía computadorizada de cráneo y en la resonancia magnética cerebral, se encontró ventriculomegalia asimétrica sin edema transependimario y una extensa zona indicativa de infarto en la región parieto-témporo-occipital derecha (las imágenes no se muestran).

En la punción lumbar se encontró una presión de apertura de 14 cm de agua. El líquido cefalorraquídeo era de aspecto claro, tenía 83 mg/dl de proteínas, seis leucocitos, 10 mg/dl de glucosa y 63 eritrocitos. El resultado de la prueba de adenosina deaminasa (ADA) fue de 2,4; la tinción de Ziehl-Neelsen, la prueba de hidróxido de potasio, la tinción de Gram y el cultivo para bacterias fueron negativos.

El perfil autoinmunitario no mostró alteraciones y la arteriografía de circulación cerebral evidenció signos de vasculitis, principalmente de la arteria cerebral media derecha en sus porciones M1 y M2.

Ante el empeoramiento de los síntomas iniciales y los hallazgos relacionados con vasculitis del sistema nervioso central, se hizo una biopsia de meninges y cerebro en la región parietal derecha, cuyos resultados indicaron cambios inflamatorios leves alrededor de los vasos sanguíneos, relacionados con la vasculitis mencionada. En la búsqueda de causas secundarias de la vasculitis, los resultados de las pruebas de detección de

los anticuerpos totales para *Brucella* spp. y los antígenos urinarios para histoplasma también fueron negativos. Además, se hizo una tomografía computadorizada de tórax de alta resolución, en la cual no se evidenciaron masas ni nódulos.

Por último, se recibió un resultado positivo de la prueba de *Western blot* para cisticerco en suero y en líquido cefalorraquídeo. El análisis retrospectivo de la resonancia magnética cerebral permitió concluir que se trataba de una neurocisticercosis racemosa (sic) (figuras 1 y 2) con vasculitis secundaria a la intensa reacción inflamatoria, probablemente generada por la muerte del parásito.

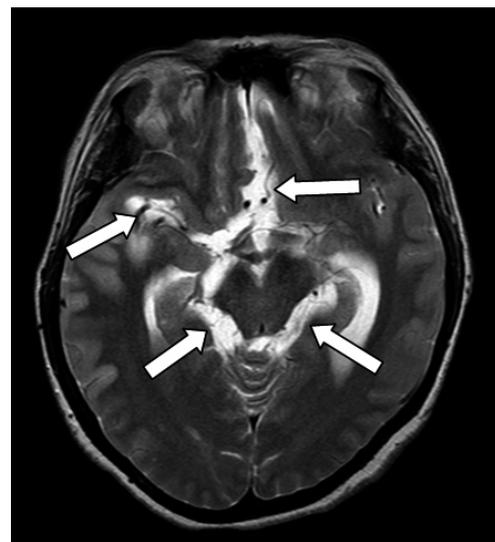


Figura 1. Resonancia magnética cerebral, corte axial potenciado en T2, en la cual se observan múltiples dilataciones en las cisternas de la base, de la lámina terminal y la silviana derecha, debidas a quistes de cisticercosis racemosa (sic) (flechas).

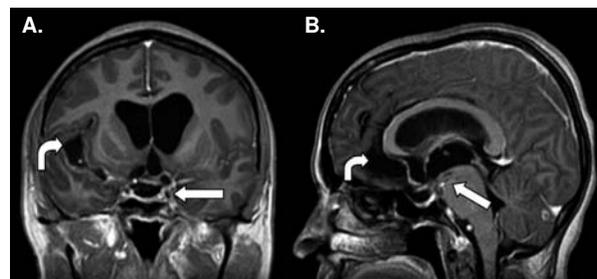


Figura 2. Resonancia magnética cerebral. **A.** Corte coronal potenciado en T1 con contraste; se observa hidrocefalia por dilatación ventricular asimétrica, realce basal y periquiasmático (flecha recta), y aumento del espacio subaracnoideo en el valle silviano derecho (flecha curva). **B.** Corte sagital, potenciado en T1 con contraste; se observa realce perimesencefálico por aracnoiditis (flecha recta) y aumento del espacio subaracnoideo en la lámina terminal (flecha curva).

Se prescribieron 30 mg/kg/día de albendazol y 1 mg/kg/día de prednisolona durante un mes, dosis que se redujeron gradualmente, así como un anticonvulsivo. Se le practicó a la paciente una derivación ventrículo-peritoneal en dos ocasiones, cirugía con neuroendoscopio rígido para la exploración y perforación del *septum pellucidum*, así como traqueostomía y gastrostomía. A pesar de estos esfuerzos, siete meses después de la primera hospitalización y tras múltiples complicaciones, la paciente falleció.

Caso 2

Se trata de una mujer de 60 años de edad, natural y residente de la zona rural de Montebello, Antioquia, con hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y gastritis crónica. La mujer cuidaba cerdos y no contaba con servicio de agua potable.

Había consultado una primera vez por cefalea asociada a marcha magnética, sin convulsiones ni alteraciones visuales; en dicha ocasión se le diagnosticó neurocisticercosis después del hallazgo de un quiste en la región postero-medial del lóbulo temporal derecho en las neuroimágenes y con base en los resultados positivos para cisticercos del *Western blot* en suero. Recibió tratamiento con 10 mg/kg/día de albendazol y 0,2 mg/kg/día de dexametasona durante 15 días, y se le practicó una derivación ventrículo-peritoneal.

Un año después, consultó por vómito incoercible de cuatro meses de evolución sin relación con la ingestión de alimentos ni con cambios de posición, así como por pérdida de peso, aunque no presentaba convulsiones. Previamente se la había hecho una endoscopia digestiva alta con biopsia, la cual evidenció gastropatía crónica antral erosiva, no atrófica y presencia de *Helicobacter pylori*, pero sin células malignas. A pesar del tratamiento, el vómito persistió y la paciente requirió hospitalización.

En el momento del ingreso hospitalario, presentaba signos vitales sin alteraciones, un peso de 40 kg y emaciación generalizada. La derivación ventrículo-peritoneal funcionaba y no había signos de infección. En el examen neurológico, la paciente se mostró alerta, orientada en las tres esferas, con bradipsiquia, lenguaje sin alteraciones y sin signos meníngeos. El examen de fondo del ojo fue normal y los movimientos oculares no tenían limitación. Presentaba simetría facial, el reflejo nauseoso estaba conservado en forma bilateral y la movilidad de la lengua era normal. La fuerza muscular general era de 5/5, reflejos miotendinosos ++ simétricos

y ausencia de reflejos anormales. Las pruebas de coordinación fueron normales y la paciente caminaba arrastrando los pies, con pasos cortos, de forma semejante a la marcha magnética.

Se hicieron las siguientes pruebas de laboratorio en busca de otras causas: tirotrópina (TSH) (1,75 mUI/ml); tiroxina (T4) (0,87 mg/dl), potasio (K) (2,5 mg/dl), sodio (Na) (107 mg/dl), cloruro (Cl) en sangre (99 mg/dl), magnesio (Mg) en sangre (1,8 mg/dl), glucosa (85 mg/dl), creatinina (0,42 mg/dl), y albúmina (3,6 g/dl). Las pruebas de la función hepática fueron normales.

Ante la sospecha de vómito de origen central, se practicó una resonancia magnética cerebral que evidenció múltiples dilataciones de las cisternas y obstrucción del cuarto ventrículo (figuras 3 y 4); el

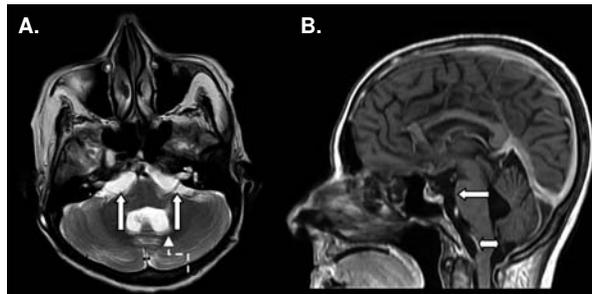


Figura 3. Resonancia magnética cerebral. **A.** Corte axial potenciado en T2, en el cual se observa dilatación y obstrucción del cuarto ventrículo (deformidad ventricular, flecha discontinua) y dilatación de cisternas pontocerebelosas bilaterales (flechas continuas). **B.** Corte sagital, potenciado en T1 con contraste, en el cual se observa dilatación de las cisternas prepontina (flecha unidireccional) y peribulbar, y obstrucción del agujero de Magendie (comprobada por cirugía) (flecha bidireccional)

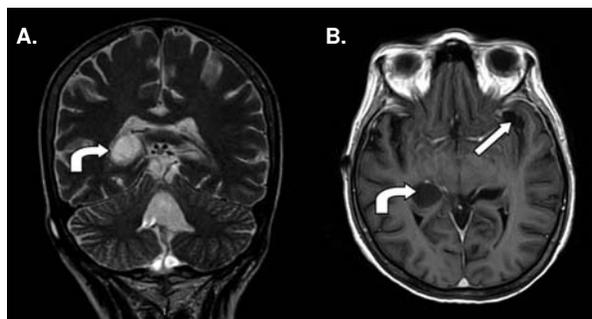


Figura 4. Resonancia magnética cerebral. **A.** Corte coronal, potenciado en T2, en el cual se observa dilatación de la cisura coroidea posterior derecha con un diámetro mayor de 23 mm, debida a quiste de cisticercosis racemosa (sic) (flecha curva). **B.** Corte axial, potenciado en T1 con contraste, en el cual se observan quistes por cisticercosis racemosa (sic) en la cisura coroidea posterior derecha (flecha curva) y en valle silviano izquierdo (flecha recta)

líquido cefalorraquídeo tenía aspecto claro, 13 mg/dl de proteínas, 73 mg/dl de glucosa, no presentaba leucocitos, y se registraron 3 eritrocitos por mm³; la tinción de Gram y el cultivo para bacterias resultaron negativos. Asimismo, se hizo una exploración del cuarto ventrículo por craneotomía suboccipital, mediante la cual se detectó aracnoiditis con obstrucción del agujero de Magendie, e inflamación aguda y crónica confirmada por biopsia. Se diagnosticó, entonces, vómito incoercible de origen central, secundario a neurocisticercosis racemosa (sic) y obstrucción del cuarto ventrículo, probablemente por aracnoiditis grave.

La paciente recibió tratamiento con antieméticos, 7,5 mg/día de prednisolona y 15 mg/kg/día de albendazol durante un mes, una intervención quirúrgica para cambiar la derivación ventrículo-peritoneal, así como una gastrostomía. Tres meses después se habían disminuido los episodios eméticos, la paciente se alimentaba por gastrostomía y su estado nutricional mostraba una leve recuperación.

Discusión

El diagnóstico de neurocisticercosis, especialmente de la variante racemosa (sic), es un desafío enorme para el médico clínico. Fleury, *et al.*, han propuesto que la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis en humanos depende de la interacción entre factores relacionados con el parásito, como su localización, estadio, tamaño y número de quistes, con factores del huésped, como la edad, el sexo, la respuesta inmunitaria y genética, y con factores ambientales, como la frecuencia y la intensidad de la exposición, las prácticas culturales y la situación socioeconómica (12).

Debido al pleomorfismo de las manifestaciones clínicas, la variabilidad en la interpretación de las pruebas inmunológicas y los hallazgos inespecíficos en las neuroimágenes, en el 2000, Del Bruto, *et al.*, se reunieron en Lima con el fin de revisar los criterios clínicos, inmunológicos, imagenológicos y epidemiológicos para el diagnóstico de la neurocisticercosis y, como resultado, propusieron dos grados de certeza diagnóstica: definitivo y probable (13).

En los casos que se presentan aquí, las neuroimágenes fueron herramientas cruciales que, conjuntamente con los criterios clínicos, inmunológicos y epidemiológicos, permitieron el diagnóstico definitivo de neurocisticercosis de acuerdo con lo propuesto por Del Bruto, *et al.*, pues se cumplieron los dos criterios fundamentales: lesiones sugestivas de neurocisticercosis en las neuroimágenes y

presencia de anticuerpos anticisticercos detectados mediante *Western blot*, así como un criterio de menor significación: en ambos casos hubo manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis, y, por último, un criterio epidemiológico: la residencia en un país endémico para esta parasitosis, como lo es Colombia (1,13).

Hasta mediados del siglo pasado, el conocimiento sobre la neurocisticercosis se fundamentaba en los hallazgos histopatológicos en las autopsias de pacientes que fallecían con esta parasitosis, pero hacia finales del siglo, dichas características histopatológicas se relacionaron con las neuroimágenes, constituyéndose, así, en herramientas de apoyo para el diagnóstico de la neurocisticercosis (14-17).

La localización intraparenquimatosa de la neurocisticercosis es mucho más frecuente que la extraparenquimatosa. En un reporte de Shandera, *et al.*, de 112 casos de pacientes con neurocisticercosis en Houston, Texas, se encontró la siguiente distribución: parénquima cerebral, 74 a 85 %; intraventricular, 10 a 21 %; espacio subaracnoideo, 4 %, y en la médula espinal, menos de 1 % (18).

Según los hallazgos en las imágenes de resonancia magnética cerebral, los casos informados se clasificaron como neurocisticercosis extraparenquimatosa con quistes racimosos en el espacio subaracnoideo asociados a la intensa reacción inflamatoria (figuras 1-4).

La neurocisticercosis racemosa (sic) puede ocluir la circulación del líquido cefalorraquídeo y causar hidrocefalia; además, la muerte del parásito desencadena una fuerte reacción inflamatoria que da origen a ependimitis y aracnoiditis, lo que, a su vez, puede desencadenar otras complicaciones como arteritis e infartos cerebrales, meningitis y obstrucción ventricular. En un estudio llevado a cabo entre 1993 y 1996, Barinagarrementeria, *et al.*, reportaron 28 pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea, de los cuales 15 tenían arteritis cerebral demostrada por arteriografía y 12 presentaban infartos cerebrales (10,19).

En los dos casos que se presentan, la neurocisticercosis racemosa (sic) se acompañó de hidrocefalia y aracnoiditis; en el primer caso, además, se detectó vasculitis de la arteria cerebral media derecha en sus porciones proximales adyacentes a las cisternas de la base y la silviana derecha, relacionada con la presencia de cisticercos (figura 1). En el segundo caso, se detectó dilatación y

obstrucción del cuarto ventrículo por aracnoiditis (figura 3), hallazgo que explica la causa del vómito incoercible, debido a su estrecha relación anatómica con el área postrema (control del vómito).

El tratamiento de la neurocisticercosis depende del estado inmunológico del huésped y de factores del parásito, como su estadio, número y localización. El tratamiento con prazicuantel en dosis diarias entre 50 y 100 mg/kg o con albendazol en dosis entre 15 y 30 mg/kg durante ciclos de hasta un mes, ha demostrado ser eficaz en la destrucción de los quistes intraparenquimatosos en 60 a 70 % de los casos con el primero de estos medicamentos, y en 70 a 80 % de los casos con el segundo.

Sin embargo, en las formas extraparenquimatosas, la utilidad de dicho tratamiento es poco clara e, incluso, puede exacerbar el síndrome de hipertensión intracraneal en pacientes con encefalitis por cisticercosis. El tratamiento contra grandes quistes extraparenquimatosos debe utilizarse con precaución y acompañarse siempre de la administración de corticoesteroides para evitar la reacción inflamatoria extrema que desencadena la destrucción del quiste, lo cual podría causar oclusión de vasos sanguíneos por arteritis y obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo por ventriculitis. En algunos casos se puede utilizar metotrexato en dosis máxima de 20 mg semanales para disminuir la dosis del corticoesteroide (5,20,21).

Hasta hace 10 años, se recurría al uso del neuroendoscopio para el tratamiento de la neurocisticercosis extraparenquimatosas solo con el respaldo de la opinión de expertos, y se había reportado en pocos casos. Actualmente, se utiliza la derivación ventrículo-peritoneal para disminuir la hipertensión intracraneal y la cirugía mínimamente invasiva con neuroendoscopio flexible para la resección y absorción de los quistes (22-25).

En el 2009, Proaño, *et al.*, publicaron un estudio observacional retrospectivo realizado en México, el cual incluía 140 pacientes con neurocisticercosis extraparenquimatosas, 83 de los cuales habían sido tratados con fármacos cisticidas y derivación ventrículo-peritoneal, y en 57 se había practicado una cirugía mínimamente invasiva con neuroendoscopio flexible sin recurrir a los medicamentos. Se compararon estos dos grupos a los seis meses y se encontró que el índice de calidad de vida fue superior en el grupo tratado con dicha cirugía mínimamente invasiva y que la tasa de complicaciones y mortalidad no era mayor a la del tratamiento convencional.

Los autores concluyeron que la cirugía mínimamente invasiva con neuroendoscopio flexible debe ser la primera opción de tratamiento de la neurocisticercosis extraparenquimatosas en hospitales de alta complejidad que dispongan de las condiciones para hacerla, pues la recuperación es más frecuente y se requiere la derivación ventrículo-peritoneal en menor medida que en el tratamiento convencional, el cual debe ser la primera opción cuando no se cuente con las condiciones para practicar la cirugía mínimamente invasiva (26).

En el hospital donde se atendieron los dos casos informados no se cuenta con el servicio de cirugía mínimamente invasiva con neuroendoscopio flexible, por lo que, en ambos, la primera opción de tratamiento fue la convencional, es decir, fármacos cisticidas, corticoesteroides y derivación ventrículo-peritoneal. Además, en un segundo momento se hizo una exploración con neuroendoscopio rígido en el primer caso y, mediante craneotomía suboccipital, en el segundo caso.

Usualmente, la neurocisticercosis racemosa (sic) es de mal pronóstico, pero cuando se asocia a hidrocefalia, ependimitis o aracnoiditis, infección de la derivación ventrículo-peritoneal o desnutrición, la mortalidad aumenta por encima del 50 % de los casos al cabo de dos años (27,28).

Los casos informados correspondían a mujeres con neurocisticercosis racemosa (sic) y factores de mal pronóstico, como hidrocefalia y aracnoiditis, y en menos de un año una de ellas ya había fallecido.

Conclusión

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis son muy variables e inespecíficas, por lo cual es necesario recurrir a otros parámetros que orienten el diagnóstico, como son los epidemiológicos e inmunológicos, pero especialmente en el caso de la neurocisticercosis racemosa (sic), las neuroimágenes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

No se recibió ninguna financiación.

Referencias

1. **Del Brutto OH.** Neurocysticercosis: A review. *Scientific World Journal.* 2012;2012:159821. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/159821>
2. **Singh G, Burneo JG, Sander JW.** From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis. *Epilepsia.* 2013;54:783-92. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12159>

3. **Hawk M, Shahlaie K, Kim K, Theis J.** Neurocysticercosis: A review. *Surg Neurol.* 2005;63:123-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2004.02.033>
4. **Fabiani S, Bruschi F.** Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. *Acta Trop.* 2013;128:18-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.06.020>
5. **Del Brutto OH.** Neurocysticercosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1445-59. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00097-3>
6. **Del Brutto OH.** Neurocysticercosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2012;18:1392-416. <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000423853.47770.90>
7. **Flisser A.** Taeniasis and cysticercosis due to *Taenia solium*. *Prog Clin Parasitol.* 1994;4:77-116. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-5-18>
8. **Takayanagui OM, Odashima NS.** Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int.* 2006;55(Suppl.):S111-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2005.11.016>
9. **Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD, et al.** Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1152. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001152>
10. **Mahale R, Mehta A, Rangasetty S.** Extraparenchymal (racemose) neurocysticercosis and its multitude manifestations: A comprehensive review. *J Clin Neurol.* 2015;11:203-11. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2015.11.3.203>
11. **Sarria S, Frascheri L, Siurana S, Auger C, Rovira A.** Imaging findings in neurocysticercosis. *Radiología.* 2013;55:130-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rxeng.2011.11.003>
12. **Fleury A, Escobar A, Fragoso G, Sciutto E, Larralde C.** Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:243-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.01.005>
13. **Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC Jr, Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al.** Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology.* 2001;57:177-83. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.2.177>
14. **Zhao JL, Lerner A, Shu Z GX.** Imaging spectrum of neurocysticercosis. *Radiol Infect Dis.* 2015;1:94-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2014.12.001>
15. **Zee CS, Go JL, Kim PE DC.** Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2000;10:391-407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.05.004>
16. **Lerner A, Shiroishi MS, Zee CS, Law M, Go JL.** Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;2:659-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.05.004>
17. **Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez-Macias L PA, Quiroz-Rojas LY, et al.** Neurocysticercosis: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2010;30:1705-19. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.306105522>
18. **Shandera WX, White AC, Chen JC, Díaz P, Armstrong R.** Neurocysticercosis in Houston, Texas. A report of 112 cases. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:37-52.
19. **Barinagarrementeria F, Cantú C.** Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cysticercosis: An angiographic study. *Stroke.* 1998;29:123-5. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.1.123>
20. **Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, González D, Cook HJ, Márquez-Caraveo C, Hernández R, et al.** Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology.* 2006;66:436-8. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000195887.63124.dc>
21. **Mitre E, Talaat KR, Sperling MR, Nash NT.** Methotrexate as a corticosteroid-sparing agent in complicated neurocysticercosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:549-53. <http://dx.doi.org/10.1086/511040>
22. **Torres-Corzo JG, Tapia-Pérez JH, Rodríguez-Della Vecchia RR, Chalita-Williams JC, Sánchez-Aguilar M, Sánchez-Rodríguez JJ.** Endoscopic management of hydrocephalus due to neurocysticercosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:11-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.08.022>
23. **Husain M, Jha DK, Rastogi M, Husain N, Gupta RK.** Neuro-endoscopic management of intraventricular neurocysticercosis (NCC). *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149:341-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-006-1059-z>
24. **Torres-Corzo J, Rodríguez-Della Vecchia R, Rangel-Castilla L.** Bruns syndrome caused by intraventricular neurocysticercosis treated using flexible endoscopy. *J Neurosurg.* 2006;104:746-8. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2006.104.5.746>
25. **García HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, et al.** Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:747-56. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.4.747-756.2002>
26. **Proaño JV, Torres-Corzo J, Rodríguez-Della Vecchia R, Guizar-Sahagun G, Rangel-Castilla L.** Intraventricular and subarachnoid basal cisterns neurocysticercosis: A comparative study between traditional treatment versus neuroendoscopic surgery. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:1467-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-009-0933-4>
27. **Sotelo J, Marín C.** Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis. A long-term follow-up review of 92 cases. *J Neurosurg.* 1987;66:686-9. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1987.66.5.0686>
28. **Matushita H, Pinto FC, Cardeal DD, Teixeira MJ.** Hydrocephalus in neurocysticercosis. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1709-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-011-1500-3>

ARTÍCULO ORIGINAL

Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia

Roxana De las Salas¹, Daniela Díaz-Agudelo²

¹ Departamento de Enfermería, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

² Grupo de Investigación de Enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Introducción. La aparición de reacciones adversas a medicamentos es un tema relevante debido a la escasez de datos sobre la seguridad de los medicamentos en la población neonatal.

Objetivo. Determinar el comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en dos servicios de neonatología de Barranquilla, Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal de período de farmacovigilancia intensiva centrada en el paciente. El seguimiento y la vigilancia de la aparición de reacciones adversas a medicamentos en neonatos se extendieron durante seis meses. Se utilizaron el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad, la escala modificada de Hartwig y Siegel para establecer la gravedad y los criterios de Schumock y Thornton para determinar la posibilidad de evitarlas.

Resultados. De los 284 pacientes en seguimiento, se detectaron 123 reacciones adversas en 78 neonatos, es decir, una incidencia de 27,4 % (78/284); la densidad de la incidencia fue de 30,60 reacciones adversas por 1.000 pacientes por día (78/2.549). El sistema orgánico más afectado fue el digestivo (33,6 %); los antibióticos sistémicos fueron los más implicados en las reacciones adversas. La mayoría de estas fueron leves (58,5 %), el 83 % se clasificaron como probables, el 16,2 %, como posibles, y el 0,8 %, como definitivas.

Conclusiones. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos fue alta, especialmente en los pacientes prematuros (menos de 38 semanas).

Palabras clave: efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; recién nacidos; cuidado intensivo neonatal; farmacovigilancia; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3192>

Adverse drug reactions in neonates hospitalized in neonatal intensive care units in Barranquilla, Colombia

Introduction: The appearance of adverse drug reactions in neonates is an important issue due to the lack of drug safety data.

Objective: To identify the behavior of adverse drug reactions (ADR) in hospitalized neonates at two intensive care units in Barranquilla, Colombia.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional prospective descriptive study based on patient-centered intensive pharmacosurveillance. We followed up and monitored the appearance of ADRs for six months. We used Naranjo's algorithm to assess causality, modified Hartwig and Siegel assessment scale to establish severity and Schumock and Thornton criteria to determine ADR preventability.

Results: We detected 123 adverse drug reactions in 78 neonates of the 284 monitored. The cumulative incidence of ADRs was 27.4% (78/284); incidence density was 30.60 ADRs per 1,000 patients/day (78/2,549). The most affected organ system was the digestive (33.6%). Systemic anti-infective drugs were the most involved pharmacological group. Most of the ADRs were mild (58.5%), 83% were classified as probable, 16.2% as possible and 0.8% as definite.

Conclusions: ADR incidence was high in newborns, and it increased in preterm infants (less than 38 weeks of age).

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; infant, newborn; intensive care, neonatal; pharmacovigilance, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3192>

Contribución de los autores:

Roxana De las Salas: propuesta de investigación, gestión de los recursos, dirección y ejecución del proyecto

Daniela Díaz-Agudelo: participación en el diseño de investigación y en la recolección de datos

Las dos autoras participaron en la discusión de resultados y en la escritura del manuscrito.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa a medicamentos es la "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica" (1). A pesar de los esfuerzos de los entes de control nacionales e internacionales, el subregistro de dichas reacciones en la farmacovigilancia es usual (2), y se evidencia con mayor frecuencia en los datos relacionados con neonatos. Algunos autores sugieren que las causas de este subregistro pueden deberse a dificultades en el establecimiento del diagnóstico de la reacción adversa, la sobrecarga de trabajo en los hospitales, los problemas relacionados con los sistemas de farmacovigilancia y con posibles conflictos de intereses (3).

La farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) y la farmacodinamia de muchos fármacos comúnmente usados en neonatología difieren significativamente en lactantes, escolares y adultos (4-9), por lo cual el perfil de seguridad de un fármaco puede variar cuando se utiliza en los neonatos (10). A raíz de dichas diferencias, la OMS ha ratificado lo dicho por Abraham Jacobi: "los niños no deben ser tratados como hombres y mujeres en miniatura" (11). Así, extrapolar las dosis administradas a los adultos en los neonatos puede provocar el fracaso del tratamiento, la aparición de efectos adversos e, incluso, la muerte. Es decir, las reacciones adversas a medicamentos pueden dar lugar a un aumento en la morbilidad y la mortalidad de los niños, lo cual se refleja en el número de hospitalizaciones y en su duración, en la aparición de discapacidades permanentes o en la muerte, con el consecuente incremento de costos para el sistema de salud (12,13).

Si bien el *Uppsala Monitoring Center*, centro colaborador de la OMS para la farmacovigilancia, ha reportado una tasa de 7,7 % (268.145) de reacciones adversas a medicamentos en niños de 0 a 17 años, estos datos no reflejan un consolidado de su incidencia real en neonatos (5).

Según un estudio en que se evaluó la incidencia de reacciones adversas a antibióticos en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos de Bogotá, la frecuencia de las reacciones adversas fue de 43,7 %, siendo las más frecuentes la nefrotoxicidad (38,1 %), la hematotoxicidad (24,7 %), las alteraciones electrolíticas (21,6 %) y la hepatotoxicidad (15,5 %). Sin embargo, en el estudio solo se evaluaron las reacciones adversas causadas por antibióticos (14).

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar el comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en dos servicios de neonatología de Barranquilla, Colombia.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal de período de farmacovigilancia intensiva centrada en el paciente. Durante seis meses, se hizo el seguimiento y el registro de la aparición de las reacciones adversas (junio a diciembre de 2013) en los servicios de neonatología de dos hospitales de tercer nivel de atención de Barranquilla, uno público y otro privado. Se incluyeron pacientes neonatos hospitalizados durante, al menos, 24 horas en los servicios de neonatología de cuidados intermedios e intensivos, a quienes se les había administrado, al menos, un medicamento. Se excluyeron los pacientes cuyos padres no autorizaron la participación en el estudio. Ninguna de las hospitalizaciones se asoció con reacciones adversas a medicamentos.

Recolección de datos

Una vez que los responsables de las instituciones de salud aprobaron el estudio, se inició la recolección de la información con una prueba piloto efectuada durante la semana previa al inicio del seguimiento, con lo cual se pudieron mejorar aspectos del formulario de recolección de datos diseñado por los investigadores. Los padres de los pacientes fueron informados acerca de los objetivos del estudio y se les solicitó el consentimiento informado para su participación.

Una enfermera entrenada en detectar situaciones de sospecha de reacciones adversas recolectó los datos de todos los pacientes que ingresaron al servicio de neonatología durante el período de estudio, utilizando un formulario de dos secciones: la primera con información de las variables socio-demográficas (edad de gestación, peso al nacer, talla, perímetro cefálico), antecedentes personales

Correspondencia:

Roxana e las Salas, Departamento de Enfermería, Universidad del Norte, Km 5 vía Puerto Colombia, Barranquilla, Colombia
Teléfono: (575) 350 9282 y 350 9286; fax: (575) 359 8852
rdelassalas@uninorte.edu.co

Recibido: 17/12/15; aceptado: 18/05/16

y familiares, información sobre antecedentes de uso de medicamentos y causa de ingreso; la segunda incluía los datos sobre el uso de medicamentos durante la hospitalización según los lineamientos establecidos en el formato de notificación de reacciones adversas usado en los programas de farmacovigilancia.

Teniendo en cuenta lo establecido por la guía E2D de la *International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), se consideró como sospecha de reacción adversa a medicamentos cualquier cambio inesperado después de la administración de un medicamento que no necesariamente tuviera relación causal con el tratamiento (15). Cuando se tenía sospecha de una reacción adversa, se recolectaba la información relacionada con la duración y la aparición de los síntomas, la necesidad del tratamiento, la modificación de la dosis o la interrupción del medicamento y el resultado en el paciente. Además, se recolectaron los datos asociados a los cambios detectados con el neonatólogo a cargo y los padres del paciente.

Se hicieron visitas diarias durante la etapa de seguimiento, con el objetivo de registrar las nuevas hospitalizaciones, presenciar las rondas médicas y detectar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Se hizo la vigilancia farmacológica intensiva desde el ingreso hasta el egreso del paciente, por lo cual el seguimiento fue más allá de la edad neonatal. Asimismo, se revisaron a diario los registros de la historia clínica (notas de enfermería, evoluciones médicas, órdenes médicas y resultados de exámenes de laboratorio), con el propósito de detectar manifestaciones potencialmente asociadas al uso de medicamentos, nuevos medicamentos prescritos, o la utilización de medicamentos comúnmente prescritos para tratar las reacciones adversas (por ejemplo, antihistamínicos y corticoides).

Una vez obtenida la información, se evaluaron y analizaron las sospechas de reacciones adversas con el algoritmo de Naranjo, teniendo en cuenta la relación temporal con la exposición al fármaco, la plausibilidad biológica y farmacológica de la sospecha, y la exclusión de otros posibles factores causales, para establecer su causalidad e imputabilidad. Mediante este análisis, el algoritmo permite clasificar las reacciones adversas como dudosas (0 puntos), posibles (1 a 4 puntos), probables (5 a 8 puntos) o definitivas (9 puntos o más) (16).

La gravedad se valoró con la escala modificada de Hartwig y Siegel (17), la cual clasifica la reacción adversa como leve (enfermedad primaria

no complicada que no requiere tratamiento ni interrupción del tratamiento), moderada (aparecen signos y síntomas pero la función de los órganos y sistemas no se ve afectada, y puede requerirse tratamiento farmacológico) o grave (surgen manifestaciones que amenazan la vida, requieren hospitalización o la prolongan, originan invalidez, incapacidad persistente o malformaciones, reducen la esperanza de vida o causan la muerte).

Los criterios de Schumock y Thornton modificados se usaron para analizar la posibilidad de evitar las reacciones adversas, los cuales consideran prevenible una reacción adversa cuando se responde afirmativamente a una o más de las preguntas del cuestionario (18).

El equipo multidisciplinario de análisis de la causalidad, la gravedad y la posibilidad de evitar las reacciones adversas a medicamentos incluyó a un farmacólogo, una enfermera, a los médicos neonatólogos tratantes y a un farmacéutico. Las sospechas de reacciones adversas se notificaron a los programas de farmacovigilancia de cada hospital en el formato institucional.

Las reacciones se agruparon según el sistema orgánico afectado (dermatológico, hematológico, neurológico, digestivo, urinario, cardiovascular y respiratorio). Las manifestaciones adversas detectadas y los grupos de fármacos relacionados se clasificaron de acuerdo con lo sugerido por la *Taskforce in Europe for Drug Development for the Young* (TEDDY) (19), el sistema de clasificación *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System* (ATC) y la *Defined Daily Dose* (DDD) de medicamentos (20).

Análisis de los datos

Se incluyeron 284 pacientes a conveniencia según iban siendo admitidos al servicio de neonatología durante los seis meses del estudio. Toda la información recolectada se ingresó en una base de datos de Excel®, que se importó al programa estadístico SPSS®, versión 21.

Se describieron las características de los individuos según la naturaleza de las variables, la estimación de la incidencia y la densidad de incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en la población estudiada.

La distribución de frecuencias de las variables cuantitativas se expresó como medias o medianas. Para la estimación del riesgo se hizo un análisis bivariado de la variable dependiente (presencia

o ausencia de reacción adversa) y las diferentes variables independientes mediante la estimación de la razón de probabilidad (*odds ratio*, OR), con su respectivo intervalo de confianza de 95 % (IC) y la estimación del valor de p ($<0,05$).

Consideraciones éticas

El estudio obtuvo el aval del Comité de Ética en Investigación en el área de la Salud de la Universidad del Norte y se clasificó como de riesgo mínimo. Se condujo bajo los criterios y parámetros éticos para estudios con seres humanos contenidos en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y en la Declaración de Helsinki. El consentimiento informado de los padres se obtuvo en todos los casos antes de la inclusión del paciente en el estudio.

Resultados

Durante el período de seguimiento (junio a diciembre de 2013), hubo 285 pacientes admitidos a los servicios de neonatología, de los cuales se excluyó uno debido a que su egreso se dio antes de las 24 horas de hospitalización.

El 55,3 % de los neonatos eran de sexo masculino y, el 44,7 %, de sexo femenino. La edad media de los participantes y su desviación estándar (DE) fue de $19,4 \pm 21,56$ días (rango de uno a 123 días), con una mediana de 11 días. El rango de edad superó el periodo neonatal, pues en la mayoría de los casos la hospitalización se daba cuando el paciente era recién nacido y el egreso ocurrió cuando ya se había sobrepasado el período neonatal. Además, era importante vigilar al paciente durante toda la hospitalización y no solo hasta la resolución de una primera reacción adversa, porque en muchos casos se presentaba más de una. La mediana del peso al nacer fue de 2.387,5 g (Q1: percentil 25 %=2.038,7, Q2: 50 %=2.617,5 y Q3: 75 %=3.121,2). La media \pm DE del peso al nacer fue de $2.671,4 \pm 886,7$ g.

El 43,7 % de los neonatos nació a término; el 64,1 % recibió hasta dos medicamentos y el 35,9 % recibió más de dos medicamentos durante la hospitalización (media de $2,8 \pm 1,7$, con una mediana de 2,0). La media del tiempo de hospitalización fue de $14,1 \pm 17,62$ días, con una mediana de 8,0 días (cuadro 1).

Los diagnósticos más frecuentes, agrupados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), fueron las afecciones originadas en el periodo perinatal, con 65,8 % (187), las enfermedades

del sistema respiratorio, con 25,0 % (71), las del aparato genitourinario, con 3,9 % (11), y otros, con 5,3 % (15) (cuadro 1).

Incidencia y características de las reacciones adversas

Se detectaron 123 reacciones adversas en 78 neonatos de los 284 participantes. La incidencia acumulada de reacciones adversas fue de 27,4 %. (78/284), con una densidad de incidencia de 30,60 por 1.000 pacientes por día (78/2.549). El 83,0 % (102) de las reacciones adversas se clasificaron como probables, el 16,2 % (20), como posibles, y el 0,8 % (1), como definitivas; el 98,4 % (121) de ellas fueron inevitables y, el 1,6 % (2), evitables; estas últimas se asociaron con la velocidad de administración de la vancomicina y la dosis indicada de heparina; en los dos casos, los neonatos se recuperaron sin secuelas.

En cuanto a la gravedad, el 58,5 % (72) de las reacciones adversas fueron leves, el 31,7 % (39), moderadas, y el 9,8 % (12), graves (cuadros 2-4).

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Características	n	%
Sexo		
Femenino	127	44,7
Masculino	157	55,3
Edad de gestación (semanas)		
Prematuros: <38	160	56,3
A término: ≥ 38 a 42	124	43,7
Número de medicamentos prescritos		
≤ 2	182	64,1
> 2	102	35,9
Diagnóstico de hospitalización (CIE-10)		
Afecciones originadas en el periodo perinatal	187	65,8
Síndrome de dificultad respiratoria	40	14,1
Enfermedades infecciosas del periodo perinatal	63	22,1
Enfermedades del sistema respiratorio	71	25,0
Neumonía bacteriana	28	9,8
Enfermedades del aparato genitourinario	11	3,9
Infección urinarias	10	1,3
Otros	15	5,3
Malformaciones congénitas	9	3,2
Variable	Media	DE
Edad (días)	19,4	21,5
Peso (g)	2.671,4	886,7
Mediana: 2.387,5		
Q1 (25 %): 2.038,7		
Q2 (50 %): 2.617,5		
Q3 (75 %): 3.121,2		
Días de hospitalización	14,1	17,6
Número de medicamentos por paciente	2,8	1,7
Edad (semanas de edad de gestación)	36,0	3,8

DE: desviación estándar; g: gramos; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades; Q: percentil.

El 61,8 % (76) de las reacciones adversas no requirió tratamiento, mientras que el 38,2 % (47), sí; en ninguno de los pacientes hubo secuelas durante el período de estudio (cuadro 2).

El manejo de las reacciones adversas siempre estuvo bajo la responsabilidad del médico tratante, quien evaluaba si era necesario o no usar un tratamiento o simplemente suspender la medicación según las características clínicas del paciente.

Cuadro 2. Frecuencia y características de reacciones adversas

Características	n	%
Número de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos	78	
Total de reacciones adversas	123	
Causalidad según el algoritmo de Naranjo		
Definitiva	1	0,8
Probable	102	83,0
Posible	20	16,2
Posibilidad de evitarse		
Evitable	2	1,6
No evitable	121	98,4
Gravedad		
Leve	72	58,5
Moderada	39	31,7
Grave	12	9,8

Cuadro 3. Sistema orgánico implicado en las reacciones adversas a medicamentos

Sistema implicado (N=123)	n	%
Hematológico	42	34
Digestivo	41	33,6
Urinario	12	9,7
Dermatológico	6	4,8
Alteraciones hidroelectrolíticas	4	3,3
Cardiovascular	3	2,5
Respiratorio	1	0,8
Otros	14	11,3

Cuadro 4. Descripción de las reacciones adversas según su gravedad

Gravedad	n	%	Reacciones adversas a medicamentos
Leve	72	58,5	Diarrea (20), enterocolitis (14), aumento del nitrógeno ureico en sangre (10), anemia (6), taquicardia (3), hipertermia (2), hiponatremia (2), colitis pseudomembranosa (1), eritema (1), estreñimiento (1), función renal anormal (1), hipocloremia (1), hiponatremia (1), leucopenia (1), melenas (1), alanina transaminasa elevada (1), emesis (1), hiperbilirrubinemia (1), trombocitopenia (2), xerosis (1), anasarca (1)
Moderada	39	31,7	Anemia (18), riesgo de colonización por hongos (9), colonización por hongos (4), conjuntivitis (2), hiperglucemia (1), hipertermia (1), litiasis vesicular (1), sangrado en piel y mucosas (1), bacteriemia (1), enzimas hepáticas elevadas (1)
Grave	12	9,8	Colonización por hongos (10), colestasis hepática (1), anasarca (1)
Total	123	100	123

Total de reacciones adversas a medicamentos=123

Los números entre paréntesis indican la frecuencia con la que ocurrió la reacción adversa.

De los sistemas orgánicos implicados en las reacciones adversas, el más frecuentemente afectado fue el hematológico, con 34 % (42), seguido del digestivo, con 33,6 % (41), y el urinario, con 9,7 % (12) (cuadros 3 y 4).

Los grupos de medicamentos que produjeron reacciones adversas con mayor frecuencia fueron los antibióticos de uso sistémico, con 80,5 % (99), los indicados para afecciones del sistema respiratorio, con 7,3 % (9), y aquellos para el sistema cardiovascular, con 2,4 % (3) (cuadro 5).

Factores de riesgo asociados a la aparición de las reacciones adversas a medicamentos

La mediana de edad de gestación de los pacientes con reacciones adversas fue de 34,5 semanas, mientras que, en quienes no las presentaron, fue de 37,0 semanas. La media de la edad de gestación de los neonatos con reacciones adversas y su desviación estándar fueron menores que las de quienes no las presentaron ($34,0 \pm 4,3$ Vs. $36,8 \pm 3,3$). La media del tiempo de hospitalización de los neonatos que presentaron reacciones adversas fue mayor (30,0 días) comparada con la de quienes no las presentaron (8,1 días) ($p=0,000$), con una mediana de 18,5 y 7 días, respectivamente. Por otro lado, la media del número de medicamentos usados en neonatos con reacciones adversas fue mayor en comparación con la de quienes no las tuvieron (media $3,1 \pm 1,7$ Vs. $2,6 \pm 1,7$ medicamentos) ($p=0,000$), con una mediana de 3,0 y 2,0 medicamentos, respectivamente (cuadro 6).

Se evidenció que el 19,4 % (55) de los pacientes de 20 a menos de 38 semanas de edad de gestación presentaron reacciones adversas. En otras palabras, el 70,5 % (55 de 78) de los pacientes que las presentaron eran prematuros, condición que entrañó más riesgos de presentar una reacción

adversa (OR=2,30; IC_{95%} 1,31-4,01; p=0,003) que los nacidos a término. El 27,5 % (78) de quienes recibieron antibióticos sistémicos presentó reacciones adversas. A pesar de que la incidencia de estas fue mayor en neonatos del sexo masculino, no se reportó que ello influyera en su aparición (OR=1,230; IC_{95%} 0,726-2,086; p=0,441). La hospitalización de ocho días o menos fue un factor que influyó en la ausencia de reacciones adversas (OR=0,076; IC_{95%} 0,037-0,156; p=0,000) (cuadro 7).

Cuadro 5. Grupos de medicamentos relacionados con las reacciones adversas

Código en <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>	n	%
Antibióticos de uso sistémico	99	80,5
Ampicilina	7	46,3
Meropenem	17	14,0
Amikacina	6	4,8
Gentamicina	6	4,8
Vancomicina	5	4,0
Otros	8	6,5
Sistema respiratorio	9	7,3
Citrato de cafeína	5	4,1
Salbutamol	2	1,6
Beclometasona	1	0,8
Budesonida	1	0,8
Sistema cardiovascular	3	2,4
Dopamina	2	1,6
Dobutamina	1	0,8
Sangre y órganos hematopoyéticos	2	1,6
Heparina	1	0,8
Glóbulos rojos empaquetados	1	0,8
Sistema nervioso	2	1,6
Fentanilo	1	0,8
Fenobarbital	1	0,8
Sistema musculoesquelético	1	0,8
Vecuronio	1	0,8
Preparados hormonales sistémicos (a excepción de hormonas sexuales)	1	0,8
Hidrocortisona	1	0,8
Varios	6	4,9
Nutrición parenteral total	2	1,6
Dextrosa	1	0,8
Sulfato ferroso	1	0,8
Ibuprofeno	1	0,8
Vitamina K	1	0,8
Total	123	100

Cuadro 6. Comparación de los factores de riesgo en pacientes con reacciones adversas a medicamentos y sin ellas

	Neonatos con reacciones adversas a medicamentos (78)	Neonatos sin reacciones adversas a medicamentos (206)	p
Edad de gestación (semanas, media ± DE)	34,0 ±4,3	36,8 ±3,3	0,003
Días de hospitalización (días, media ± DE)	30,0	8,1	0,000
Número de medicamentos prescritos (media ± DE)	3,1 ± 1,7	2,6 ± 1,7	0,000
Rango de medicamentos usados	1-10	1-11	

DE: desviación estándar

Discusión

En este estudio se hizo el seguimiento de 284 pacientes hospitalizados en dos unidades de cuidados intensivos neonatales, en 78 de los cuales se diagnosticaron 123 reacciones adversas. La incidencia acumulada de estas reacciones adversas fue de 27,4 % (78/284) y, aunque es difícil comparar con estudios similares debido a que la estimación de la incidencia depende de las definiciones usadas, de la metodología de la detección, de la clasificación y del lugar del estudio, esta fue superior a la encontrada por otros autores, como Jiménez, *et al.* (21), en cuyo estudio fue de 11 %, y Rivas, *et al.* (22), en cuyo estudio fue de 17 %, pero inferior a la reportada por Vallejos (14) (43,7 %), aunque es importante anotar que este último autor solo consideró las reacciones adversas a antibióticos, e incluyó, además de neonatos, a pacientes pediátricos atendidos en unidades de cuidado intensivo.

La mayor incidencia de reacciones adversas se presentó en los neonatos de 20 a menos de 38 semanas de edad de gestación (prematuros), con 70,5 % (55 de 78 reacciones adversas), situación análoga a la informada por Sharek, *et al.* (23), en pacientes menores de 28 semanas de gestación. Es posible que la inmadurez fisiológica relacionada con la edad condicione cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que explicarían dichos hallazgos (24).

Los neonatos que presentaron reacciones adversas estuvieron hospitalizados 30 días en promedio, lo cual es superior a lo reportado en el estudio llevado a cabo en servicios especializados de pediatría por dos Santos, *et al.* (24), en el cual los pacientes que las presentaron estuvieron hospitalizados 18 días en promedio.

En cuanto al número de medicamentos prescritos, el 15,2 % de los pacientes que presentaron reacciones adversas recibió más de dos medicamentos. En este sentido, Rashed, *et al.* (25), reportaron que el promedio de medicamentos recetados fue de más de cinco en los niños con reacciones adversas.

Cuadro 7. Factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas a medicamentos

Factores	Reacciones adversas a medicamentos (n=78)					
			Sí		No	
	n	%	n	%	n	%
Edad de gestación						
OR=2,30 (IC _{95%} 1,31-4,01)						
$\chi^2=8,78$						
p=0,003						
Prematuros (20-<38 semanas)	160	56,3	55	19,4	105	37,0
A término (\geq 38-42 semanas)	124	43,7	23	8,1	101	35,5
Sexo						
OR=1,230 (IC _{95%} 0,726 – 2,086)						
$\chi^2=0,593$						
p=0,441						
Masculino	157	55,3	46	16,2	111	39,1
Femenino	127	44,7	32	11,3	95	33,4
Días de hospitalización						
OR= 0,076 (IC _{95%} 0,037 – 0,156)						
$\chi^2=64,099$						
p=0,000						
\leq 8 días	146	51,4	10	3,5	136	47,9
>8 días	138	48,6	68	24,0	70	24,6
Número de medicamentos prescrito						
OR=0,327 (IC _{95%} 0,91 – 0,56)						
$\chi^2=17,246$						
p=0,000						
\leq 2 medicamentos	182	64,1	35	12,3	147	51,8
> 2 medicamentos	102	35,9	43	15,2	59	20,7
Antibióticos de uso sistémico						
Sí	280	98,6	78	27,5	202	71,1
No	4	1,4	0	0	4	1,4
Total	284	100	78	27,5	206	72,5

Total de reacciones adversas a medicamentos=123
OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Con relación a los grupos de medicamentos implicados en las reacciones adversas, el 80,5 % de estas se asoció a los antibióticos sistémicos. En su estudio, Martínez, *et al.* (26), reportaron que el 45,1 % de las reacciones adversas se asociaron con el uso de estos fármacos. Los fármacos más comúnmente prescritos en neonatos en cuidados intensivos en un estudio en España también correspondieron a estos medicamentos, a los del sistema nervioso y a los cardiovasculares (27). Como puede constatar, los antibióticos son los medicamentos más prescritos en neonatos hospitalizados y, a menudo, los responsables de la mayoría de las reacciones adversas.

En el presente estudio, el sistema orgánico más afectado fue el hematológico, con 34 %, seguido del sistema digestivo, con 33,6 %. Estos datos difieren ligeramente de lo evidenciado por Martínez, *et al.* (26), en cuyo estudio los más afectados fueron el sistema digestivo, con 36,6 %, y el sistema nervioso, con 22,3 %.

El 58,5 % de 123 reacciones adversas registradas fueron leves, el 31,7 %, moderadas, y el 9,8%, graves, datos comparables con los hallazgos de Vallejos (14), quien encontró que el 65 % de las reacciones adversas fueron leves, el 35 %, moderadas,

y no registró reacciones graves. En el estudio de Rivas, *et al.* (22), el 41 % de las reacciones fueron leves, el 42 %, moderadas, y el 17 %, graves.

El 61,8 % de las reacciones adversas no fueron tratadas con medicamentos y el 38,2 %, sí. En este sentido, Temple, *et al.* (28), evidenciaron que en el 73 % de los casos de reacciones adversas hubo necesidad de tratamiento farmacológico y en el 27 %, no se requirió.

El 83 % de las reacciones adversas se clasificaron como probables, el 16,2 %, como posibles, y el 0,8 %, como definitivas, lo cual contrasta con el estudio de Evans, *et al.*, (29), en el cual el 58,2 % se clasificó como posibles, el 29,5 %, como probables, y el 11,8 %, como definitivas.

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, a diferencia de lo reportado por Tribiño, *et al.* (30), en cuyo estudio el 98,0 % de las reacciones adversas se resolvió sin secuelas, el 0,7 % las ocasionó y el 1,1 % causó la muerte.

El 98,4 % de las reacciones adversas detectadas fueron inevitables y, el 1,6 %, evitables, lo cual contrasta con el estudio de Temple, *et al.* (28), en el cual el 79,3 % no fueron prevenibles y el 20,7 % fueron prevenibles.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la determinación de la causalidad. En este sentido, es importante señalar que menos de 1 % de las reacciones adversas fueron definitivas. La clasificación de una reacción adversa como definitiva exige administrar nuevamente el medicamento o un placebo y medir la concentración del fármaco en sangre, lo cual no fue posible, incluso por cuestiones éticas concernientes a la atención de neonatos. Además, se consideró probable o posible un gran número de reacciones adversas, lo cual determinó una potencial subestimación de las tasas definitivas. Sin embargo, los resultados de este análisis coinciden con los de otros estudios (22-31), y las diferencias detectadas eran de esperarse debido a la variación en las características de los pacientes, el sistema de evaluación y los tratamientos farmacológicos empleados. En todo caso, la prescripción de medicamentos evaluada correspondió a la típica en las unidades de neonatología y no respondió a un comportamiento estacional de las enfermedades, como sí ocurre, por ejemplo, en los países europeos.

Debido al diseño del presente estudio, es decir, descriptivo, observacional y transversal de período, no era posible intervenir en el tratamiento del paciente y debe resaltarse que, debido a cuestiones éticas, los investigadores se limitaron a observar los tratamientos usados.

En cuanto al cálculo del tamaño de la muestra, este no se hizo debido a las dificultades existentes para establecer la población general. Sin embargo, dado que el período de observación fue de seis meses, el estudio permitió determinar la incidencia y el comportamiento de las reacciones adversas en los pacientes estudiados, y se encontraron datos similares a los reportados en otros estudios (22,24,26).

Por otro lado, la detección de las sospechas de reacciones adversas estuvo a cargo de una enfermera entrenada y, aunque en la práctica y en la investigación clínica son los médicos los principales notificadores (12), es claro que cualquier profesional de la salud (médicos, enfermeras, farmacéuticos, odontólogos y otros) puede reportar las sospechas de reacciones adversas en la farmacovigilancia. Además, cabe anotar que, debido al rol que cumplen en la administración y el seguimiento del tratamiento, las enfermeras ocupan una posición privilegiada para detectar los efectos de los medicamentos, incluidas las reacciones adversas (31).

Este es el primer estudio de vigilancia de reacciones adversas a medicamentos que incluyó todos los usados en las unidades de neonatología, por lo que constituye un aporte importante para entender cuál es la realidad del uso y la seguridad de los medicamentos en la población estudiada. Además, la aparición de reacciones adversas en los neonatos es un tema de interés para las áreas clínicas y la farmacoepidemiología, pues la falta de información sobre la seguridad de los medicamentos utilizados en neonatología es notoria y la necesidad de continuar investigando en este tópico es evidente. Además, estos estudios son innovadores, pues ofrecen la oportunidad de compararlos con otros países latinoamericanos.

Este estudio permitió evidenciar la necesidad de hacer obligatoria la notificación en farmacovigilancia. Los responsables de las políticas en salud deben crear mecanismos para promover el reporte de las reacciones adversas, con lo cual se podría tener un mejor entendimiento de las posibles causas y la posibilidad de evitarlas, ya que las reacciones adversas prevenibles pueden considerarse un indicador de calidad de la atención en salud y deben vigilarse en el marco de las políticas de seguridad del paciente. En otras palabras, la notificación de las reacciones adversas a medicamentos es una oportunidad para conocer sus causas y establecer medidas que hagan más segura la atención en salud. Por último, debe señalarse que los exámenes de laboratorio son importantes en la vigilancia de los tratamientos farmacológicos, y no solo para valorar la evolución clínica de los pacientes.

Agradecimientos

Al programa de jóvenes investigadores e innovadores de Colciencias; a la Universidad del Norte y al Grupo de Investigación de Enfermería por su colaboración en el desarrollo del estudio; a los médicos neonatólogos, las enfermeras y los farmacéuticos de los dos hospitales que colaboraron en las fases de recolección y análisis de los casos, y a Rafael Tuesca Molina, profesor del Departamento de Salud Pública de la Universidad del Norte, por su colaboración en el análisis estadístico.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Convocatoria de Jóvenes Investigadores e Innovadores de Colciencias y Universidad del Norte, contrato UN-0J-2013-20120.

Referencias

- Uppsala Monitoring Centre.** Glossary of terms used in pharmacovigilance: Uppsala Monitoring Centre-2011. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>
- Hennessy S, Strom BL.** PDUFA reauthorization--drug safety's golden moment of opportunity? *N Engl J Med.* 2007;356:1703-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp078048>
- Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al.** Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:653-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02504.x>
- Star K, Edwards IR.** Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Safety.* 2014;37:91-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0133-8>
- Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR.** Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: An exploratory study using VigiBase. *Drug Safety.* 2011;34:415-28. <http://dx.doi.org/10.2165/11587540-000000000-00000>
- Reiter PD.** Neonatal pharmacology and pharmacokinetics. *NeoReviews.* 2002;3:e229-36. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.3-11-e229>
- Morselli PL.** Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:81-98. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-197601020-00001>
- Milsap RL, Jusko WJ.** Pharmacokinetics in the infant. *Environ Health Perspect.* 1994;102:107-10.
- Allegaert K, Anker JN.** Adverse drug reactions in neonates and infants: A population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:788-95. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12430>
- Chien JY, Ho RJ.** Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Evaluation of pharmacokinetic properties in special populations. *J Pharm Sci.* 2011;100:53-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22253>
- World Health Organization.** Promover la seguridad de los medicamentos para niños – 2007. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf
- Aagaard L, Weber CB, Hansen EH.** Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: A retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf.* 2010;33:327-40. <http://dx.doi.org/10.2165/11319100-000000000-00000>
- Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW.** Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46:169-75. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1P592>
- Vallejos A.** Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica.* 2007;27:66-75. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.234>
- International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH.** E2D; Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting, 2.1. Adverse events - 2004. Fecha de consulta: 12 de abril de 2015. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ.** Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:2229-32.
- Schumock GT, Thornton JP.** Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538-538.
- Ceci A, Giaquinto C, Aboulker JP, Baiardi P, Bonifazi F, Della Pasqua O, et al.** The Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY) Network of Excellence. *Pediatr Drugs.* 2009;11:18-21. <http://dx.doi.org/10.2165/0148581-200911010-00008>
- World Health Organization.** Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment – 1996. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Jiménez R, Smith A, Carleton B.** New ways of detecting ADRs in neonates and children. *Curr Pharm Des.* 2015;21:5643-9. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612821666105901105555>
- Belén A, Arruza L, Pacheco E, Portoles A, Diz J, Vargas E.** Adverse drug reactions in neonates: A prospective study. *Arch Dis Child.* 2016;101:371-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-309396>
- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al.** Adverse events in the neonatal intensive care unit: Development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics.* 2006;118:1332-40. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0565>
- dos Santos DB, Coelho HL.** Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf.* 2006;15:635-40. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1187>
- Rashed AN, Wong IK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A.** Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: International multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:801-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1183-4>
- Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ.** A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:681-8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00943.x>
- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A.** Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva.* 2016;40:1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2014.11.007>

28. **Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC.** Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:819-29. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200427110-00005>
29. **Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP.** Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 1994;28:523-7. <http://dx.doi.org/10.1177/106002809402800417>
30. **Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J.** Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica.* 2006;26:31-41. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1392>
31. **Mendes JI, Polónia JM, Figueiras AG, Costa CM, Herdeiro MT.** Nurses' attitudes and spontaneous adverse drug reaction reporting: A case-control study in Portugal. *J Nurs Manag.* 2016;24:409-16. <http://dx.doi.org/10.1111/jonm.12337>

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia

Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda,
Jorge Enrique Machado-Alba

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia,
Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma, S. A., Pereira, Colombia

Introducción. El litio es el medicamento de elección para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar.

Objetivo. Determinar el perfil de uso y las reacciones secundarias del litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional de cohorte retrospectiva entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2013, en pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados con carbonato de litio en 25 ciudades colombianas. Se evaluaron las variables sociodemográficas, las dosis del litio, la medicación simultánea con otros fármacos, las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas. Se hizo un análisis multivariado utilizando el programa SPSS 22.0®.

Resultados. La edad promedio de los 331 pacientes fue de $44,5 \pm 13,9$ años, 59,2 % de ellos eran mujeres, la dosis promedio de litio fue de 898 ± 294 mg/día, y 22 % recibía dosis inferiores a las recomendadas; los participantes habían recibido el medicamento durante $38,0 \pm 39,5$ meses en promedio (rango: 12-159 meses), y solo a 13,5 % de ellos se les había hecho el análisis de litio en sangre. El 71,3 % recibía otros medicamentos como tratamiento coadyuvante para el trastorno afectivo bipolar, especialmente clozapina (16,6 %) y ácido valproico (16,6 %). Las principales enfermedades concomitantes fueron el hipotiroidismo (18,1 %) y la hipertensión arterial (12,7 %). Se encontraron 390 interacciones medicamentosas potencialmente tóxicas y se reportaron reacciones secundarias en 1,2 % de los casos. Se encontró una asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir tratamiento combinado en pacientes tratados en las ciudades de Bogotá (*odds ratio*, OR=0,4; p=0,025), Cartagena (OR=0,3; p=0,015) e Ibagué (OR=0,3; p=0,025).

Conclusiones. El litio se administraba en las dosis e intervalos recomendados, pero un porcentaje significativo recibía dosis inferiores a las recomendadas y no fue posible contrastar el efecto con los niveles de litio en suero. Se debe mejorar el reporte de reacciones adversas y la medición de los niveles de litio en suero en los pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia.

Palabras clave: trastorno bipolar/terapia; carbonato de litio; farmacoepidemiología; interacciones de drogas; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>

Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia

Introduction: Lithium is the drug of choice for the treatment of bipolar affective disorder.

Objective: To define lithium therapeutic profile and adverse reactions to its use in patients with bipolar affective disorder in Colombia.

Materials and methods: We conducted an observational retrospective cohort study between January 1 and December 31, 2013, which included patients with a diagnosis of bipolar disorder treated with lithium carbonate in 25 Colombian cities; we evaluated socio-demographic variables, lithium dose, co-medication, drug interactions and adverse reactions. A multivariate analysis was done using SPSS 22.0.

Results: The 331 patients had an average age of 44.5 ± 13.9 years; 59.2% were women. The mean dose of lithium was 898 ± 294 mg/day; 22% received doses lower than recommended, and patients had received lithium for 38.0 ± 39.5 months (range: 12-159 months). Lithium levels in blood had been measured only in 13.5% of patients; 71.3% of them had received adjuvant therapy for bipolar disorder with other drugs, especially clozapine (16.6%) and valproic acid (16.6%). The main comorbidities

Contribución de los autores:

Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda: recolección de la información de las historias clínicas

Todos los autores participaron en el diseño del protocolo de investigación, la solicitud del aval bioético, el análisis de resultados, la discusión y la escritura del manuscrito.

were hypothyroidism (18.1%) and hypertension (12.7%); 390 potentially toxic drug interactions were found, and adverse reactions were reported in 1.2% of patients. A statistically significant association was found between a lower risk of combination therapy and receiving treatment in the cities of Bogotá (OR=0.4, p=0.025), Cartagena (OR=0.3, p=0.015) and Ibagué (OR=0.3, p=0.025).

Conclusion: Lithium was generally used at recommended doses and intervals, but a significant percentage of patients received lower doses than those recommended, and it was not possible to compare with lithium levels in blood. Adverse reactions and blood lithium levels reporting should be improved in patients with bipolar disorder in Colombia.

Key words: Bipolar disorder/therapy; lithium carbonate; pharmacoepidemiology; drug interactions; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>

El trastorno afectivo bipolar es una enfermedad que tiene graves efectos de discapacidad y riesgo de suicidio, y que se caracteriza por fluctuaciones del ánimo que van de la manía a la depresión, las cuales pueden ser tratadas y controladas por separado (1). Sin embargo, las recaídas son muy comunes y discapacitantes, por lo cual su prevención es la clave para el manejo de la enfermedad (1,2). La prevalencia de esta enfermedad en Colombia y el mundo oscila entre el 1 y el 2 % de la población (3,4).

El litio es el medicamento de elección para el tratamiento de este trastorno, pero ha caído en desuso por sus potenciales efectos indeseables, la necesidad de medir los niveles en sangre, y por la aparición de anticonvulsivos y antipsicóticos que han demostrado ser también efectivos en el control de la enfermedad, aunque ninguno con mayor efectividad que el litio en el control a largo plazo (5).

Siempre ha habido preocupación por la seguridad del uso del litio, el cual es uno de los medicamentos psiquiátricos de estrecho margen terapéutico que requiere un control estricto de los niveles séricos (entre 0,6 y 1,4 mEq/L), para lo cual se deben utilizar dosis diarias entre 900 y 2.400 mg en adultos, y en el caso de adultos mayores de 65 años, entre 300 y 600 mg (6,7). Aunque los efectos secundarios más temidos, como la neurotoxicidad, se presentan frecuentemente cuando se alcanzan niveles tóxicos, se han descrito casos de reacciones graves incluso cuando las dosis son las adecuadas (8). Entre tales efectos se encuentran múltiples

alteraciones, especialmente del sistema nervioso central. En Colombia son pocos los reportes sobre la utilización del litio y sus efectos (9-14).

Dado que el litio requiere un seguimiento y control rigurosos, es importante detectar las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan favorecer su toxicidad, tales como los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los cuales disminuyen la excreción del litio y aumentan los niveles tóxicos, así como los antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson (9,15-20). Además, hay ciertas condiciones clínicas en los pacientes que favorecen la intoxicación, entre ellas la edad avanzada, las enfermedades en las cuales se disminuye la filtración glomerular, las lesiones cerebrales y las enfermedades neurológicas concomitantes (5,9,15).

En este contexto es necesario conocer y vigilar el uso del litio en la población colombiana, y aportar información sobre el perfil sociodemográfico de los pacientes con trastorno afectivo bipolar que lo reciben, así como sobre las reacciones secundarias más comúnmente reportadas, la dosis y la pauta de dosificación, los niveles séricos de litio (litemia), las interacciones medicamentosas, la medicación simultánea con otros fármacos y los factores de riesgo de intoxicación, lo cual contribuiría a la adopción de medidas que garanticen una utilización más adecuada de este tratamiento en los pacientes.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional de corte transversal y de carácter retrospectivo, en el cual se incluyeron los datos de individuos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados con carbonato de litio, mayores de 16 años, de cualquier sexo, afiliados al régimen contributivo en el Sistema

Correspondencia:

Jorge Enrique Machado-Alba, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Calle 105 N° 14-140, Pereira, Colombia
Teléfono: (576) 313 7800; fax: (576) 313 7822
machado@utp.edu.co

Recibido: 27/04/15; aceptado: 18/05/16

General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS), y atendidos en consulta médica durante un periodo no menor de 12 meses entre el 1° enero y el 31 diciembre de 2013 en 25 ciudades colombianas, entre ellas, las de mayor número de pacientes: Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Ibagué, Manizales, Medellín, Pereira y Santa Marta. Los pacientes estaban todos afiliados a una de las empresas promotoras de salud del país, la cual atiende a más de 1,6 millones de personas. Los participantes se seleccionaron por conveniencia, ya que en dicha institución se disponía de bases de datos confiables del universo de pacientes tratados con este medicamento.

Se diseñó un formato para registrar toda la información y dos estudiantes de Medicina entrenados revisaron las historias clínicas de cada paciente, previo consentimiento informado, en tanto que los investigadores validaron la calidad y confiabilidad de los datos recolectados. En la encuesta se consignaron los siguientes grupos de variables: 1) las variables sociodemográficas de edad, sexo, escolaridad (baja: analfabeta o primaria; alta: secundaria, y universitaria) y ciudad de residencia; 2) enfermedades concomitantes y factores de riesgo, como edad avanzada (65 años), enfermedades que producen disminución de la filtración glomerular, lesiones cerebrales y enfermedades neurológicas concomitantes; 3) uso del litio, es decir, las dosis diarias recibidas y la dosis diaria definida, la pauta de dosificación, el tiempo de uso, y la litemia reportada en el último control; 4) medicamentos administrados simultáneamente e interacciones con dichos medicamentos, sus dosis, y las interacciones potenciales con antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina; antiinflamatorios no esteroideos; antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y tricíclicos), antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson, y 5) las reacciones secundarias al litio reportadas en las consultas de seguimiento del paciente.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics®, versión 22.0 para Windows (IBM, EE.UU). Se utilizaron la prueba t de Student o ANOVA para la comparación de las variables cuantitativas y la de ji al cuadrado para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes el tratamiento exclusivo con litio o en combinación con otros medicamentos y la administración o ausencia de

tratamiento para enfermedades concomitantes. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de “investigación sin riesgo”, según la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; se observaron los principios de confidencialidad y de beneficencia de los pacientes según lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Resultados

En una población de 1'672.547 que se encontraba afiliada en el 2013 en 25 ciudades colombianas, se encontraron 331 pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados de forma continua con carbonato de litio.

En el cuadro 1 se presentan las características sociodemográficas, los patrones de uso del litio y los otros medicamentos prescritos a estos pacientes. Se halló un predominio de personas de sexo femenino ($n=196$; 59,2 %), y la edad promedio fue de $44,5 \pm 13,9$ años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis promedio utilizada por los mayores de 65 años (675 ± 333 mg) y la de los menores de esta edad (915 ± 285 mg) ($p < 0,001$). Además, se encontró que 73 pacientes adultos (22,0 %) estaban recibiendo dosis diarias menores de las recomendadas, de 900 mg, y solo en un porcentaje muy bajo de sujetos se habían medido los niveles séricos de litio en sangre durante el año de estudio.

Las principales enfermedades concomitantes detectadas fueron el hipotiroidismo ($n=60$; 18,1 %), la hipertensión arterial ($n=42$; 12,7 %) y la diabetes mellitus de tipo 2 ($n=10$; 3,0 %).

Tratamiento exclusivamente con litio comparado con el tratamiento combinado

Del total de pacientes del estudio, 28,7 % ($n=95$) recibía tratamiento solo con carbonato de litio, mientras que 71,3 % ($n=236$) recibía tratamiento combinado con otros medicamentos estabilizadores del ánimo. El más frecuentemente empleado fue el ácido valproico, seguido de otros psicofármacos como la clozapina y la sertralina (cuadro 1).

Mediante regresión logística, se encontró que no hubo diferencias en cuanto al sexo y la edad, pero se halló que ser tratado en Bogotá, Cartagena o

Cuadro 1. Características sociodemográficas, patrones de uso del litio y medicamentos recibidos concomitantemente por pacientes con trastorno afectivo bipolar en tratamiento con litio, afiliados al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, 2013

Características	Frecuencia (n=331)	Porcentaje
Sociodemográficas		
Edad (promedio \pm DE ^a , años)	44,5 \pm 13,9	
Sexo (mujer/hombre, %)	196/135	59,2/40,8
Escolaridad (alta/baja, %)	251/80	75,8/24,2
Edad >65 años	24	7,3
Utilización de litio		
Dosis prescrita (mg/día) promedio \pm DE	898 \pm 294	
Dosis prescrita para ancianos (mg/día) promedio \pm DE	675 \pm 333	
Pauta de dosificación (veces al día, %)		
Una vez	31	9,4
Dos veces	164	49,5
Tres veces	136	41,1
Tiempo de uso del litio (meses), promedio \pm DE	38,0 \pm 39,5	
Prueba de litemia en el último año (n, %)	38	13,5
Última litemia (mEq/L) promedio \pm DE	0,59 \pm 0,25	
Tratamiento combinado: carbonato de litio + antipsicóticos, antiepilépticos, antidepresivos	236	71,3
Medicación concomitante para sistema nervioso		
Antipsicóticos		
Clozapina	55	16,6
Levomepromazina	39	11,8
Haloperidol	25	7,6
Quetiapina	25	7,6
Antiepilépticos		
Ácido valproico	55	16,6
Carbamazepina	16	4,8
Lamotrigina	4	1,2
Antidepresivos		
Sertralina	30	9,1
Fluoxetina	28	8,5
Trazodona	16	4,8
Imipramina	10	3,0
Ansiolíticos		
Clonazepam	33	10,0
Lorazepam	20	6,0
Alprazolam	10	3,0
Midazolam	10	3,0
Medicamentos para la enfermedad de Parkinson		
Biperideno	16	4,8

^a Desviación estándar

lbugué se asociaba de manera estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir tratamientos con múltiples medicamentos. Ninguna variable se asoció con un incremento del riesgo (cuadro 2).

Medicación concomitante

Entre los pacientes incluidos en este estudio, 167 (50,5 %) recibían concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos para el tratamiento de otras enfermedades, con potenciales interacciones con el litio: levotiroxina (n=60; 18,1 %), antihipertensivos, sobre todo

enalapril (n=18; 5,4 %), seguido por losartán (n=17; 5,1 %), hidroclorotiazida (n=7; 2,1 %) y metoprolol (n=7; 2,1 %). Otros medicamentos fueron el ácido acetilsalicílico (n=16; 4,8 %), la metformina (n=9; 2,7 %) y las insulinas (n=2; 0,6 %).

Al analizar la relación entre el empleo o la ausencia de medicación concomitante y otras variables mediante regresión logística, se encontró que no hubo diferencias según el sexo, la escolaridad y la dosis de litio. Se halló una asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir medicación simultánea con otros medicamentos,

ser tratado en Bogotá y Manizales y ser menor de 35 años de edad. No se encontraron variables que se relacionaran con un mayor riesgo de recibir medicamentos para otras condiciones (cuadro 3).

Las potenciales interacciones farmacológicas con acción sobre los niveles séricos de litio, aumento del riesgo de intoxicación y posibles reacciones secundarias se presentan en el cuadro 4.

Reporte de reacciones secundarias del litio

Solo se reportaron cuatro reacciones secundarias durante el año de seguimiento en las historias clínicas de los 331 pacientes (1,2 %). Las reacciones secundarias reportadas fueron daño renal en dos pacientes (0,6 %), hipotiroidismo secundario al litio (0,3 %) y dermatitis con descamación (0,3 %). En la revisión de la base de datos de la notificación de reacciones secundarias, errores de medicación y problemas relacionados con medicamentos de la empresa encargada de su dispensación, no se encontraron reportes asociados con el uso del litio.

Comparación entre ciudades

La prescripción de litio en las diferentes ciudades se concentró en las ocho con mayor número de pacientes (90,3 %), y se presenta mediante indicadores de sexo, edad, porcentaje de dosis diaria definida, tratamiento combinado y medicación concomitante (cuadro 5).

Discusión

Se establecieron los perfiles de utilización del carbonato de litio en una población de pacientes tratados para trastorno afectivo bipolar afiliados al SGSSS. Se halló que más de la mitad de la población pertenecía al sexo femenino, condición diferente a lo reportado por otros autores que no han encontrado tal diferencia en Europa, Latinoamérica e, incluso, en Colombia, donde la mayor prevalencia se da en los hombres, lo cual puede estar relacionado con el tipo de trastorno bipolar y amerita explorar las causas de tal diferencia (3,21-24).

El trastorno afectivo bipolar se manifiesta principalmente en la juventud; en este caso, 43 % de los pacientes pertenecía al grupo de adultos jóvenes, entre los 20 y los 40 años de edad, en tanto que los restantes casos correspondían a adultos medios y adultos mayores, lo que puede ser un indicador de que el diagnóstico y el inicio del tratamiento en el país podrían ser tardíos (25).

Con respecto a las enfermedades concomitantes más comunes en los pacientes con trastorno afectivo bipolar, los estudios muestran una importante relación con el síndrome metabólico, la ansiedad y el alcoholismo (12,26-28). En este estudio, se encontró que los problemas más comunes eran el hipotiroidismo y la hipertensión arterial sistémica, pero en proporciones similares a las que se presentan en la población general,

Cuadro 2. Variables asociadas al tratamiento del trastorno afectivo bipolar con litio y tratamiento combinado estabilizante del ánimo en los modelos de regresión logística, Colombia, 2013

	B ^a	EE ^b	Wald	GL ^c	Sig ^d	OR ^e	IC _{95%} ^f Inferior	Superior
Ser tratado en Bogotá	-0,885	0,395	5,021	1	0,025	0,413	0,190	0,895
Ser tratado en Manizales	0,435	0,370	1,384	1	0,239	1,545	0,749	3,188
Ser tratado en Cartagena	-1,185	0,487	5,924	1	0,015	0,306	0,118	0,794
Ser tratado en Ibagué	-1,213	0,542	5,009	1	0,025	0,297	0,103	0,860

A: coeficiente de regresión; B: error estándar; C: grado de libertad; D: nivel de significación; e: *odds ratio*; f: intervalo de confianza de 95 %

Cuadro 3. Variables asociadas al uso de medicación concomitante en pacientes con trastorno afectivo bipolar tratados con litio en los modelos de regresión logística, Colombia, 2013

	B ^a	EE ^b	Wald	GL ^c	Sig ^d	OR ^e	IC _{95%} ^f Inferior	Superior
Ser tratado en Bogotá	-1,273	0,446	8,149	1	0,004	0,280	0,117	0,671
Ser tratado en Manizales	-0,756	0,313	5,836	1	0,016	0,469	0,254	0,867
Ser tratado en Pereira	1,981	1,081	3,355	1	0,067	7,249	0,870	60,365
Escolaridad baja	0,128	0,296	0,186	1	0,666	1,136	0,636	2,031
Edad menor de 35 años	-2,096	0,595	12,421	1	<0,001	0,123	0,038	0,394
Edad entre 35 y 65 años	-0,839	0,513	2,671	1	0,102	0,432	0,158	1,182

A: coeficiente de regresión; b: error estándar; c: grado de libertad; d: nivel de significación; e: *odds ratio*; f: intervalo de confianza de 95 %

por lo que se consideró que no había asociaciones importantes, pese a las diferencias encontradas entre algunas ciudades, lo cual probablemente se relacione más con los hábitos de prescripción de los médicos tratantes, hallazgo relativamente común en los estudios farmacoepidemiológicos que muestran las condiciones de formulación de los medicamentos en la práctica diaria (29).

Se ha demostrado que el tratamiento de la manía y la depresión debe incluir un estabilizador del ánimo, como el litio, el ácido valproico o la carbamazepina, o un antipsicótico atípico. En este estudio se determinó que dos terceras partes de los pacientes recibían litio simultáneamente con otro medicamento, lo cual se relacionaría con un menor control de la morbilidad o con formas más graves de esta condición (30,31).

En 16,6 % de los pacientes, en el tratamiento se combinaba el litio y el ácido valproico, lo cual tiene un

amplio respaldo científico y ha demostrado mayor efectividad en el manejo del trastorno afectivo bipolar que otras combinaciones. La eficacia de las combinaciones de litio con clozapina, levomepromazina y haloperidol tienen menor respaldo. Los pacientes que las reciben probablemente se verían beneficiados con tratamientos que combinen el ácido valproico u otros medicamentos, como quetiapina, olanzapina, lamotrigina o carbamazepina, pues hay más evidencia sobre su mayor eficacia (30,31).

Las diferencias estadísticas halladas entre el tratamiento combinado y algunas ciudades son características de los estudios farmacoepidemiológicos y pueden estar asociadas a hábitos, diferencias en la formación y actualización de los médicos, así como a la no observancia de las guías de práctica clínica (29,31).

En cuanto a las dosis empleadas en adultos, se encontró que las recibidas por esta población colombiana son, en la mayoría de los casos, las mismas que recomienda la literatura científica para mantener los niveles de litio en sangre en un rango adecuado y seguro (7,30). Las diferencias halladas en Cartagena y Valledupar, donde se emplean dosis menores que en las demás, seguramente tienen que ver con hábitos de prescripción o, incluso, con problemas en la formación y actualización de los médicos, situación que ya ha sido reportada en estudios farmacoepidemiológicos (29).

En los pacientes mayores de 65 años, se encontró que la dosis era, en promedio, 12,5 % veces más alta que la recomendada; debe señalarse que tales pacientes deben recibir dosis menores debido a que en ellos se presentan cambios en la farmacodinamia y la farmacocinética del litio y, además, sufren más enfermedades concomitantes

Cuadro 4. Frecuencia de interacciones medicamentosas con potencial efecto sobre los niveles séricos de litio y aumento del riesgo de intoxicación en pacientes con trastorno afectivo bipolar tratados con litio, Colombia, 2013

Medicamentos con potenciales interacciones	Frecuencia (n=331)	%
Antipsicóticos	143	43,2
Antidepresivos	99	29,9
Antiepilépticos	74	22,4
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	18	5,4
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	17	5,1
Antiinflamatorios no esteroideos	16	4,8
Medicamentos contra la enfermedad de Parkinson	16	4,8
Diuréticos tiazídicos	7	2,1

Cuadro 5. Comparación entre ocho ciudades colombianas de algunas variables demográficas, indicadores de prescripción del litio, proporción de tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo y medicación concomitante de pacientes con trastorno afectivo bipolar, 2013

	Medellín n=64	Manizales n=61	Bogotá n=31	Bucaramanga n=25	Cali n=21	Barranquilla n=20	Cartagena n=19	Valledupar n=11
Edad (promedio ± DE ^a , años)	48,1 ± 14,4	40,3 ± 13,3	45,2 ± 13,8	44,3 ± 13,2	42,8 ± 16,7	45,7 ± 9,2	40,0 ± 15,1	45,1 ± 17,1
Mujeres (%)	48,4	80,3	51,6	64,0	57,1	60,0	52,6	54,5
Dosis (mg/día) promedio ± DE	944,5 ± 292,3	831,1 ± 296,9	981,2 ± 352,7	1056,0 ± 378,6	885,7 ± 149,2	945,0 ± 146,8	757,8 ± 252,3	709,9 ± 277,3
Relación entre dosis media y DDD ^b	1,0	0,9	1,1	1,2	1,0	1,1	0,8	0,8
Tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo (%)	79,7	82,0	54,8	80,0	71,4	65,0	47,4	72,7
Medicación concomitante (%)	59,4	34,4	25,8	64,0	61,9	60,0	36,8	54,5

^a: desviación estándar; ^b DDD: dosis diarias definidas: 900 mg de carbonato de litio

tratadas con medicamentos que pueden interferir con el metabolismo y la excreción del estabilizador del ánimo (7,18,32,33). En esta población, la situación es más crítica dada la poca frecuencia con que los médicos se apoyan en la medición de la litemia para establecer las concentraciones y ajustar las dosis, lo cual contrasta con lo que se recomienda internacionalmente sobre la medición de los niveles séricos y su comparación con la respuesta terapéutica para ajustar la dosis siempre que sea necesario (31).

Con respecto a los medicamentos concomitantes, el más frecuente fue la levotiroxina (18,1 %), lo cual puede ser un indicador del efecto del litio en la actividad de la tiroides, ya que puede hacer manifiesto el hipotiroidismo o acentuarlo. Se tiene claro que, en esta condición, el tratamiento con litio no es una contraindicación, pero sí debe haber un mayor control y seguimiento del uso de la hormona tiroidea para garantizar la efectividad de la terapia (28,34). Además, en este trabajo se detectó una potencial interacción con la hidroclorotiazida, prescrita en 2,1 % de los pacientes en Colombia, la cual puede elevar las concentraciones y el efecto del litio y, por ende, su toxicidad (7).

Uno de los mayores problemas hallados fue la falta de registro de las reacciones secundarias asociadas al uso del litio, pues este es un medicamento de estrecho margen terapéutico que con frecuencia causa toxicidad relacionada con las altas concentraciones en sangre, de allí la importancia de su medición periódica, la cual no se hace rutinariamente entre los pacientes colombianos, pero que varios autores consideran como una prueba esencial para el buen control de los pacientes (30,31).

Una dificultad hallada en la práctica clínica es que la prueba de litemia no está cubierta por el plan de beneficios de los afiliados al SGSSS, lo que obliga a los pacientes a asumir su costo, lo cual está fuera del alcance de muchos de ellos. Las autoridades sanitarias de Colombia deberían incluir las mediciones de litio en sangre como una prueba de control periódico de los pacientes para garantizar su seguridad y la efectividad del tratamiento (31).

Las limitaciones del estudio se relacionan con la poca información sobre los exámenes de laboratorio de algunos pacientes, en especial, la medición de los niveles de litemia y si se encontraban dentro del margen terapéutico o no, para así establecer su relación con la aparición de reacciones secundarias al medicamento, especialmente las relacionadas

con la función tiroidea. Por otro lado, no se encontró un adecuado reporte de las reacciones secundarias al litio, lo cual imposibilita establecer cuál es su incidencia en nuestro medio y determinar las condiciones que llevaron a su aparición, así como la dosis o el tiempo de uso. Teniendo en cuenta que este estudio se hizo en pacientes afiliados a una sola entidad de aseguramiento en salud del país, los resultados son extrapolables solamente a poblaciones con similares características.

Se puede concluir que en los pacientes afiliados al SGSSS con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, se está empleando el litio combinado, principalmente, con ácido valproico o clozapina en las dosis recomendadas, aunque superiores en la población de mayores de 65 años, quienes, además, frecuentemente presentan también hipotiroidismo e hipertensión arterial sistémica, lo cual puede resultar en problemas para el control tanto del trastorno neuropsiquiátrico como de las otras enfermedades debido a las potenciales interacciones entre los fármacos.

Es necesario hacer más estudios con una población más grande, ya que en el país no hay muchas publicaciones en este campo, a pesar de que el trastorno afectivo bipolar es una enfermedad que limita la vida social y laboral de los pacientes, y altera la calidad de vida del sujeto y de las personas que lo rodean. Además, es necesario desarrollar programas de educación médica continua que garanticen la actualización de las guías de práctica clínica para el trastorno afectivo bipolar.

Financiación

Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma, S. A.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. **Ferrari AJ, Saha S, McGrath JJ, Norman R, Baxter AJ, Vos T, et al.** Health states for schizophrenia and bipolar disorder within the Global Burden of Disease 2010 Study. *Popul Health Metr.* 2012;10:16. <http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-10-16>
2. **Malhi GS, Taniou M, Das P, Berk M.** The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46:192-211. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412437346>
3. **Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiol, SA, Magaña CG, Gómez LC.** Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2003;33:241-62.

4. **Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al.** Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;148:161-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
5. **Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM.** Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161:217-22. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.217>
6. **Shetty SJ, Desai PB, Patil NM, Nayak RB.** Relationship between serum lithium, salivary lithium, and urinary lithium in patients on lithium therapy. *Biol Trace Elem Res.* 2012;147:59-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-011-9295-3>
7. **Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL.** *Drug Information Handbook.* 20th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2011. p. 1143-7.
8. **Habermeyer B, Hess M, Kozomara-Hocke P, Mager R, Kawohl W.** Lithium intoxications at normal serum levels. *Psychiatr Prax.* 2008;35:198-200. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-986226>
9. **Mondragón-Valeria J, Oviedo-Lugo GF.** Neurotoxicidad por litio. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2008;37:418-27.
10. **Young W.** Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant.* 2009;18:951-75. <http://dx.doi.org/10.3727/096368909X471251>
11. **Bocchetta A, Ardu R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, et al.** Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: A cross-sectional study. *BMC Med.* 2013;11:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-33>
12. **Swartz HA, Fagiolini A.** Cardiovascular disease and bipolar disorder: Risk and clinical implications. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1563-5. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12ac08227>
13. **Grandjean EM, Aubry JM.** Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach: Part III: Clinical safety. *CNS Drugs.* 2009;23:397-418. <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200923050-00004>
14. **Shen HC, Li JY, Lo YK.** Lithium intoxication-induced acute parkinsonism complicated with hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus: Report of a case. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16:231-3.
15. **Rej S, Herrmann N, Shulman K.** The effects of lithium on renal function in older adults--a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25:51-61. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988712436690>
16. **Rätz-Bravo AE, Egger SS, Crespo S, Probst WL, Krähenbühl S.** Lithium intoxication as a result of an interaction with rofecoxib. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1189-93. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E034>
17. **Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K, Lerner V.** Delirium associated with lithium-quetiapine combination. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:176-9. <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e31814a619d>
18. **Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N.** Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:501.
19. **Ma CC, Shiah IS, Chang SW, Kao YC, Lee WK.** Telmisartan-induced lithium intoxication in a patient with schizoaffective disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:165-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02305.x>
20. **Spinewine A, Schoevaerdt D, Mwenge GB, Swine C, Dive A.** Drug-induced lithium intoxication: A case report. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:360-1. http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53126_10.x
21. **Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al.** Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:425-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.011>
22. **Difflorio A, Jones I.** Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:437-52. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>
23. **Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C.** Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:393-6.
24. **Kohn R, Levav I, Caldas-de Almeida JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al.** Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;18:229-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000900002>
25. **Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J.** Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord.* 2014;152:154:403-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.001>
26. **Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, Grassi-Oliveira R.** Bipolar disorder and metabolic syndrome: A systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:88-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.00.000>
27. **Latalova K, Prasko J, Grambal A, Havlikova P, Jelenova D, Mainerova B, et al.** Bipolar disorder and anxiety disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34:738-44.
28. **Chakrabarti S.** Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011;2011:306367. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/306367>
29. **Machado-Alba JE, Plaza CD, Solarte-Gómez MJ.** Patrones de prescripción de antidepresivos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30:461-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011001100009>
30. **Geddes JR, Miklowitz DJ.** Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381:1672-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
31. **Pfennig A, Bschor T, Falkai P, Bauer M.** The diagnosis and treatment of bipolar disorder: Recommendations from the current S3 guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:92-100. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0092>
32. **Sajatovic M, Chen P.** Geriatric bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2011;34:319-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.007>
33. **D'Souza R, Rajji TK, Mulsant BH, Pollock BG.** Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13:488-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-011-0228-9>
34. **Bocchetta A, Loviselli A.** Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;12:2-23. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-0179-2-23>

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in neonates at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010-2011

Javier Torres-Muñoz, Christian Rojas, Diana Mendoza-Urbano,
Darly Marín-Cuero, Sandra Orobio, Carlos Echandía

Grupo INSIDE, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introduction: Perinatal asphyxia is one of the main causes of perinatal mortality and morbidity worldwide and it generates high costs for health systems; however, it has modifiable risk factors.

Objective: To identify the risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in newborns at Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Materials and methods: Incident cases and concurrent controls were examined. Cases were defined as newborns with moderate to severe perinatal asphyxia who were older than or equal to 36 weeks of gestational age, needed advanced resuscitation and presented one of the following: early neurological disorders, multi-organ commitment or a sentinel event. The controls were newborns without asphyxia who were born one week apart from the case at the most and had a comparable gestational age. Patients with major congenital malformations and syndromes were excluded.

Results: Fifty-six cases and 168 controls were examined. Premature placental abruption (OR=41.09; 95%CI: 4.61-366.56), labor with a prolonged expulsive phase (OR=31.76; 95%CI: 8.33-121.19), lack of oxytocin use (OR=2.57; 95% CI: 1.08 - 6.13) and mothers without a partner (OR=2.56; 95% CI: 1.21-5.41) were risk factors for the development of perinatal asphyxia in the study population. Social difficulties were found in a greater proportion among the mothers of cases.

Conclusions: Proper control and monitoring of labor, development of a thorough partograph, and active searches are recommended to ensure that all pregnant women have adequate prenatal care with the provision of social support to reduce the frequency and negative impact of perinatal asphyxia.

Key words: Asphyxia neonatorum; hypoxia, brain; abruptio placentae; prenatal care; oxytocin; fetal monitoring.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2844>

Factores de riesgo asociados con el desarrollo de asfixia perinatal en neonatos en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010-2011

Introducción. La asfixia perinatal constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo, tiene factores de riesgo modificables y genera altos costos para los sistemas de salud.

Objetivo. Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de asfixia perinatal en recién nacidos en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos incidentes y controles concurrentes. Los casos se definieron como neonatos con asfixia perinatal moderada a grave, de edad de gestación mayor o igual a 36 semanas, que requirieron reanimación avanzada y presentaron, al menos, una de las siguientes condiciones: alteraciones neurológicas tempranas, falla orgánica múltiple o aparición de un evento centinela. Los controles se definieron como neonatos sin diagnóstico de asfixia, nacidos hasta con una semana de diferencia con respecto al caso y de edad de gestación comparable. Se excluyeron los pacientes con malformaciones congénitas mayores y síndromes.

Resultados. Se estudiaron 56 casos y 168 controles. El desprendimiento prematuro de la placenta (*odds ratio*, OR=41,09; IC_{95%} 4,61-366,56), un trabajo de parto con fase expulsiva prolongada (OR=31,76; IC_{95%} 8,33-121,19), no usar oxitocina (OR=2,57; IC_{95%} 1,08-6,13) y ser madre soltera (OR=2,56; IC_{95%} 1,21-5,41) fueron factores de riesgo para el desarrollo de asfixia perinatal en la población bajo estudio. En las madres de los casos se encontraron dificultades sociales en mayor proporción.

Author's contributions:

Javier Torres-Muñoz and Christian Rojas: study design and analysis, writing of the manuscript

Diana Mendoza-Urbano and Darly Marín-Cuero: data collection

Sandra Orobio: statistical analysis

Carlos Echandía: analysis and writing of the manuscript

Conclusiones. Se recomienda un control adecuado y una vigilancia apropiada del trabajo de parto, hacer un estricto partograma, y una búsqueda activa, de manera que cada mujer embarazada tenga un adecuado control prenatal y reciba apoyo social.

Palabras clave: asfixia neonatal; hipoxia encefálica; desprendimiento prematuro de la placenta; atención prenatal; oxitocina; monitorización fetal.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2844>

Perinatal asphyxia is a clinical syndrome that affects multiple organs and primarily results in hypoxic ischemic encephalopathy. The latter is defined as the lack of oxygen in the circulatory system of the fetus or neonate and causes multiple alterations in the newborn's neurological function, thereby generating disability and neurodevelopment disorders, as well as major social, emotional and economic losses (1).

Events due to perinatal asphyxia are estimated to occur in approximately 2 to 4 per 1,000 newborns worldwide who are alive at term. After prematurity, perinatal asphyxia is considered to be the main cause of neonatal mortality (2,3). It is estimated that over one million newborns who survive asphyxia develop cerebral palsy, epilepsy, learning disabilities and other developmental problems, with long-term sequelae (2,4,5).

In Colombia, neonatal mortality is responsible for 57% of deaths in the first year of life, with an infant mortality rate of 24 deaths per 1,000 live births; the department of Valle del Cauca has reported a rate of infant mortality of 12.4 per 1,000 live births (6,7). In the neonatal intensive care unit of the Hospital Universitario del Valle, perinatal asphyxia was the third most common cause of admission in the first half of 2006 (13.2% of all patients seen); in the same period in 2007, the corresponding rate was 12.4%. During the first half of 2006, 73 children in this unit died, 23.3% of them due to perinatal asphyxia as the basic cause and 31.5% as the final cause; in the same period in 2007, 100 children died, of whom 23% died due to perinatal asphyxia as the basic cause and 31.3% as the final cause (8).

Some risk factors for the development of perinatal asphyxia have been reported to be preventable, and they were not always the same for the different populations under study; this difference in results suggests that these factors have not been fully extrapolated (9-12).

Corresponding author:
Javier Torres-Muñoz, Calle 5 N° 36-08, Cali, Colombia
Phone: (572) 558 7004
jtmm1@hotmail.com

Received: 01/06/15; accepted: 01/06/16

The fourth Millennium Development Goal stated that by 2015, child mortality should be reduced by 2/3 among children under five, including deaths due to perinatal asphyxia. This study aimed to identify the antepartum and intrapartum risk factors associated with the development of this event, so as to establish rational and effective strategies addressing factors deemed to be as preventable.

Materials and methods

Design

We used a case-control design, with a relation of one case per three controls.

Study population

We included new cases of newborns with diagnosed perinatal asphyxia who were admitted to the intensive care unit at Hospital Universitario del Valle, a level III care unit in the city of Cali, between March 2010 and August 2011.

Case definition

Cases were defined as newborns diagnosed with moderate and severe perinatal asphyxia with a gestational age equal to 36 weeks or more who required advanced resuscitation and presented at least one of the following clinical signs: early neurological disorders, multi-organ commitment or the presence of a sentinel event. The pH results were not assessed in all cases, as this information was not found in the medical records.

Definition of controls

Controls were defined as newborns without asphyxia that were born one week apart of the case at the most, with comparable gestational age.

Inclusion and exclusion criteria

We included patients with a Ballard gestational age older than or equal to 36 weeks who required advanced neonatal resuscitation and exhibited at least one of the following:

- Neonatal neurological signs in the first 24 hours of life (convulsion, coma, hypotonia, etc.), not attributable to another cause, confirmed by pediatric neurologic evaluation and regardless of umbilical cord blood pH.

- Multi-organic commitment not attributable to another cause (central nervous system, renal, pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, metabolic or hematologic).
- Presence of an event attributable to health care that compromised the infant's life or caused serious damage (sentinel event).
- We excluded the following patients:
 - Patients with major congenital malformations
 - Patients with syndromes (Down, hypotonic child)
 - Patients with neurological defects explainable by a condition other than perinatal asphyxia (electrolytic alteration, inborn error of metabolism)
 - Patients with incomplete study data.

Sample size

Based on the variable lack of prenatal care, which had the largest sample size, an OR of 2.05, a ratio p_1 of 0.191 for pregnant women with newborns in the case group, a ratio p_2 of 0.103 for pregnant women with newborns in the control group, an alpha type I error of 5%, a power of 80% and three controls per case, we estimated the sample size to include 56 cases and 168 controls.

Description

The degree of asphyxia was documented in the medical records and/or by examinations conducted by some of the members of the research team. Researchers attended the neonatal intensive care unit at Hospital Universitario del Valle daily and selected new cases diagnosed with moderate to severe perinatal asphyxia. When a newborn met the case definition and inclusion criteria, a search began for three infants in the same neonatal unit who did not have the condition, were of a similar gestational age, and were born a week apart of the case at the most (concurrent).

Analysis plan

After validating the records in the database, a multiple correspondence factorial analysis of maternal social and demographic variables (qualitative) was conducted using the FactoClass in R 2.10 statistical software. Factorial analysis summarizes the set of variables studied by new data (index) that are linear combinations of the same.

Then we performed a bivariate analysis testing each of the maternal independent variables, antepartum, intrapartum and neonatal, against the outcome

variable (presence or absence of moderate or severe perinatal asphyxia) using odds ratios (OR) and 95% confidence intervals to indicate risk. We also tested collinearity between the variables associated with the outcome.

Subsequently, the variables were selected using the backward method to adjust the logistic regression model to estimate the risk that a newborn exposed to the identified factors would suffer from perinatal asphyxia. The final adjusted model was assessed by a diagnostic test that determined how the new test (adjusted model) classified the newborns in the sample in comparison to the gold standard (observed).

Ethical aspects

The protocol was approved by the Human Ethics Committee of the Faculty of Health at Universidad del Valle and the Ethics Committee at Hospital Universitario del Valle.

Results

In the 17 months of study, we found 56 cases with perinatal asphyxia and 168 controls. Four cases were excluded because of a lack of maternal social and demographic, antepartum or intrapartum information.

The general characteristics of the mothers and newborns were similar for cases and controls, with the exception of marital status; a higher proportion of mothers of cases did not have a partner compared with mothers of controls (table 1).

Characterizing the social and demographic variables of cases and controls using multiple correspondence factorial analysis, mothers of cases were found to have a more unstable situation, as they

Table 1. Maternal and newborn sociodemographic characteristics

Characteristics	Cases	Controls	p
Maternal age (years)	23.4 (6.1)	24.8 (7,2)	0.3237
Rural origin (%)	17.8	11.3	0.2073
No education (%)	3.5	2.9	0.5579
Unaffiliated to health care (%)	64.2	75	0.1215
No partner (%)	48.2	32.1	0.0306
Neonate			
Male (%)	64.3	48.8	0.0637
Gestational age (weeks)	38.8 (1,5)	38.8 (1.3)	0.8139
Weight at birth (g)	3,005 (509.4)	3,087 (485.1)	0.2964
Small for gestational age (%)	10.7	4.7	0.2804

were single mothers with no affiliation to the social security system and had a low level of education (figure 1).

Of the 56 cases, 33 (58.9%) were classified as moderate perinatal asphyxia with Sarnat II, and 23 (41.1%) were considered to have severe perinatal asphyxia with Sarnat III. Of the 33 infants classified as Sarnat II and the 23 as Sarnat III, 12 (36.3%) and 19 (82.6%), respectively, presented with multi-organ dysfunction.

The bivariate analysis showed that 11 independent variables were significantly associated with the presence of moderate to severe perinatal asphyxia and were considered in the selection of variables for the logistic regression model (table 2).

The variable insufficient prenatal care (mothers with less than three prenatal visits) showed a borderline, non-significant association with the presence of the condition: OR=0.33 (95% CI: 0.09 to 1.03; p=0.036). We examined the associations among these 11 factors and found that delivery in

another institution was associated with seven of the 11 variables, cesarean delivery was associated with six, and meconium amniotic fluid was associated with three, and, thus, it was not entered into the logistic regression model.

As for the remaining variables, in the correlation matrix using Spearman's method, the highest correlation was 0.11 between the variables non-realization of partograph, labor with a prolonged expulsive phase and lack of oxytocin use.

The estimation of parameters to include in the regression model with the formula $m = 3n1 * n2 / n = 3 (56) (158) / 224 = 126/10$ resulted in 12 parameters as possible candidates to enter into the model. The final logistic regression model showed that the risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in the study population were as follows: Premature placental abruption (OR=41.09; 95% CI: 4.61-366.56), labor with a prolonged expulsive phase (OR=31.76; 95% CI: 8.33-121.19), lack of use of oxytocin (OR: 2.57; 95% CI: 1.08-6.13) and mothers without a partner (OR=2.56; 95% CI: 1.21-5.41) (table 3).

The final logistic regression equation was as follows: perinatal asphyxia (yes/no) = $-2.71 + 3.71*$; premature placental abruption + $3.46*$; labor with prolonged expulsive phase + $0.94*$; no oxytocin + $0.93*$; no partner + error. The diagnostic test of the adjusted logistic regression model indicated that the final model correctly classified 49.9% (24/56) of the cases, a percentage that corresponded to the model sensitivity. The test also indicated that the model correctly classified most of the controls, with a specificity of 97.6% (164/168). Globally, the rate of correct classification of neonates studied in the fitted model was 83.9% (24 +164 / 224).

The average days of hospital stay among the cases was 12.4 days (SD=16.5) and 2.8 days (1.8) among the controls. Eight cases died (14.2%); additionally, seven of the 23 (30.4%) were classified as Sarnat III, and one of the 33 (3%) was classified as Sarnat II.

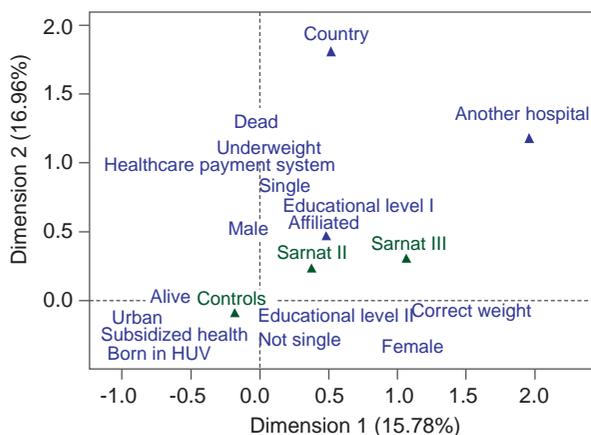


Figure 1. Characterization of neonatal and sociodemographic variables by multiple correspondence factorial analysis

Table 2. Variables significantly associated with perinatal asphyxia

Associated variable	Crude OR	95%IC
Childbirth at another institution	66.8	8.87 -1390.7
Prolonged expulsive phase	23.9	6.18 - 108.7
Premature placental abruption	23.8	2.84 - 528.3
Cesarean birth	12.9	4.95 - 34.86
Maternal morbidity	5.6	1.24 - 35.39
Amniotic fluid meconium	4.2	2.15 - 8.49
No use of oxytocin	2.9	1.34 - 6.78
No drugs	2.7	1.39 - 5.4
No partogram	2.2	1.14 - 4.45
No partner	1.9	1.01 - 3.81
Primiparous	1.9	1.02 - 3.79

Table 3. Final logistic regression model

Variable	Beta	Adjusted OR	95% CI
Intercept	-2.71	0.07	0.03 - 0.16
Premature placental abruption	3.71	41.09	4.61 - 366.56
Prolonged expulsive phase	3.46	31.77	8.33 - 121.19
No use of oxytocin	0.94	2.57	1.08 - 6.13
No partner	0.93	2.56	1.21 - 5.41

Discussion

In this study of incident cases and concurrent controls, two intrapartum risk factors were found to have a very strong significant association with the presence of moderate and severe perinatal asphyxia in newborns: Premature placental abruption (OR=41) and labor with a prolonged expulsive phase (OR=31.7).

Premature placental abruption has been associated with prenatal asphyxia and neonatal mortality in previous studies (9,10). In a retrospective cohort study conducted in 2012, Martínez, *et al.*, examined perinatal morbidity and the rate of asphyxia in infants exposed to intrapartum sentinel events and found that premature placental abruption, which occurred in 11%, was significantly associated with the development of hypoxic ischemic encephalopathy (13). Furthermore, the degree of separation of the placenta has been linked with the risk of stillbirth (14).

No association was found between labor with a prolonged expulsive phase and the development of perinatal asphyxia in previous studies; however, triggers of a prolonged phase, such as abnormal fetal presentations (breech presentation, instrumental delivery, dystocia, persistent occiput posterior presentation, head circumference greater than the 97th percentile), have been previously related to the occurrence of this condition (9,13,15).

The omission of a partograph during labor was also found to be a factor significantly associated with the presence of perinatal asphyxia (OR=2.25; 95% CI: 1.14-4.45), but it was excluded in the process of defining the final model. Without proper control and monitoring of labor with an appropriate partograph, it is not possible to diagnose in time two events as powerful as premature placental abruption and labor with a prolonged expulsive phase.

Another intrapartum risk factor that showed a weaker association with the presence of perinatal asphyxia was not using oxytocin during labor (OR=2.57). Previous studies found that labor needed to be monitored in order to define the appropriate use of oxytocin (9,16). Not using oxytocin when indicated could lead to increased risks and prolonged labor time. Other studies are needed to properly assess and determine the associations of maternal reception of oxytocin during labor with perinatal asphyxia.

The fourth risk factor in this study that was significantly associated with the development of perinatal asphyxia was being a mother without

partner (OR=2.56); this factor represents a state of vulnerability for the mother-fetus dyad. Being a single mother, not being affiliated to the social security system and having a low level of education were found in greater proportion among mothers of cases in the multiple correspondence factorial analysis, indicating that social difficulties can endanger the normal development of pregnancy. In an investigation by Milson, *et al.*, in Sweden (9), being single was found to be a risk factor associated with the development of perinatal asphyxia.

Additionally, the lack of prenatal care or insufficient prenatal care with less than three visits during pregnancy showed a borderline association and was not significantly associated with the development of perinatal asphyxia among the infants in this study; however, in the literature, these factors have shown a clear relationship with poor prognosis of pregnancy (17,18).

Mortality rate for cases in this study was 15%, mostly among infants with severe perinatal asphyxia who were classified as Sarnat III. In a descriptive study conducted at the Cirena Neonatology Unit at Hospital Universitario del Valle in 2008, perinatal asphyxia prevalence was 19%, and the most frequent pathology in the mother was hypertensive disorder associated with pregnancy (36.1%). The highest mortality was evident in patients with Sarnat III hypoxic ischemic encephalopathy (71.4%) (19,20).

This study showed that two intrapartum events were strongly associated with the presence of perinatal asphyxia. Therefore, appropriate tracing and monitoring of labor should be increased, partographs to identify abnormalities or delays in labor should be strictly performed, and the appropriate and timely use of oxytocin for stimulation should be considered. Primary care institutions should make timely referrals to specialists for optimal care of pregnant women with risk factors.

All neonates diagnosed with asphyxia were included regardless of their demographic characteristics; therefore, the results are applicable to any field of healthcare with similar demographic characteristics and health systems. The social and economic difficulties of mothers were also found to be associated with the presence of perinatal asphyxia, characteristics which are relatively frequent in our setting, especially among lower-income populations. An active search must be implemented to ensure that all pregnant women receive adequate prenatal care, including social support and control of these risk situations.

The results of this study were based on routine physical evaluations of transferred babies born in other institutions, where the lack of resources made it difficult to obtain pH blood levels within the first hour, which is a weakness of the study, and indicates the need for medical groups to perform pH blood level tests in a timely manner, as this is a very important test for the diagnosis of this condition.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the contents of this manuscript.

Financial support

This work was financed entirely by Universidad del Valle.

References

1. **Robertson CM, Perlman M.** Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2006;11:278-82.
2. **GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.** Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
3. **Lawn JE, Cousen S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team.** 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365:891-900. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71048-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71048-5)
4. **García AA, García JA, Blanco BD, Quero JJ, Esqué MT, Figueras AJ.** Asfíxia perinatal y parálisis cerebral. *An Esp Pediatric.* 2000;53:40-2.
5. **Moss W, Darmstadt L, Marsh DR, Black RE, Santosham M.** Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol.* 2002;22:484-95. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210743>
6. **Clark SM, Basraon SK, Hankins GD.** Intrapartum asphyxia, neonatal encephalopathy, cerebral palsy, and obstetric interventions in the term and near-term infant. *NeoReviews.* 2013;14:e13-21. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.14-1-e13>
7. **Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, CLAP.** Estadísticas de la Región de América Latina y Caribe. Montevideo: CLAP. Fecha de consulta: 29 de marzo de 2005. Disponible en: http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/estadisticas%20de%20la%20region/index.htm
8. **Gartner ME.** Boletín estadístico neonatal 2007. Comparación primer semestre 2006-2007. Cali: Fundación CIRENA; 2007. p. 5-6.
9. **Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Thornberg E.** Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:909-17. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0412.2002.811003.x>
10. **Majeed R, Memon Y, Majeed F, Shaikh NP, Rajar UD.** Risks factors of birth asphyxia. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19:67-71.
11. **Volpe JJ.** Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008. p. 400-80.
12. **Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al.** Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317:1554-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1554>
13. **Martínez BM, Madero R, González A, Quero J, García AA.** Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:148.e1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.09.031>
14. **Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH.** Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA.* 1999;282:1646-51. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.17.1646>
15. **Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, Costello AM.** Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country: Unmatched case control study. *BMJ.* 2000;320:1229-36. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1229>
16. **Hayes BC, McGarvey C, Mulvany S, Kennedy J, Geary MP, Matthews TG, et al.** FRCPCH, a case-control study of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants at >36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:e-1-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.023>
17. **Schoeps D, Almeida MF, Alencar GP, França Jr I, Novaes HM, Siqueira AA, et al.** Risk factors for early neonatal mortality. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:1013-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000600017>
18. **Daripa M, Caldas HM, Flores LP, Waldvogel BC, Guinsburg R, de Almeida MF.** Perinatal asphyxia associated with early neonatal mortality: Populational study of avoidable deaths. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31:37-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000100007>
19. **Torres J.** Caracterización de los recién nacidos con asfíxia perinatal en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Revista Gastrohnp.* 2013;15:S4-S11.
20. **Muller AJ, Marks JD.** Hypoxic ischemic brain injury: Potential therapeutic interventions for the future. *Neoreviews.* 2014;15:e177-86. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.15-5-e177>

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de factores asociados al estado funcional en ancianos de 60 años o más en Bogotá, Colombia

Carlos Cano-Gutiérrez^{1,2,3}, Miguel Germán Borda^{1,2,3}, Carlos Reyes-Ortiz⁴,
Antonio J. Arciniegas³, Rafael Samper-Ternent^{1,2}

¹ Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

² Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Division of Geriatric and Palliative Medicine, Department of Internal Medicine, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, USA

Introducción. La declinación funcional produce un amplio espectro de efectos negativos, como dificultad para la movilidad, aislamiento social, deterioro de la calidad de vida, discapacidad e internación en instituciones especializadas, lo cual convierte la medición de la funcionalidad en un marcador importante del bienestar.

Objetivo. Caracterizar y determinar los factores asociados con el deterioro funcional del anciano en Bogotá.

Materiales y métodos. Se utilizaron los datos del Estudio SABE-Bogotá. El estado funcional de los participantes se evaluó mediante las escalas de Barthel y Lawton. Se usaron como variables independientes los factores sociodemográficos, las enfermedades concomitantes, las medidas antropométricas y los terciles de actividad física, y se obtuvieron análisis bivariados y multivariados con regresiones lineales.

Resultados. Se entrevistaron 2.000 personas de 60 o más años, con una edad promedio de $71,2 \pm 8$ años. Una mayor funcionalidad en actividades instrumentales se asoció con una menor edad (valor beta estandarizado: $-0,15$; $p < 0,01$), un menor número de medicamentos (valor beta: $-0,13$; $p < 0,01$), un mayor puntaje en el *Mini-mental State Examination*, MMSE) (valor beta: $0,3$; $p < 0,01$), un mayor nivel de actividad física (tercil medio: $0,18$; $p < 0,01$ y tercil alto de beta: $0,18$; $p < 0,01$ Vs. tercil bajo) y una mayor fuerza de prensión (valor beta: $0,10$; $p < 0,01$), en tanto que una mayor funcionalidad en las actividades básicas se asoció con un mayor puntaje en el MMSE (valor beta: $0,3$; $p < 0,01$) y una mayor fuerza de prensión (valor beta: $0,07$; $p = 0,020$).

Conclusiones. En este estudio se determinaron múltiples factores relacionados con la alteración funcional que pueden modificarse para disminuir la dependencia en este grupo poblacional.

Palabras clave: anciano; actividad motora; fuerza de la mano; cognición; salud pública.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3197>

Assessment of factors associated with functional status in 60 years-old and older adults in Bogotá, Colombia

Introduction: Functional impairment produces a wide range of negative effects such as difficulty in mobility, social isolation, decreased quality of life, disability and institutionalization. Thus, functional status measurement is a marker of social wellbeing.

Objective: To determine and characterize the socio-demographic factors and health conditions related to functional impairment in older adults in Bogotá, Colombia.

Materials and methods: Data was collected from the SABE Bogotá Study. Functional status was assessed using the Barthel and Lawton scales. Independent variables included socio-demographic factors, comorbidities, anthropometric measurements and physical activity (by tertiles). Bivariate analyzes were performed, and multivariate results were obtained using linear regression models.

Contribución de los autores:

Carlos Alberto Cano: investigador principal del estudio SABE-Bogotá

Carlos Alberto Cano y Rafael Samper-Ternent: planteamiento y estructuración de la pregunta de investigación y revisión sistemática de la literatura

Miguel Germán Borda y Antonio José Arciniegas: capacitación de los encuestadores, revisión sistemática de la literatura e interpretación de resultados

Carlos Reyes-Ortiz: diseño y elaboración del análisis estadístico, interpretación y descripción de resultados

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Results: There were 2,000 participants aged 60 years and older, with a mean age of 71.2 ± 8 years. Younger age (standardized beta = -0.15, $p < 0.01$), fewer medications (beta= -0.13, $p < 0.01$), higher MMSE score (beta = 0.3, $p < 0.01$), higher level of physical activity (middle beta tertile = 0.18, $p < 0.01$, and higher beta tertile= 0.18, $p < 0.01$ vs lower tertile) and better performance in the handgrip test (beta= 0.10, $p < 0.01$) were associated with better function in daily life instrumental activities. Similarly, higher MMSE score (beta= 0.3, $p < 0.01$) and better performance in the handgrip test (beta= 0.07, $p = 0.02$) were associated with better function in daily life basic activities.

Conclusions: We found several factors related with functional impairment, which are likely to be modified to reduce dependence in this population.

Key words: Aged; independence; motor activity; hand strength; cognition; public health.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3197>

La población mundial de personas mayores de 60 años viene en aumento y se proyecta que, para el 2050, corresponderá al 21 % del total de la población. Actualmente, en Colombia se estima que existen cerca de 4,5 millones de adultos mayores de 60 años, es decir, 10 % de todos sus habitantes, y para el 2020 se espera que este número supere los 6 millones de personas (1-3).

La funcionalidad se define como la capacidad de una persona de satisfacer sus necesidades de manera autónoma, independiente y satisfactoria (4), y es un aspecto fundamental de la valoración geriátrica integral. El deterioro funcional en viejos toma cada día más relevancia como un problema importante de salud pública. Se estima que el número de personas mayores con algún grado de discapacidad se triplicará para el 2050 (4-6) debido al fenómeno de la transición demográfica (1).

Las actividades básicas de la vida diaria son aquellas encaminadas al autocuidado y la movilidad, y su deterioro está estrechamente relacionado con la discapacidad y la fragilidad en el anciano (7,8). Uno de los instrumentos más ampliamente validados para evaluar estas actividades es la escala de Barthel (9).

Por otro lado, las actividades instrumentales de la vida diaria hacen referencia a la capacidad del individuo para realizar acciones que lo vinculan al medio ambiente, tales como hacer compras y manejar sus finanzas, las cuales le permiten usar recursos de la comunidad para suplir sus necesidades. Uno de los instrumentos más ampliamente usados para evaluarlas es la escala de Lawton (7,10).

El estado funcional depende de múltiples factores, algunos de los cuales no son modificables, como las características sociodemográficas de sexo y edad de los individuos. Sin embargo, otros factores son modificables o parcialmente modificables, como el estado cognitivo, las enfermedades concomitantes, el número de medicamentos que se toman y el estado general de salud (5,11-14).

El deterioro de la funcionalidad incrementa los costos de atención en salud, incluida la necesidad de tener un cuidador permanente o de internarse en instituciones especializadas (15,16), y conlleva el deterioro de la calidad de vida (17,18). Por ello, se recomienda la evaluación rutinaria del estado funcional en las personas mayores de 60 años para, así, determinar su estado y los factores de riesgo cuya evitación puede permitir mejores resultados y prevenir el deterioro funcional y sus complicaciones (7).

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores sociodemográficos y las condiciones de salud asociadas con el deterioro de la funcionalidad, así como caracterizar el perfil funcional de los individuos mayores de 60 años en Bogotá.

Materiales y métodos

Diseño y muestreo

Se tomaron los datos del estudio SABE Bogotá, un estudio poblacional de corte transversal llevado a cabo durante el 2012 en zonas urbanas y rurales de Bogotá. Se hizo un muestreo por conglomerados (sectores, secciones, manzanas, y luego grupos de 10 viviendas) y se aplicó un factor de corrección según el diseño muestral para obtener un nivel de confiabilidad de 95%. Del total de individuos invitados a participar, 81,9 % aceptó ser entrevistado. La muestra fue representativa del total de la población de la ciudad.

Para la recolección de los datos se conformaron equipos de trabajo integrados por un supervisor, tres o cuatro encuestadores y un 'antropometrista',

Correspondencia:

Carlos Cano-Gutiérrez, Hospital San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, piso 8, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 320 8320, extensión 2764; fax: (571) 320 8320, extensión 2751

ccano@javeriana.edu.co

Recibido: 15/01/16; aceptado: 02/06/16

previamente entrenados por los investigadores del estudio. Los datos recolectados fueron digitados y grabados en Excel para Windows.

Variables

Variables dependientes. El estado funcional de los participantes se evaluó utilizando la escala de Barthel para actividades diarias (0 a 100 puntos) y la escala de Lawton para las actividades instrumentales (0 a 8 puntos) (9,10). Se obtuvieron los puntajes totales con cada escala y se analizaron por separado. El puntaje total con cada una se usó como una variable dependiente para los modelos analíticos bivariados y multivariados.

En concordancia con múltiples estudios poblacionales, se analizaron 10 actividades básicas de la vida diaria (alimentación, baño, lavado, traslado de sillón a cama, vestido, deambulacion, aseo, subir y bajar escalones, deposición y micción). Cada actividad obtenía un puntaje de 0, 5, 10 o 15, según el grado de compromiso (donde 0 correspondía a dependencia total y los siguientes puntajes a grados menores de dependencia). El puntaje total fluctuó en un rango de 0 a 100, y un puntaje alto significaba mayor independencia (9). Además, se analizaron ocho actividades instrumentales usando la escala de Lawton modificada (9,19) (usar el teléfono, preparar su propia comida, manejar su dinero, ir de compras, tomar sus propios medicamentos, andar por el vecindario, hacer trabajo tanto liviano como pesado en casa). Cada actividad se usó como una variable dicotómica en la cual un puntaje de uno equivalía a tener la capacidad de llevar a cabo la actividad. El puntaje fluctuó en un rango de 0 a 8, y los mayores puntajes representaban una mayor independencia (10).

Variables independientes. Estas correspondieron a las variables sociodemográficas, tales como la edad (años), el sexo (mujer u hombre) y la educación (años de estudio).

Se incluyeron algunas enfermedades mediante la pregunta “¿Alguna vez un médico o una enfermera le ha dicho si tiene...?” (1=sí o 0=no), y se incluyeron las siguientes condiciones: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, infarto (enfermedad coronaria o angina), artritis, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), accidente cerebrovascular, falla cardíaca y osteoporosis. Con la suma de estas enfermedades (excepto el accidente cerebrovascular, debido a su importante impacto clínico), se construyó la variable denominada enfermedades concomitantes (puntuación

de 0 a 7, donde 0 implicaba que la persona no padecía ninguna de estas enfermedades y 7 que las presentaba todas). También, se determinó la presencia de problemas de visión cercana mediante la pregunta: “¿Sin gafas o lentes de contacto/usando lentes o gafas, su vista para ver de cerca [como para leer un periódico] es regular o mala (puntaje de 1) o excelente, muy buena o buena (puntaje de 0)?”.

Se incluyó el reporte de la propia persona sobre su estado de salud mediante la pregunta: “¿Diría usted que su estado de salud actual comparado con los últimos 12 meses es: 1=mejor, 2=igual o 3=peor?”. (20). También, se evaluó el número de medicamentos (formulados o no) usados por cada individuo por separado, con un rango de 0 a 16. La actividad física se evaluó mediante las siguientes preguntas: “Durante los últimos 7 días, ¿qué tan frecuente: a- caminó; b- hizo deporte ligero; c- hizo deporte moderado; d- hizo deporte vigoroso?”, a la cual podía responderse con las siguientes opciones: 1=0 días; 2=1 a 2 días; 3=3 a 4 días, y 4=5 a 7 días. Con base en estas respuestas se construyó una nueva variable denominada actividad física total, la cual se dividió por terciles, así: 1=bajo, 2=medio y 3=alto.

El estado cognoscitivo se evaluó usando una versión abreviada del *Mini-mental State Examination* (MMSE) (con puntajes entre 0 y 19, en el cual un puntaje menor de 13 indicaba deterioro cognoscitivo) (21,22). También, se usó la *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), evaluación cuyo puntaje va de 0 a 30. Estos dos instrumentos han demostrado ser útiles para la evaluación de la actividad cognoscitiva (23,24).

Se evaluaron, asimismo, las siguientes medidas antropométricas: circunferencia de pantorrilla (cm), fuerza de prensión (kg) medida con un dinamómetro estandarizado y velocidad de la marcha (m por s) usando un cronómetro estandarizado (16).

Análisis estadístico

Inicialmente se hicieron análisis univariados para establecer los valores extremos, determinar la distribución de las variables y describirlas en el estudio (medidas de tendencia central). Las variables categóricas nominales se expresaron como frecuencias o porcentajes, y las continuas, como promedios \pm la desviación estándar. Se utilizaron análisis de correlación utilizando el coeficiente de correlación de Spearman (r_o) para determinar las asociaciones bivariadas entre las variables independientes y dependientes continuas (9,10).

En los análisis multivariados se calcularon dos modelos de regresión lineal múltiple para establecer asociaciones entre las variables dependientes (funcionalidad) y las variables independientes. Las variables incluidas en los modelos respondieron a aquellas variables sociodemográficas y clínicas relevantes registradas en la literatura científica en relación con la funcionalidad de los adultos mayores (5). Se obtuvieron los valores de beta (error estándar) y los valores estandarizados de beta. Además, algunas categorías se reagruparon para garantizar una mayor discriminación de los datos. Se dividió por terciles en la categoría de actividad física y se agruparon las enfermedades concomitantes en un solo grupo, pero se mantuvo el accidente cerebrovascular como una sola categoría por su relevancia clínica con respecto a la funcionalidad y su marcada asociación estadística.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SAS® (versión 9,3 para Windows, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Todas las personas firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El consentimiento y todos los formatos y documentos utilizados en el estudio fueron aprobados por el Comité de Investigación y Ética de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá.

Resultados

En el cuadro 1 se presentan las características generales de la muestra. Se obtuvo una muestra total de 2.000 individuos, con una edad promedio de $71,2 \pm 8$ años, 62,4 % de los cuales correspondía a mujeres. El promedio de escolaridad fue de $5,5 \pm 4,5$ años. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica (58,3 %), la artritis (31,6 %), los problemas de visión cercana (31,5 %), la osteoporosis (19,7 %) y la diabetes mellitus (17,5 %). El promedio del número de medicamentos usados por individuo fue de $3,0 \pm 2,6$. El promedio del puntaje obtenido en el MMSE fue de $15,3 \pm 3,7$ y en la MOCA fue de $17,0 \pm 6,4$. Los promedios en las medidas antropométricas fueron los siguientes: fuerza de prensión, $22,8 \pm 9,5$ kg, circunferencia de la pantorrilla, $34,3 \pm 4,6$ cm y velocidad de la marcha, $0,7 \pm 0,3$ m/s. El promedio de actividades básicas e instrumentales (Barthel y Lawton) fue bueno, lo cual demuestra que la cohorte tenía una funcionalidad bastante preservada.

Cuadro 1. Características de la población y prevalencias generales

Características	% o promedio \pm DE
Datos sociodemográficos	
Edad (años)	$71,2 \pm 8,0$
Mujeres	62,4
Hombres	37,6
Educación (0-26 años)	$5,5 \pm 4,5$
Condiciones médicas (%)	
Hipertensión	58,3
Diabetes mellitus	17,5
Cáncer	6,1
Infarto del miocardio	9,2
Artritis	31,6
Accidente cerebrovascular	4,9
EPOC	16,7
Falla cardíaca	6,5
Osteoporosis	19,7
Problemas de visión cercana	31,5
Número de medicamentos (0-16)	$3,0 \pm 2,6$
Percepción del estado de salud actual comparado con los últimos 12 meses	
Mejor	21,5
Igual	61,3
Peor	17,2
Escalas de cognición	
MMSE abreviado (0-19)	$15,3 \pm 3,7$
MOCA total (0-30)	$17,0 \pm 6,4$
Escalas de funcionalidad	
Lawton (0-8)	$7,1 \pm 1,7$
Barthel (0-100)	$95,3 \pm 15,5$
Antropometría	
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	$34,3 \pm 4,6$
Fuerza de prensión (kg)	$22,8 \pm 9,5$
Velocidad de la marcha (m/s)	$0,7 \pm 0,3$
Actividad física total	
1- Tercil más bajo	33,4
2- Tercil medio	36,1
3- Tercil más alto	30,5

DE: desviación estándar; MMSE: *Mini-mental State Examination*; MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Lawton: actividades instrumentales de la vida diaria; Barthel: actividades básicas de la vida diaria

Análisis bivariados de la funcionalidad según los puntajes en las escalas de Lawton y Barthel

En el cuadro 2 se presentan los coeficientes beta resultantes de las correlaciones entre las variables independientes y el puntaje en las escalas de Barthel y Lawton. Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre las actividades básicas y las instrumentales, y las siguientes covariables: edad (Lawton, $\beta = -0,40$; Barthel, $\beta = -0,29$); todas las enfermedades concomitantes, excepto la artritis; número de medicamentos (Lawton, $\beta = -0,23$; Barthel, $\beta = -0,20$) y percepción de la propia salud (Lawton, $\beta = -0,18$; Barthel, $\beta = -0,16$). En otras palabras, la mayor edad, la presencia de enfermedades concomitantes, el uso de mayor

Cuadro 2. Correlaciones bivariadas de funcionalidad

	Lawton (0-8)	Barthel (0-100)
Datos sociodemográficos		
Edad (años)	-0,40 †	-0,29 †
Sexo(mujeres Vs. hombres)	0,04	-0,09 †
Educación (años)	0,15 †	0,18 †
Condición médica		
Hipertensión	-0,16 †	-0,15 †
Diabetes mellitus	-0,09 †	-0,07 †
Cáncer	-0,05	-0,08 †
Infarto del miocardio	-0,09 †	-0,10 †
Artritis	-0,07	-0,12
Accidente cerebrovascular	-0,15 †	-0,16 †
EPOC	-0,11 †	-0,17 †
Falla cardíaca	-0,09 †	-0,09 †
Osteoporosis	-0,07 †	-0,09 †
Problemas de visión cercana	-0,15 †	-0,19 †
Percepción del estado de salud (1=mejor, 2=igual, 3=peor)	-0,18 †	-0,16 †
Número de medicamentos (0-16)	-0,23 †	-0,20 †
Escalas de cognición		
MMSE abreviado (0-19)	0,33 †	0,29 †
MOCA (0-30)	0,34 †	0,3 †
Antropometría		
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	0,14 †	0,11 †
Fuerza de prensión (kg)	0,22 †	0,22 †
Velocidad de la marcha (m/s)	0,21 †	0,19 †
Actividad física total		
Baja=1, Media=2, Alta=3	0,33 †	0,31 †

Correlaciones de Spearman (ro) † p<0,05

MMSE: *Mini-Mental State Examination*; MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Lawton: actividades instrumentales de la vida diaria; Barthel: actividades básicas de la vida diaria

número de medicamentos, y una peor percepción de la propia salud, se correlacionaron con una peor funcionalidad. Ser mujer y tener diagnóstico de cáncer solo tuvieron correlación estadísticamente significativa con una peor funcionalidad en las actividades básicas, pero no en las actividades instrumentales.

Por otro lado, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre las variables independientes con asociaciones positivas, y entre las actividades básicas e instrumentales y las siguientes covariables: función cognitiva (MMSE; Lawton, beta=0,33; Barthel, beta=0,29. MOCA; Lawton, beta=0,34; Barthel, beta=0,30), mayor perímetro de pantorrilla (Lawton, beta=0,14; Barthel, beta=0,11), mayor fuerza de prensión (Lawton, beta=0,22; Barthel, beta=0,22), mayor velocidad de la marcha (Lawton, beta=0,21; Barthel, beta=0,19) y más actividad física (Barthel, beta=0,33; Lawton, beta=0,31).

Análisis multivariado con regresión lineal de los puntajes en la escala de Lawton

En el cuadro 3 se presentan los coeficientes beta resultantes de la regresión lineal usando el puntaje de la escala de Lawton como variable dependiente. Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa (p<0,05) entre el puntaje total en dicha escala y las siguientes covariables: edad

Cuadro 3. Análisis multivariado y regresión lineal de puntajes en la escala de Lawton

	Valor de beta (error estándar)	Valor estandarizado de beta	p
Datos sociodemográficos			
Edad (años)	-0,02 (0,00)	-0,15	<0,01
Sexo (mujeres Vs. hombres)	0,38 (0,07)	0,14	<0,01
Educación (años)	-0,05 (0,01)	-0,18	<0,01
Condición médica			
Accidente cerebrovascular	-0,37 (0,14)	-0,06	<0,01
Enfermedades concomitantes (0-7)	0,04 (0,02)	0,04	0,125
Problemas de visión cercana	-0,06 (0,06)	-0,02	0,295
Número de medicamentos (0-16)	-0,06 (0,01)	-0,13	<0,01
Estado de salud general en los últimos 12 meses (1=mejor, 2=igual, 3=peor)	-0,11 (0,04)	-0,05	0,013
Actividad física total			
Tercil más bajo (referencia)	0		
Tercil medio	0,49 (0,07)	0,18	<0,01
Tercil más alto	0,52 (0,07)	0,18	<0,01
Escalas de cognición			
MMSE abreviado (0-19)	0,13 (0,01)	0,30	<0,01
MOCA total (0-30)	0,03 (0,01)	0,13	<0,01
Antropometría			
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	0,00 (0,01)	0,01	0,709
Fuerza de prensión (kg)	0,01 (0,00)	0,10	<0,01
Velocidad de la marcha (m/s)	0,15 (0,10)	0,03	0,127

MMSE: *Mini-mental State Examination*; MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*

(beta=-0,15), educación (beta=-0,18), diagnóstico de accidente cerebrovascular (beta=-0,06), mayor uso de medicamentos (beta=-0,13) y peor percepción de la propia salud (beta=-0,05). En resumen, una mayor edad, un mayor nivel de educación, tener diagnóstico de accidente cerebrovascular, usar mayor número de medicamentos y una peor percepción sobre la propia salud, se correlacionaron con una peor funcionalidad para las actividades instrumentales.

Por el contrario, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el puntaje total en la escala de Lawton y las siguientes covariables: mayor actividad física (beta=0,18), mayor función cognitiva (MMSE: beta=0,18; MOCA: beta=0,13) y mayor fuerza de prensión (beta=0,10). En otras palabras, más actividad física, una mejor función cognitiva y una mayor fuerza de prensión se correlacionaron con una mejor funcionalidad en las actividades instrumentales en esta cohorte.

En vista del cambio observado en la relación entre el nivel de educación y el estado funcional (de positiva, en la correlación bivariada, pasó a negativa, en el análisis multivariado), se hicieron análisis adicionales en los cuales el MMSE actuó como una variable supresora del efecto inicial de la educación en las pruebas funcionales. A propósito, el MMSE se correlacionó mucho con el puntaje

en la escala de Barthel (ro de Spearman=0,29; $p < 0,01$) y en la de Lawton (ro de Spearman=0,33; $p < 0,01$). También, hubo una gran correlación entre el MMSE y la educación (ro de Spearman=0,46; $p < 0,01$). En la regresión lineal por etapas (ajustada solo por edad y sexo), se observó que el nivel de educación tenía un valor beta positivo significativo en la asociación con el puntaje en la escala de Barthel (beta=0,23; error estándar=0,07; $p < 0,01$) y en la de Lawton (beta=0,02; error estándar=0,01; $p < 0,01$), pero tan pronto se ajustó por el MMSE, la relación cambió de dirección y se tornó negativa (Barthel: beta=-0,28; error estándar=0,07; $p < 0,01$; Lawton: beta=-0,03; error estándar=0,01; $p < 0,01$).

Análisis multivariado con regresión lineal de los puntajes en la escala de Barthel

En el cuadro 4 se presentan los coeficientes beta resultantes de la regresión lineal, usando el puntaje de la escala de Barthel como variable dependiente. Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el puntaje total en la escala de Barthel y las siguientes covariables: edad (beta=-0,15), nivel de educación (beta=-0,09), diagnóstico de accidente cerebrovascular (beta=-0,07), mayor uso de medicamentos (beta=-0,07), y una peor percepción de la propia salud (beta = -0,05). En resumen, una mayor edad, un mayor nivel de educación, tener diagnóstico de accidente

Cuadro 4. Análisis multivariado y regresión lineal de puntajes en la escala de Barthel

	Valor de beta (error estándar)	Valor estandarizado de beta	p
Datos sociodemográficos			
Edad (años)	-0,08 (0,02)	-0,09	<0,01
Sexo (mujeres Vs. hombres)	0,51 (0,44)	0,03	0,252
Educación (años)	-0,11 (0,04)	-0,07	0,016
Condición médica			
Accidente cerebrovascular	-2,43 (0,85)	-0,07	<0,01
Enfermedades concomitantes (0-7)	0,03 (0,15)	0,01	0,827
Problemas de visión cercana	-0,53 (0,37)	-0,03	0,159
Número de medicamentos (0-16)	-0,20 (0,08)	-0,07	<0,01
Estado de salud general en los últimos 12 meses (1=mejor, 2=igual, 3=peor)	-0,57 (0,28)	-0,05	0,041
Actividad física total			
Tercil más bajo (referencia)	0		
Tercil medio	2,35 (0,41)	0,16	<0,01
Tercil más alto	1,65 (0,45)	0,11	<0,01
Escala de cognición			
MMSE abreviado (0-19)	0,70 (0,07)	0,30	<0,01
MOCA total (0-30)	-0,02 (0,04)	-0,02	0,599
Antropometría			
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	-0,01 (0,04)	-0,01	0,758
Fuerza de prensión (kg)	0,05 (0,02)	0,07	0,020
Velocidad de la marcha (m/s)	1,47 (0,61)	0,06	0,017

MMSE: *Mini-mental State Examination*; MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*

cerebrovascular, un mayor uso de medicamentos y una peor percepción de la propia salud, se correlacionaron con una peor funcionalidad en las actividades básicas.

Por el contrario, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el puntaje total en la escala de Barthel y las siguientes covariables: más actividad física ($\beta = 0,18$), mayor función cognitiva, pero solo en el MMSE ($\beta = 0,30$), mayor fuerza de prensión ($\beta = 0,07$) y mayor velocidad de la marcha ($\beta = 0,06$). En otras palabras, más actividad física, una mejor función cognitiva, mayor fuerza de prensión y mayor velocidad de la marcha, se correlacionaron con mejor funcionalidad en las actividades básicas en esta cohorte.

Discusión

La función física decrece con la edad y produce un amplio espectro de efectos negativos, como dificultad para la movilidad, aislamiento social, disminución de la calidad de vida, discapacidad y necesidad de internarse en una institución especializada. Este es el primer estudio en Colombia con una muestra representativa en el cual se caracteriza la funcionalidad para las actividades básicas e instrumentales en la población anciana de Bogotá. Entre los hallazgos más relevantes, se estableció que la funcionalidad (marcador de independencia) se asoció con aquellos ancianos con menos enfermedades concomitantes, que usaban menos medicamentos, tenían mayor nivel educativo, una mejor percepción de la propia salud, mejor función cognitiva, mayor nivel de actividad física, y un mejor resultado en las pruebas de fuerza y rendimiento muscular.

En cuanto a las enfermedades concomitantes, la que se asoció con una menor funcionalidad fue el accidente cerebrovascular (25,26), lo cual no se evidenció en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la falla cardiaca, probablemente por el efecto predominante del accidente cerebrovascular en el modelo.

Debe resaltarse, igualmente, la correlación entre la funcionalidad y las funciones cognoscitivas medidas mediante la MOCA y el MMSE. En presencia de demencias, las actividades instrumentales se ven afectadas primero y, a medida que progresa la demencia, se ven comprometidas las actividades básicas (12,27). De ahí la importancia de una evaluación funcional integral y exhaustiva, y no solo de las funciones mentales, a la hora de evaluar a una persona con deterioro cognitivo para determinar

el compromiso global y poder establecer un plan de manejo adecuado y preservar al máximo su funcionalidad e independencia (13).

Llama la atención que ser mujer se correlacionó con un mejor desempeño en las actividades instrumentales, pero no en las básicas de la vida diaria. Esto probablemente se debe al rol social de la mujer en nuestro país, en donde, a diferencia de los hombres mayores, su vinculación y su desempeño se dan más en las actividades del hogar (28).

Aunque dadas las características del estudio no se pudo establecer la causalidad, sí se pudieron determinar los factores que podrían ser indicadores de buena salud, funcionalidad e independencia, entre ellos, un menor número de enfermedades concomitantes, una menor edad, la realización de actividad física y el uso de menos medicamentos. Por otra parte, la disminución en la fuerza y en el rendimiento muscular fueron medidas de utilidad para la detección de estados de fragilidad y pérdida de masa y fuerza muscular, claros factores de riesgo para la alteración funcional y la discapacidad, según se ha constatado en otros estudios (29-32).

La relación entre el nivel de educación, medido por años de escolaridad, y la funcionalidad, fue paradójica, pues se encontró que las correlaciones bivariadas fueron positivas y las multivariadas, negativas. Estos hallazgos sugieren que, cuando se ajusta por el estado cognoscitivo en esta población, las personas de menor nivel educativo tienen una mejor funcionalidad, lo cual se explicaría de dos maneras. La primera sería la acción de un efecto supresor del MMSE (al tener una mayor correlación con el estado funcional) sobre el nivel de educación, como se describió en los resultados (33). La segunda apuntaría a que la relación entre educación y funcionalidad es más compleja de lo que se piensa. En uno de los estudios consultados, el tener un nivel alto de educación se asoció con una baja incidencia de la limitación funcional, pero influyó poco en aquellos que ya tenían limitación funcional desde el inicio (34), lo cual sugiere que la educación tiene un papel importante en la prevención de la enfermedad y, consecuentemente, pospone el comienzo de la limitación funcional, aunque, una vez que esta aparece, otros factores cobran más importancia.

En el presente estudio, la relación simple con el nivel educativo evidenció que las personas con menor educación (adquirida en años anteriores o en la niñez) tenían un peor estado funcional,

pero, al considerar el estado cognoscitivo reciente (medido por el MMSE), este predominaba sobre la educación previa y, así, personas con bajo nivel educativo previo presentaban una mejor funcionalidad. Este resultado es interesante, pues este tipo de cambio en dicha relación no se ha descrito en otros estudios geriátricos.

El estudio tuvo varias limitaciones, la principal, como se mencionó anteriormente, es que, al ser de corte transversal, no se pudieron determinar asociaciones de causalidad. Además, los resultados presentados solo son extrapolables a poblaciones similares a la de Bogotá, dada la complejidad de factores que afectan a los ancianos de la ciudad y que difieren de otras poblaciones a nivel mundial, como la violencia, el desplazamiento y la gran prevalencia de analfabetismo, entre otros. Sin embargo, en este estudio se reportan datos de gran importancia social, clínica y epidemiológica para la caracterización funcional y los factores que se relacionan con la discapacidad funcional en adultos mayores de Bogotá. La discapacidad es una condición muy prevalente que aumenta con la edad, y una de las que genera más costos económicos a los sistemas de salud y a las economías mundiales. La importancia de evaluar la funcionalidad radica en que es una medición indirecta de la discapacidad y que, al hacerlo a nivel poblacional, se pueden generar políticas de salud pública dirigidas a incidir en los aspectos relacionados con la pérdida funcional en las personas.

En conclusión, en la cohorte de adultos mayores de 60 años entrevistados en Bogotá, se evidenció que la funcionalidad dependía de múltiples factores, por lo cual se requerirían más estudios de tipo longitudinal para establecer la causalidad y, así, obtener herramientas adicionales que contribuyan a una mejor calidad de vida en este grupo poblacional mediante mejoras en las políticas de salud pública.

Agradecimientos

A Silvia Soler y Julián David Santana, estudiantes de pregrado de la Pontificia Universidad Javeriana, quienes ayudaron en la elaboración del manuscrito inicial; a Yohana Contreras, secretaria del Instituto de Envejecimiento y Unidad de Geriátrica, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Financiación

Este proyecto fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias (código 120354531692), y por la Pontificia Universidad Javeriana.

Referencias

1. **Lee R.** The demographic transition: Three centuries of fundamental change. *J Econ Perspect.* 2003;17:167-90. <http://dx.doi.org/10.1257/089533003772034943>
2. **World Health Organization.** The world health report - reducing risks, promoting healthy life. Ginebra: WHO; 2002.
3. **Dulcey-Ruiz E, Arrubla DJ, Sanabria P.** Envejecimiento y vejez en Colombia. Bogotá, D.C.: Profamilia; 2013. p. 15-31.
4. **García MC, Gutiérrez LM, Arango V.** Geriátrica para el médico familiar. 1º edición. Bogotá, D.C.: Manual Moderno; 2012. p. 404.
5. **Laan W, Bleijenberg N, Drubbel I, Numans ME, de Wit NJ, Schuurmans MJ.** Factors associated with increasing functional decline in multimorbid independently living older people. *Maturitas.* 2013;75:276-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.005>
6. **Chen P, Yu ES, Zhang M, Liu WT, Hill R, Katzman R.** ADL dependence and medical conditions in Chinese older persons: A population-based survey in Shanghai, China. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:378-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb05811.x>
7. **Chavarro D, Rodrigo H, Cano CA.** Aspectos geriátricos de las demencias. Diagnóstico y tratamiento integral de las demencias. Primera edición. Bogotá, D.C.: Asociación Colombiana de Neurología; 2013. p. 193-205.
8. **Spillman BC.** Changes in elderly disability rates and the implications for health care utilization and cost. *Milbank Q.* 2004;82:157-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0887-378X.2004.00305.x>
9. **Mahoney FI, Barthel DW.** Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
10. **Lawton MP, Brody EM.** Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
11. **Gill TM, Williams CS, Tinetti ME.** Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: The role of physical performance. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:603-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb07192.x>
12. **Gill TM, Williams CS, Richardson ED, Tinetti ME.** Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996;51:M283-8. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/51A.6.M283>
13. **Figueiredo CS, Assis MG, Silva SL, Dias RC, Mancini MC.** Functional and cognitive changes in community-dwelling elderly: Longitudinal study. *Braz J Phys Ther.* 2013;17:297-306. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000094>
14. **Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB.** Predictors of functional change: A longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1525-34. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50408.x>

15. **Jagger C, Matthews R, Matthews F, Robinson T, Robine JM, Brayne C, et al.** The burden of diseases on disability-free life expectancy in later life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:408-14.
16. **Fried TR, Bradley EH, Williams CS, Tinetti ME.** Functional disability and health care expenditures for older persons. *Arch Intern Med.* 2001;161:2602-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.21.2602>
17. **Mathews WC, May S.** EuroQol (EQ-5D) measure of quality of life predicts mortality, emergency department utilization, and hospital discharge rates in HIV-infected adults under care. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-5-5>
18. **Alves LC, Quinet Leimann BC, Lopez Vasconcelos ME, Sa Carvalho M, Godoi Vasconcelos AG, Oliveira da Fonseca TC, et al.** The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1924-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000800019>
19. **Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF.** Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1129-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01802.x>
20. **Peláez M, Palloni A, Albala C, Alfonso JC, Ham-Chande R, Hennis A, et al.** SABE - Survey on health, well-being, and aging in Latin America and the Caribbean, 2000. *Ann Arbor: Inter-university Consortium for Political and Social Research (ICPSR);* 2005.
21. **Albala C, Lebrao ML, León-Díaz EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, et al.** The health, well-being, and aging ("SABE") survey: Methodology applied and profile of the study population. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;17:307-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000500003>
22. **Icaza M, Albala C.** Minimental State Examinations (MMSE) del estudio de demencia en Chile: análisis estadístico. Washington, D.C: OPS; 1999.
23. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
24. **Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al.** The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53: 695-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
25. **Carod-Artal J, Egido JA, González JL, De Seijas EV.** Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke - Experience of a stroke unit. *Stroke.* 2000;31:2995-3000. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.12.2995>
26. **Ostwald SK.** Stroke is a family affair: The CARES intervention study. *Geriatric Nursing.* 2004;25:53.
27. **Tan JE, Hultsch DF, Strauss E.** Cognitive abilities and functional capacity in older adults: Results from the modified Scales of Independent Behavior-Revised. *Clin Neuropsychol.* 2009;23:479-500. <http://dx.doi.org/10.1080/13854040802368684>
28. **Borda MG, Ruíz-de Sánchez C, Gutiérrez S, Samper-Ternent R, Cano-Gutiérrez C.** Relación entre deterioro cognoscitivo y actividades instrumentales de la vida diaria: Estudio SABE-Bogotá, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana.* 2016;32:27-34.
29. **Samper-Ternent R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher KJ, Cano CA.** Frailty and sarcopenia in Bogota: Results from the SABE Bogota Study. *Aging Clin Exp Res.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0561-2>
30. **Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Tufan A, Aydin Y, Akpınar TS, et al.** Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2014;26:255-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-014-0229-8>
31. **Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S.** Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:514-22. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2116>
32. **Klein BE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE.** Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;41:141-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2005.01.002>
33. **MacKinnon DP, Krull JL, Lockwood CM.** Equivalence of the mediation, confounding and suppression effect. *Prev Sci.* 2000;1:173-81.
34. **Zimmer Z, Liu X, Hermalin A, Chuang YL.** Educational attainment and transitions in functional status among older Taiwanese. *Demography.* 1998;35:361-75.

ARTÍCULO ORIGINAL

Seroprevalencia y factores de riesgo de cisticercosis en dos comunidades rurales del norte del estado Anzoátegui, Venezuela

Manuel Toquero¹, Antonio Morocoima¹, Elizabeth Ferrer^{2,3}

¹ Centro de Medicina Tropical de Oriente, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Barcelona, Venezuela

² Instituto de Investigaciones Biomédicas "Dr. Francisco J. Triana Alonso", Universidad de Carabobo, Sede Aragua, Maracay, Venezuela

³ Departamento de Parasitología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Sede Aragua, Maracay, Venezuela

Introducción. La cisticercosis es causada por las larvas de *Taenia solium*, las cuales se localizan principalmente en el sistema nervioso central y causan neurocisticercosis. En Venezuela se han hecho pocos estudios epidemiológicos de esta enfermedad.

Objetivo. Determinar la seroprevalencia y los factores de riesgo de la cisticercosis en dos comunidades rurales del estado Anzoátegui, Venezuela.

Materiales y métodos. Se hizo una encuesta para recolectar datos sobre los posibles factores de riesgo y los signos y síntomas de la enfermedad, y se tomaron 182 muestras de los habitantes de las comunidades de Boquerón y Punto Lindo. Se determinaron los anticuerpos IgG contra cisticercos de *T. solium* mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Resultados. En Boquerón, se presentó una seroprevalencia de 3,3 %; debido al bajo número de muestras positivas no se pudo hacer el análisis estadístico. Sin embargo, las tres personas positivas tenían conocimiento de la enfermedad, antecedentes de tenencia de cerdos no confinados, consumo de carne de cerdo semicruda y cefalea frecuente. En Punto Lindo, la seroprevalencia fue de 28,9 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la edad, sin embargo, se encontró mayor frecuencia en menores de 20 años. Con respecto a los factores de riesgo y los signos y síntomas, se encontró asociación significativa con el consumo de carne de cerdo semicruda (*odds ratio*, OR=18; IC_{95%} 5,78-55,9), cefalea frecuente (OR=3,6; IC_{95%} 1,15-11,4), convulsiones (OR=18,9; IC_{95%} 2,15-166,5) y problemas de visión (OR=5,7; IC_{95%} 2,13-15,34).

Conclusión. Los resultados demostraron que había poca transmisión de cisticercosis en Boquerón, pero mucha en Punto Lindo, sobre todo en niños, lo cual sugeriría que se trata de transmisión reciente.

Palabras clave: cisticercosis; estudios seroepidemiológicos; diagnóstico; factores de riesgo; *Taenia solium*, Venezuela.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2841>

Seroprevalence and risk factors of cysticercosis in two rural communities in Anzoátegui state, Venezuela

Introduction: Cysticercosis is caused by *Taenia solium* cysticerci, which are located mainly in the central nervous system causing neurocysticercosis. In Venezuela, few epidemiological studies on this disease have been conducted.

Objective: To determine the seroprevalence and risk factors for cysticercosis in two rural communities in Anzoátegui state.

Material and methods: We conducted a survey to collect data on possible risk factors and signs and symptoms of the disease, and we took 182 samples in two communities, Boquerón and Punto Lindo. Detection of IgG antibodies against *T. solium* cysticerci was performed by ELISA.

Results: Seroprevalence in Boquerón was 3.3%; due to the low number of seropositives the statistical analysis was not possible. However, the three seropositive persons had knowledge of the disease, and a history of consumption of undercooked pork meat, and presence of headache. In Punto Lindo, seroprevalence was 28.9%. There were no significant differences by sex or age; however, we found

Contribución de los autores:

Manuel Toquero: trabajo de campo y de laboratorio, y análisis de los resultados

Antonio Morocoima: formulación y dirección de proyecto y trabajo de campo

Elizabeth Ferrer: análisis de resultados

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

more seropositives among individuals younger than 20 years. With regard to risk factors and signs and symptoms, significant associations were found with consumption of undercooked pork (OR=18; 95% CI: 5.78 to 55.9), headaches (OR=3.6; 95% CI: 1.15 to 11.4), seizures (OR=18.9; 95% CI: 2.15 to 166.5) and visual problems (OR=5.7; 95% CI: 2.13 to 15.34).

Conclusions: The results showed low transmission of cysticercosis in Boquerón, and high in Punto Lindo, where the high prevalence in children suggests recent transmission.

Key words: Cysticercosis; seroepidemiologic studies; diagnosis; risk factors; *Taenia solium*; Venezuela.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2841>

Los parásitos céstodos *Taenia solium* y *T. saginata* producen la teniasis y la cisticercosis. La teniasis es una infección intestinal que se adquiere al ingerir carne de cerdo (*T. solium*) o de bovino (*T. saginata*) insuficientemente cocida e infectada con cisticercos (forma larvaria del parásito). Generalmente, la teniasis es asintomática o cursa con síntomas abdominales leves, siendo el ser humano el único huésped definitivo de la fase adulta de estos parásitos. La cisticercosis es causada por el estadio larvario de *Taenia* spp. en huéspedes intermediarios. El cisticercos de *T. saginata* produce cisticercosis bovina, mientras que el cisticercos de *T. solium* produce cisticercosis porcina (1).

El hombre puede adquirir la cisticercosis cuando se infecta de forma accidental, al ingerir alimentos o aguas contaminadas con huevos de *T. solium*. En el humano, los huevos dan lugar a cisticercos, los cuales se localizan principalmente en el sistema nervioso central (neurocisticercosis) y, con menor frecuencia, en ojos y anexos, músculo estriado, tejido celular subcutáneo y tejido óseo. En el caso de la neurocisticercosis, los signos y síntomas más frecuentes son dolores de cabeza, mareos, trastornos mentales, convulsiones, hidrocefalia y un conjunto de alteraciones que puede llevar a la muerte (1-2).

El diagnóstico de la neurocisticercosis se hace generalmente mediante técnicas de imágenes e inmunodiagnóstico. Las técnicas de neuroimágenes, tales como la tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son útiles para el diagnóstico, pero la infección puede pasar desapercibida cuando el número de cisticercos es bajo o

las imágenes no son concluyentes. Además, estas técnicas, aunque son de amplio uso en las zonas urbanas, son muy costosas y de difícil acceso en la mayoría de las áreas donde la cisticercosis es endémica (3). Las técnicas de inmunodiagnóstico incluyen la detección de antígenos circulantes del parásito y de anticuerpos anticisticercos, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, y resultan de gran utilidad para la detección de la cisticercosis (2).

La teniasis y la cisticercosis son endémicas en áreas rurales de muchos países de Latinoamérica, Asia y África, donde las condiciones socioeconómicas y sanitarias no son adecuadas. La neurocisticercosis es un problema de salud pública, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 50 millones de personas afectadas y más de 50.000 muertes al año, ya que es la enfermedad parasitaria más frecuente del sistema nervioso central (4). Además de los problemas de salud, la cisticercosis provoca importantes pérdidas económicas en la industria porcina y bovina de estas regiones (5,6). En varios países de Europa, como España, y en los Estados Unidos, la cisticercosis se ha vuelto un problema de salud debido a la creciente inmigración de personas provenientes de áreas endémicas, quienes pueden llevar el parásito hasta lugares donde la enfermedad no existía o estaba controlada (7-9). En una revisión publicada en 2015, en 39.271 participantes provenientes de 19 países de África, Latinoamérica y Asia se encontraron seroprevalencias de 17,37 % en África, de 13,03 % en Latinoamérica y de 15,68 % en Asia, lo que demuestra la elevada distribución mundial de la enfermedad (10).

En Latinoamérica, se han hecho varios estudios epidemiológicos que demuestran la relevancia de la enfermedad, principalmente en Perú (11-13), México (14-16), Brasil (17-19), Ecuador (20) y Colombia (21). En un trabajo de 2014 en Colombia, se describió la cisticercosis como una enfermedad desatendida y reemergente (22), al igual que en un gran estudio del 2013, en el cual se analizaron 23.960 muestras provenientes de 23 departamentos

Correspondencia:

Elizabeth Ferrer, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Dr. Francisco J. Triana Alonso" (BIOMED), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Sede Aragua, final de calle Cecilio Acosta, Urbanización La Rinconada, Las Delicias, Maracay, Venezuela

Teléfono: (58) 243 242 5822; fax: (58) 243 242 5333

elizabeth.ferrer@gmail.com

Recibido: 31/05/15; aceptado: 16/06/16

colombianos, incluida la capital, y se obtuvo una seroprevalencia general de 8,55 %, con un rango entre 0,53 y 40,19 % (23).

En Venezuela, se han hecho pocos estudios epidemiológicos, por lo cual no se conoce la prevalencia real de la enfermedad. En estudios de diversos grupos de investigación se ha detectado la presencia de teniasis y cisticercosis en los estados Carabobo, Yaracuy, Lara, Cojedes, Mérida, Táchira, Sucre, Zulia y Amazonas (6,24-30). Tampoco existe mucha información sobre la enfermedad, ya que no es de notificación obligatoria y son pocos los trabajos de investigación que se han hecho al respecto, por lo cual no se conocen muy bien las áreas endémicas; además, en algunos casos se desconocen los factores de riesgo (24).

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de cisticercosis y sus factores de riesgo en dos comunidades rurales del norte del estado Anzoátegui, donde no se había hecho este tipo de estudios antes.

Materiales y métodos

Área de estudio

El estudio se llevó a cabo en el estado Anzoátegui, situado en la región nororiental de Venezuela, el cual presenta altitudes de hasta 2.400 metros sobre el nivel del mar. La vegetación xerófila se presenta en todo el eje costero del estado, mientras que en las sabanas dominan las gramíneas. La variabilidad climática de la región se debe a factores altitudinales, continentales y marítimos. Se caracteriza por altas temperaturas durante todo el año. La temperatura media anual es de 27 °C; la precipitación promedio está entre 700 y 1.400 mm y el periodo de lluvias se extiende de mayo a

octubre. Se estudió la comunidad de Boquerón en el municipio de Juan Antonio Sotillo (coordenadas, 10°11'59"N, 64°38'12"O), con una población según la propia comuna de 150 pobladores, y la comunidad de Punto Lindo en el municipio de San Juan de Capistrano (coordenadas 10°07'56"N, 65°25'16"O), con una población de 203 personas según la comuna del municipio, ambas del norte del estado Anzoátegui (figura 1).

Diseño del estudio

Se hizo un estudio epidemiológico transversal de campo, en el cual se determinó la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra cisticercos de *T. solium*. Se hicieron varias visitas a las comunidades en estudio para explicarles a sus miembros el objetivo del estudio, así como los procedimientos; se hicieron un censo y una encuesta, y se obtuvo el consentimiento informado de cada individuo que aceptó participar en el estudio. En la encuesta se tomaron en cuenta los posibles factores de riesgo, y los signos y síntomas de la enfermedad. La encuesta incluyó a todos los participantes de las comunidades de Boquerón y Punto Lindo; en el caso de los niños menores de siete años, los datos fueron suministrados por sus padres o cuidadores.

Se determinó la seroprevalencia por sexo y edad y se compararon los siguientes factores de riesgo epidemiológico en los individuos seropositivos (casos) y en los seronegativos (controles): conocimiento de la enfermedad, tenencia de cerdos no confinados, inadecuada disposición de excrementos, consumo de carne de cerdo semicruda y antecedentes de teniasis, así como los posibles signos y síntomas indicativos de la enfermedad, tales como cefalea frecuente, convulsiones, trastornos mentales, problemas de visión y cuadros epilépticos.



Figura 1. Mapa de Venezuela donde se resalta la ubicación del estado Anzoátegui y, en este, los municipios del estudio. (♦) Municipio de Juan Antonio Sotillo, comunidad de Boquerón; (●) municipio de San Juan de Capistrano, comunidad de Punto Lindo

Población y muestra

La población total fue de 353 pobladores, 150 de la comunidad de Boquerón y 203 de la de Punto Lindo. En las dos comunidades se estimó la muestra asumiendo que existía una prevalencia de, por lo menos, 5 %, porcentaje deducido con base en estudios seroepidemiológicos de otras comunidades en otros estados con características similares. Con un nivel de confianza de 95 %, se estimó un tamaño de muestra de 86 individuos para Boquerón, la cual se amplió a 91 considerando un 5 % de pérdida probable. En cuanto a Punto Lindo, el tamaño de la muestra fue de 102 individuos ampliado a 107 considerando un 5 % de pérdida probable (EpiInfo). El muestreo fue intencional y tomó en cuenta a todos aquellos individuos que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado; en el caso de los niños, el consentimiento fue firmado por sus padres o cuidadores.

Toma de muestras

Se procedió a la toma de 5 ml de sangre por punción venosa en la región antero braquial del miembro superior izquierdo. Se separaron las muestras de suero por centrifugación, se rotularon y almacenaron a -20 °C hasta el momento de la prueba. Las muestras fueron llevadas al Laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, donde se procesaron mediante ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Técnica ELISA

Para el diagnóstico inmunológico se utilizó un kit comercial de detección de anticuerpos IgG contra cisticercos de *T. solium* (ELISA, RIDASCREEN cisticercosis IgG N° K7721®), siguiendo las instrucciones del fabricante. A las placas sensibilizadas con antígeno purificado de cisticercos de *T. solium*, se les añadieron las muestras de suero diluidas a 1 por 50; después de la incubación y los lavados, se agregó el conjugado (proteína A conjugada con peroxidasa). Después de la incubación y los lavados respectivos, se agregaron el sustrato (peróxido de hidrógeno) y el cromógeno (tetrametilbencidina, TMB). La determinación se hizo en un lector de ELISA a 450 nm. Los resultados se interpretaron según las instrucciones del fabricante: menos de 0,9, negativo; entre 0,9 y 1,1, dudoso, y mayor de 1,1, positivo.

Análisis estadístico

Los datos se almacenaron en tablas de frecuencia y porcentajes con el programa Microsoft Excel

2013®, y se analizaron con los programas EpiInfo 6 y Stata 10.0®. Se calculó la seroprevalencia de anticuerpos contra cisticercos de *T. solium* por edad, sexo y comunidad, utilizando la distribución de frecuencias y porcentajes. Posteriormente, se compararon los seropositivos y seronegativos con relación a las variables de estudio. Las variables se analizaron utilizando la distribución de ji al cuadrado o prueba exacta de Fisher, y se determinaron las razones de momios (*odds ratios*, OR). El índice de confianza fue de 95 %, y toda probabilidad menor de 0,05 ($p < 0,05$) se consideró significativa.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Dr. Francisco J. Triana Alonso” de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Sede Aragua.

Resultados

De los 182 personas estudiadas en ambas comunidades rurales, 50,5 % (92/182) pertenecía al caserío de Boquerón y 49,5 % (90/182) al de Punto Lindo. Los hombres representaron el 41,8 % (76/182) y las mujeres el 58,2 % (106/182) de la población en estudio. La mayoría de los individuos evaluados (58,8 %) era mayor de 20 años. En la comunidad de Boquerón se consiguió tomar el número de muestras establecido en el análisis estadístico, pero, en la comunidad de Punto Lindo, el número de muestras recolectadas fue un poco menor al estimado por el cálculo estadístico.

De las 182 muestras evaluadas, 29 fueron positivas (14,3 %), con diferencias significativas entre las dos comunidades ($p < 0,05$), ya que en Boquerón se presentó una seroprevalencia de 3,3 % (3/92), en tanto que en Punto Lindo fue de 28,9 % (26/90) (cuadro 1).

En cuanto a la asociación de los posibles factores de riesgo de seropositividad, en Boquerón no se pudo hacer el análisis estadístico completo debido al bajo número de positivos. Sin embargo, es importante resaltar que uno de los individuos seropositivos era menor de 20 años (cuadro 1, figura 2) y que los tres tenían conocimiento de la enfermedad, antecedentes de tenencia de cerdos no confinados y consumo de carne de cerdo semi-cruda (cuadro 2). Según el reporte de los habitantes, no había antecedentes de teniasis; las tres personas seropositivas habían presentado cefalea frecuente y, dos de ellos, convulsiones y problemas de visión (cuadro 2).

Cuadro 1. Seroprevalencia de cisticercosis distribuida por edad y sexo en las comunidades rurales de Boquerón y Punto Lindo, estado Anzoátegui, Venezuela

	Total		Anticuerpos contra <i>Taenia solium</i>		
	n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)	OR (IC _{95%})	p
Boquerón					
Total (n)	92 (100)	3 (3,3)	89 (96,7)	-	-
Sexo					
Femenino*	56 (60,9)	1 (1,8)	55 (98,2)	-	-
Masculino	36 (39,1)	2 (5,6)	34 (94,4)	-	-
Edad (años)					
0-10*	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (100)	-	-
11-20	17 (18,5)	1 (5,9)	16 (94,1)	-	-
21-30	19 (20,7)	1 (5,3)	18 (94,7)	-	-
31-40	14 (15,2)	0 (0,0)	14 (100)	-	-
41-50	13 (14,1)	1 (7,7)	12 (92,3)	-	-
>50	27 (29,3)	0 (0,0)	27 (100)	-	-
t de Student	Media	Media (DE)	Media (DE)	Dif. (IC _{95%})	p
Edad (años)	38,9	31 (12,8)	39,2 (19,1)	-	-
Punto Lindo					
Total (n)	90 (100)	26 (28,9)	64 (71,1)	-	-
Sexo					
Femenino*	50 (55,6)	11 (22,0)	39 (78,0)	1,0 (-)	-
Masculino	40 (44,4)	15 (37,5)	25 (62,5)	2,1 (0,8-5,4)	>0,05
Edad (años)					
0-10*	39 (43,3)	9 (23,1)	30 (76,9)	1,0 (-)	-
11-20	23 (25,6)	7 (30,4)	16 (69,6)	1,5 (0,5-4,6)	>0,05
21-30	8 (8,9)	3 (37,5)	5 (62,5)	2,1 (0,4-10,8)	>0,05
31-40	7 (7,8)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,6 (0,1-5,2)	>0,05
41-50	6 (6,7)	3 (50,0)	3 (50,0)	3,3 (0,6-19,5)	>0,05
>50	7 (7,8)	3 (42,9)	4 (57,1)	2,5 (0,5-13,3)	>0,05
t de Student	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Dif. (IC<95%)	p
Edad (años)	18,6 (16,9)	21,2 (18,5)	17,5 (16,2)	3 (-3,5-9,5)	>0,05

*Categoría de referencia; Media: media aritmética; DE: desviación estándar; Dif.: diferencia de medias; - no se calculó; OR: *odds ratio*

Con respecto a la comunidad de Punto Lindo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la edad (cuadro 1). Sin embargo, la distribución por edades evidenció mayor seropositividad en individuos menores de 20 años (figura 2); no obstante, las diferencias no fueron significativas, ya que la mayoría de los evaluados en esta comunidad también era menor de 20 años. Con respecto a los posibles factores de riesgo de cisticercosis, no había antecedentes de teniasis según informe de los propios habitantes. Solo se encontró asociación significativa con el consumo de carne de cerdo semicruda (OR=18; IC_{95%} 5,78-55,9). En cuanto a otros factores de riesgo, como la inadecuada disposición de excrementos (defecación al aire libre en el medio ambiente) y la tenencia de cerdos no confinados, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la seropositividad ($p>0,05$) (cuadro 2). Entre los posibles signos y síntomas de la enfermedad, se

encontraron diferencias significativas ($p<0,05$) en cuanto a la cefalea frecuente (OR=3,6; IC_{95%} 1,15-11,4), las convulsiones (OR=18,9; IC_{95%} 2,15-166,5) y los problemas de visión (OR=5,7; IC_{95%} 2,13-15,34).

Discusión

En Venezuela se han hecho pocos estudios sobre los diversos aspectos del complejo teniasis-cisticercosis, lo cual ha determinado que se hayan diseñado pocas estrategias de prevención y control de estas enfermedades. La cisticercosis es una enfermedad que se encuentra en áreas donde predominan condiciones socioeconómicas y sanitarias inadecuadas, y en Venezuela estas enfermedades se han reportado principalmente en zonas rurales (25-30).

En el estado Anzoátegui no se han publicado estudios sobre este complejo. En el presente estudio, en las comunidades rurales de Boquerón y Punto Lindo de la zona norte de dicho estado,

se observaron seroprevalencias de 3,3 % y 28,9 %, respectivamente, resultados comparables a los obtenidos en otras comunidades rurales venezolanas: en Río Tocuyo, 4 %, y en Sanare, 36,5 % (estado Lara); en Canoabo, 36,5 % (estado Carabobo)

(26); en El Peñón, 3 % (estado Sucre) (28), y en el municipio de Mara, 15,3 % (estado Zulia) (30). La variabilidad en los porcentajes de seroprevalencia puede atribuirse a las diferencias en los factores de riesgo encontrados en las distintas comunidades.

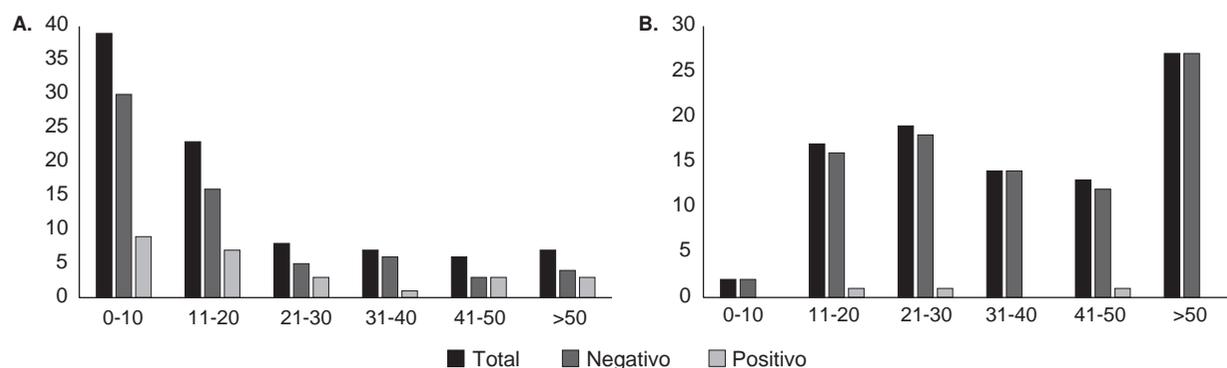


Figura 2. A. Resultados de la detección de anticuerpos contra *Taenia solium* con respecto a la edad en la comunidad de Punto Lindo. **B.** Resultados de la detección de anticuerpos contra *Taenia solium* con respecto a la edad en la comunidad de Boquerón

Cuadro 2. Factores de riesgo y posibles signos y síntomas de cisticercosis en las comunidades rurales de Boquerón y Punto Lindo, estado Anzoátegui, Venezuela

	Total n (%)	Anticuerpos contra <i>Taenia solium</i>			p
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	OR (IC _{95%})	
Boquerón					
Total (n)	92 (100)	3 (3,3)	89 (96,7)	-	-
Factores					
Conocimiento de la enfermedad	55 (59,8)	3 (100)	52 (58,4)	-	-
Tenencia de cerdos no confinados	16 (17,4)	3 (100)	13 (14,6)	-	-
Inadecuada disposición de excretas	1 (1,1)	1 (33,3)	0 (0)	-	-
Consumo de carne de cerdo semicruda	12 (13,1)	3 (100)	9 (10,1)	-	-
Antecedentes de teniasis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Signos y síntomas					
Cefalea frecuente	30 (32,6)	3 (100)	27 (30,3)	-	-
Convulsiones	3 (3,3)	2 (66,7)	1 (1,1)	-	-
Trastornos mentales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Problemas visuales	40 (43,5)	2 (66,7)	38 (42,7)	-	-
Cuadros epilépticos	1 (1,1)	1 (33,3)	0 (0)	-	-
Punto Lindo					
Total (n)	90 (100)	26 (28,9)	64 (71,1)	-	-
Factores					
Conocimiento de la enfermedad	9 (10)	4 (15,4)	5 (7,8)	2,1 (0,52-8,72)	>0,05
Tenencia de cerdos no confinados	10 (11,1)	6 (23,1)	4 (6,3)	4,5 (1,15-17,6)	>0,05
Inadecuada disposición de excretas	3 (3,3)	3 (11,5)	0 (0)	-	-
Consumo de carne de cerdo semicruda	30 (33,3)	20 (76,9)	10 (15,6)	18 (5,78-55,9)	<0,001
Antecedentes de teniasis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Signos y síntomas					
Cefalea frecuente	15 (16,7)	8 (30,8)	7 (10,9)	3,6 (1,15-11,4)	<0,05
Convulsiones	7 (7,8)	6 (23,1)	1 (1,6)	18,9 (2,15-166,5)	<0,01
Trastornos mentales	1 (1,1)	1 (3,8)	0 (0)	-	-
Problemas visuales	30 (33,3)	16 (61,5)	14 (21,9)	5,7 (2,13-15,34)	<0,001
Cuadros epilépticos	2 (2,2)	2 (7,7)	0 (0)	-	-

- No se calculó

En otros países también se pueden observar resultados similares, por ejemplo, en Perú, en un estudio de seroprevalencia en 10 comunidades rurales se reportaron seroprevalencias entre 7,1 % y 26,9 % (11). En una comunidad rural de la costa norte de Perú se encontró una seroprevalencia de 24,2 % (12), en tanto que en una comunidad de los Andes centrales de este país fue de 3,3 % (13), la cual coincide con la encontrada en este estudio en Boquerón. Otro país latinoamericano con numerosos estudios epidemiológicos sobre cisticercosis es México, donde en una comunidad rural se encontró una prevalencia de 4,9 % (14), aunque en otro estudio en otra comunidad rural se demostró una seroprevalencia de 43,8 % (16). En Brasil, en un estudio en una comunidad rural de la sierra del nordeste del país, se encontró una seroprevalencia de 24 % (17), mientras que en otras comunidades rurales similares se detectaron prevalencias bajas, de solo 3,4 % (18) y 5,7 % (19). En Ecuador, se registró una seroprevalencia de 8,6 % en una comunidad rural de la costa del país (20) y, en un estudio de una comunidad de Boyacá en Colombia, se determinó una seroprevalencia de 8,1 % (21). Además, en un gran estudio en 23 departamentos colombianos, incluida la capital, se obtuvo una seroprevalencia general de 8,55 %, con un rango entre 0,53 y 40,19 % (23). Por otro lado, en una revisión publicada en un artículo en 2015 sobre estudios en 39.271 participantes, se daba cuenta de seroprevalencias de 17,37 % (3,3-56,20 %) en África, de 13,03 % (9,95-16,88%) en Latinoamérica y de 15,68 % (10,25-23,24%) en Asia, lo que demuestra la elevada distribución mundial de la enfermedad (10).

Todos estos trabajos en diferentes zonas rurales de distintos países con condiciones propicias para la transmisión de la enfermedad, evidencian que existe una variabilidad bastante amplia en cuanto a la seroprevalencia, la cual podría depender de los factores de riesgo presentes en cada comunidad.

Es importante resaltar que en una revisión de casos de cisticercosis en Europa, entre 1990 y 2011, una gran cantidad de ellos correspondió a migrantes (324 de 846, 38,3 %), principalmente de América Latina; la mayoría de los casos importados se diagnosticaron en España (47,5 %) (31), lo cual hace necesario el conocimiento de las diferentes zonas endémicas de cisticercosis en los distintos países para el diagnóstico oportuno en migrantes, el tratamiento de la enfermedad y la adopción de medidas de control para evitar la diseminación de la enfermedad en áreas donde esta no existía o estaba controlada.

En cuanto a la seroprevalencia por sexos, no se observaron diferencias significativas en Punto Lindo y en Boquerón no se pudo hacer el análisis, ya que el número de individuos seropositivos era muy bajo, aunque dos de los tres seropositivos eran hombres. Estos resultados concuerdan con la mayoría de los estudios epidemiológicos de Venezuela (26,28,30) y de otros países latinoamericanos (13,16,20).

El grupo de edad con mayor frecuencia de seropositivos fue la población menor de 20 años en Punto Lindo, aunque dicho resultado no fue estadísticamente significativo, ya que la mayoría de los individuos evaluados en esta comunidad también era menor de 20 años. Los estudios epidemiológicos varían mucho con respecto a la asociación entre la edad y la seropositividad. Por ejemplo, en el estudio de Villalobos-Perozo, *et al.*, en el 2007 en el municipio de Mara, estado Zulia, la mayoría de los seropositivos era mayor de 40 años (30), mientras que en el estudio en tres comunidades rurales hecho por Ferrer, *et al.*, en el 2003, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etarios con respecto a la seropositividad de la prueba (26). En las investigaciones hechas en otros países, también se ha evidenciado mucha variación en cuanto a la relación entre la edad y la seroprevalencia, pues en algunos estudios no se encontró una relación significativa (13), mientras que en otros se encontró que la seropositividad aumentaba con la edad (14,16). Por otro lado, también se han reportado resultados que reflejaron una mayor seroprevalencia en menores de 30 años (12), tal como se registró en el presente estudio en la comunidad de Punto Lindo.

En cuanto a los factores de riesgo de cisticercosis, en Punto Lindo se encontró una asociación significativa con la ingestión de carne de cerdo mal cocida. En Boquerón se pudo constatar que las tres personas seropositivas tenían conocimiento de la enfermedad, antecedentes de tenencia de cerdos no confinados y consumo de carne de cerdo semicruda, factor este que también fue importante en el estudio de Villalobos-Perozo, *et al.*, en el municipio de Mara (estado Zulia) (30), al igual que en las comunidades rurales de Canoabo (estado Carabobo), Sanare y Río Tocuyo (estado Lara) (26), siendo estos resultados similares a los encontrados en la comunidad de Punto Lindo en este trabajo.

Con respecto a los posibles signos y síntomas indicativos de cisticercosis, en Punto Lindo se encontró una asociación significativa con cefalea

persistente, convulsiones y problemas de visión. Las convulsiones se han asociado a la prevalencia de la enfermedad en varios estudios (12,14,15), así como la cefalea frecuente (15); sin embargo, en otros no se ha encontrado relación entre estos aspectos (11). En el presente estudio no se pudo establecer la asociación entre la seropositividad y los signos y síntomas en la comunidad de Boquerón, aunque todos los individuos positivos presentaron cefalea frecuente.

Es de resaltar que es la primera vez que se hace un estudio de cisticercosis en estas comunidades, en las cuales no había habido antecedentes de teniasis según los habitantes. En vista de los resultados obtenidos, sería importante hacer estudios coprológicos para determinar los portadores de *Taenia* spp. en estas comunidades, así como estudios de cisticercosis porcina.

Los resultados demostraron baja seroprevalencia de cisticercosis en Boquerón y alta en Punto Lindo, en donde la detección de casos de niños seropositivos de 1, 2, 3 y 5 años sugeriría que se trata de transmisión reciente, es decir que los niños de un año deben haber estado en contacto con los huevos del parásito en el último año.

Estos resultados nos permiten señalar que es necesario considerar el mejoramiento y la introducción de infraestructura sanitaria básica en estas comunidades, así como tener programas apropiados de vigilancia epidemiológica activa con la participación de los servicios locales de salud, regulación sanitaria y educación de la población, para tratar de eliminar la transmisión de cisticercosis y evitar que, en caso de migraciones, ésta pueda dispersarse en regiones donde no exista o haya sido controlada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Universidad de Carabobo (Proyecto CDCH-UC-010610-2008).

Referencias

1. **Botero D, Restrepo M.** Parasitosis tisulares por larvas de helmintos. En: Botero D, Restrepo M, editores. Parasitosis humana. Quinta edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 511-72.
2. **Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, Cruz M, Tsang VC, Schantz PM.** Proposal of diagnostic criteria for human neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 1996;42:1-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(96\)00130-X](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(96)00130-X)
3. **García H, Del Brutto O.** Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop.* 2003;87:71-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X\(03\)00057-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X(03)00057-3)
4. **Román G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N, et al.** A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ.* 2000;78:399-406.
5. **de Aluja A, Villalobos N, Plancarte A, Rodarte L, Hernández M.** Experimental *Taenia solium* cysticercosis in pigs. Characteristics of the infection and antibody response. *Vet Parasitol.* 1996;61:49-58.
6. **Cortez MM, Boggio G, Guerra M, de Gavidia MR, Rojas GC, Ferrer E, et al.** Evidence that active transmission of porcine cysticercosis occurs in Venezuela. *Trop Anim Health Prod.* 2010;42:531-537. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-009-9456-y>
7. **Giménez-Roldán S, Díaz F, Esquivel A.** Neurocysticercosis and immigration. *Neurologia.* 2003;18:385-8.
8. **Schantz P, Tsang V.** The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and research and control of cysticercosis. *Acta Trop.* 2003;87:161-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X\(03\)00039-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X(03)00039-1)
9. **Esquivel A, Díaz-Otero F, Giménez-Roldán S.** Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid (Spain). *Neurologia.* 2005;20:116-20.
10. **Coral-Almeida M, Gabriël S, Abatih EN, Praet N, Benítez W, Dorny P.** *Taenia solium* human cysticercosis: A systematic review of sero-epidemiological data from endemic zones around the world. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003919. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003919>
11. **García HH, Gilman RH, González AE, Verástegui M, Rodríguez S, Gavidia C, et al.** Hyperendemic human and porcine *Taenia solium* infection in Perú. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:268-75.
12. **Montano SM, Villarán MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodríguez S, Bautista CT, et al.** Neurocysticercosis: Association between seizures, serology, and brain CT in rural Perú. *Neurology.* 2005;65:229-33.
13. **Cordero A, Miranda E, Segovia G, Cantoral V, Huarcaya I.** Taeniosis prevalence and human cysticercosis seroprevalence in Pampa Cangallo, Ayacucho, Perú, 2008. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2010;27:562-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1726-46342010000400011>
14. **Sarti E, Schantz P, Plancarte A, Wilson M, Gutiérrez I, Aguilera J.** Epidemiological investigation of *Taenia solium* teniosis and cysticercosis in a rural village of Michoacán State, México. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;68:49-52.
15. **Correa D, Sarti E, Tapia-Romero R, Rico R, Alcántara-Anguiano I, Salgado A, et al.** Antigens and antibodies in sera from human cases of epilepsy or taeniasis from an area of México where *Taenia solium* cysticercosis is endemic. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:69-74.
16. **Fleury A, Morales J, Bobes RJ, Dumas M, Yáñez O, Piña J, et al.** An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:551-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.08.008>

17. **Ramos AN Jr, Macedo HW, Rodrigues MC, Peralta RH, Macedo NA, Marques, et al.** Seroepidemiological survey of human cysticercosis in a municipality of Piauí State, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2004;20:1545-55. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000600012>
18. **Ishida MM, Almeida MS, Espíndola NM, Iha A, Pereira DA, Souza JG, et al.** Seroepidemiological study of human cysticercosis with blood samples collected on filter paper, in Lages, State of Santa Catarina, Brazil, 2004-2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:339-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011005000040>
19. **Prestes-Carneiro LE, Rubinsky-Elefant G, Ferreira AW, Araujo PR, Troiani C, Zago SC, et al.** Seroprevalence of toxoplasmosis, toxocaríasis and cysticercosis in a rural settlement, São Paulo State, Brazil. *Pathog Glob Health.* 2013;107:88-95. <http://dx.doi.org/10.1179/2047773213Y.000000079>
20. **Del Brutto OH, Santibáñez R, Idrovo L, Rodríguez S, Díaz-Calderón E, Navas C, et al.** Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: A door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia.* 2005;46:583-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.36504.x>
21. **Flores A, Pastrán S, Peña A, Benavides A, Villarreal A, Rincón C, et al.** Cisticercosis en Boyacá, Colombia: estudio de seroprevalencia. *Acta Neurol Colomb.* 2011;27:9-18.
22. **Valencia D, Zúñiga L, Saavedra J, Medina A.** Neurocisticercosis, caracterización de una enfermedad desatendida y re-emergente. *Morfología.* 2014;6:42-60.
23. **Flores A, Pastrán S, Vargas N, Beltrán M, Enríquez Y, Peña A, et al.** Cisticercosis en Colombia. Estudio de seroprevalencia 2008-2010. *Acta Neurol Colomb.* 2013;29:73-86.
24. **Alarcón-de Noya B, Colmenares C.** Las limitaciones del diagnóstico de la cisticercosis humana en Venezuela. *Vitae.* 2002;11:13.
25. **Ferrer E, Cortez MM, Pérez H, De La Rosa M, De Noya B, Dávila I, et al.** Serological evidence for recent exposure to *Taenia solium* in Venezuelan Amerindians. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:170-4.
26. **Ferrer E, Cabrera Z, Rojas G, Lares M, Vera A, Alarcón-de Noya B, et al.** Evidence for high seroprevalence of *Taenia solium* cysticercosis in individuals from three rural communities in Venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:522-6.
27. **Ferrer E, Cortez MM, Cabrera Z, Rojas G, Dávila I, Alarcón-de Noya B, et al.** Oncospherical peptide-based ELISAs as potential seroepidemiological tools for *Taenia solium* cysticercosis/neurocysticercosis in Venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99:568-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.02.003>
28. **Guzmán M, Guillarte, DV, Urdaneta H.** Seroprevalencia de la teniasis y cisticercosis en escolares de la localidad El Peñón, estado Sucre, Venezuela. *Kasmera.* 2004;32:108-16.
29. **Meza NW, Rossi NE, Galeazzi TN, Sánchez NM, Colmenares FI, Medina OD, et al.** Cysticercosis in chronic psychiatric inpatients from a Venezuelan community. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:504-9.
30. **Villalobos-Perozo R, Cheng R, Díaz O, Estévez J, Beauchamp S, Cava J, et al.** Seroprevalencia y factores de riesgo de cisticercosis en trabajadores de granjas porcinas y criadores de cerdos artesanales del municipio Mara, estado Zulia, Venezuela. *Kasmera.* 2007;35:26-37.
31. **Zammarchi L, Strohmeier M, Bartalesi F, Bruno E, Muñoz J, Buonfrate D, et al.** COHEMI Project Study Group. Epidemiology and management of cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in Europe, systematic review 1990-2011. *PLoS One.* 2013;29:8:e69537. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069537>

ARTÍCULO ORIGINAL

Primera evidencia de infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (arenavirus) en roedores *Mus musculus* capturados en la zona urbana del municipio de Sincelejo, Sucre, Colombia

Anaís Castellar^{1,2}, Marco Guevara¹, Juan D. Rodas³, Andrés F. Londoño³, Esteban Arroyave³, Francisco J. Díaz⁴, Silvana Levis⁵, Pedro J. Blanco^{1,2}

- 1 Grupo de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia
- 2 Programa de doctorado en Medicina Tropical, Sistema de Universidades Estatales-Caribe, Sincelejo, Colombia
- 3 Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- 4 Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- 5 Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio Maiztegui", Pergamino, Argentina

Introducción. El virus de la coriomeningitis linfocítica es un arenavirus del Viejo Mundo que se hospeda en el ratón casero (*Mus musculus*), y puede causar infecciones congénitas, hidrocefalia, coriorretinitis y falla orgánica múltiple en pacientes receptores de trasplantes. En Colombia aún no se ha reportado la enfermedad mediante diagnóstico clínico, pero en estudios serológicos se ha detectado la infección por el virus Pichindé en roedores en los departamentos del Cauca y Valle del Cauca, y por el virus Guanarito, en roedores en Córdoba.

Objetivo. Detectar el virus de la coriomeningitis linfocítica en *M. musculus* en el municipio de Sincelejo.

Materiales y métodos. Se evaluaron 80 muestras de plasma mediante la prueba ELISA usando antígeno del virus de la coriomeningitis linfocítica. Además, se empleó la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) anidada en muestras de animales seropositivos y seronegativos para la detección del segmento S.

Resultados. Se encontró una seroprevalencia de 10% (8/80) y se detectó el genoma viral en 16 muestras de cerebro; el alineamiento (en la *Basic Local Alignment Search Tool*, BLAST) y el análisis filogenético (mediante el programa MrBayes, versión 3.2.2) confirmaron que correspondía al virus de la coriomeningitis linfocítica.

Conclusión. Los resultados indicaron que la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica en humanos podría ocurrir en el área urbana de Sincelejo, aunque hasta la fecha no se hayan reportado casos.

Palabras clave: coriomeningitis linfocítica; arenavirus; ratones; ensayo de inmunoadsorción enzimática, ELISA; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3226>

First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in *Mus musculus* rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia

Introduction: The lymphocytic choriomeningitis virus is an Old World arenavirus that infects *Mus musculus*, and can cause congenital hydrocephalus, chorioretinitis and multisystemic failure in transplant human recipients. Although the disease has not been clinically diagnosed in Colombia yet, there have been reports of infection with the Pichindé virus in rodents from Cauca and Valle del Cauca departments, and with the Guanarito virus in rodents from Córdoba department.

Objective: To identify the lymphocytic choriomeningitis virus from *Mus musculus* captured in the municipality of Sincelejo.

Materials and methods: We evaluated 80 samples of plasma by ELISA using antigen from lymphocytic choriomeningitis virus. Additionally, a nested RT-PCR was performed to seropositive and seronegative samples for the S-segment.

Contribución de los autores:

Anaís Castellar: revisión de la literatura científica, recolección y análisis de datos y redacción del manuscrito

Marco Guevara y Esteban Arroyave: trabajo de campo y organización de los datos

Juan D. Rodas y Andrés Londoño: trabajo de laboratorio, asesoría en la revisión y aportes a la discusión

Francisco J. Díaz: revisión crítica y asesoría del contenido, aportes a la discusión y análisis filogenéticos.

Silvana Levis: donación de reactivos no comerciales y asesoría en los ensayos, revisión crítica y aportes a la discusión

Pedro J. Blanco: contribución en el diseño del estudio, participación en la fase de campo y revisión crítica del manuscrito

Results: We found a 10% seroprevalence (8/80) and the viral genome was detected in 16 brain samples; the alignment (BLAST) and the phylogenetic analysis (MrBayes, version 3.2.2) confirmed the presence of the lymphocytic choriomeningitis virus.

Conclusion: The results indicated that human infection with the lymphocytic choriomeningitis virus in humans could occur in the urban area of Sincelejo, although no cases have been reported so far.

Key words: Lymphocytic choriomeningitis; arenavirus; mice; enzyme-linked immunosorbent assay, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3226>

Los arenavirus son agentes infecciosos esféricos o pleomorfos con un diámetro de 50 a 300 nm y glucoproteínas incrustadas en una envoltura lipídica y algunos ribosomas en su interior, las cuales son responsables de su apariencia arenosa cuando se observan mediante microscopía electrónica (1). Los arenavirus son los agentes etiológicos de algunas de las enfermedades emergentes más temidas y de mayor letalidad, tales como la fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas suramericanas, caracterizadas por daño vascular, renal, hepático y neurológico (2).

La familia Arenaviridae consta de un único género, *Arenavirus*, que comprende 25 especies virales reconocidas por el *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Estos agentes se han clasificado de acuerdo con sus propiedades antigénicas, en dos grupos: el complejo serológico Tacaribe, el cual incluye virus autóctonos del Nuevo Mundo, y el complejo serológico Lassa-Coriomeningitis Linfocítica, conformado por virus autóctonos de África y por el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), conocidos como el grupo del Viejo Mundo (3-5).

Su genoma está constituido por ARN de cadena bisegmentada y presenta una estrategia de codificación en ambos sentidos. Los dos segmentos se designan como L (*large*) y S (*small*). El primero codifica para la polimerasa viral y para Z, que es una proteína de unión a cinc. El segundo segmento codifica para la nucleoproteína estructural y el precursor de la glucoproteína que da origen a las proteínas de envoltura G1 y G2. El virus tiene un ciclo de replicación no lítico limitado al citoplasma (4).

Usualmente, cada arenavirus infecta una especie de roedor en el cual se hospeda naturalmente, con excepción del virus Tacaribe, cuyo aislamiento se ha asociado con murciélagos *Artibeus* spp. (6). Por ello, la distribución del virus en la naturaleza depende de la distribución geográfica del huésped. Sin embargo, el LCMV es el único virus que exhibe una distribución mundial debido a su asociación con el ratón cosmopolita *Mus musculus* (7,8).

En Colombia se comprobó la presencia del virus Pichindé, un arenavirus poco patogénico, hace más de 40 años en áreas de los departamentos del Valle del Cauca y de Cauca (7). Se determinó, asimismo, la presencia de anticuerpos reactivos contra los virus Guanarito y Pichindé en roedores capturados en el departamento de Córdoba (8); más recientemente, en un estudio de vigilancia del LCMV en roedores en ese departamento, aunque no se encontraron individuos seropositivos, no se descartó su circulación, ya que la muestra incluía sobre todo ejemplares jóvenes (9). La falta de métodos diagnósticos de laboratorio ha impedido la confirmación de posibles casos clínicos autóctonos de infección por el LCMV, y clínicamente es muy difícil hacer el diagnóstico diferencial de estas infecciones dada la presencia de otras enfermedades febriles endémicas en la región, como dengue, paludismo y leptospirosis.

El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia del LCMV en una población de roedores *M. musculus* de Sucre y demostrar su circulación en una zona donde podría llegar a tener efectos zoonóticos.

Materiales y métodos

Tipo y zona de estudio

Se hizo un estudio descriptivo para determinar la infección por LCMV en una población de roedores *M. musculus* capturados en la zona urbana del municipio de Sincelejo, ubicado en el noroeste de Colombia, a 9° 18' de latitud norte y 75° 23' de latitud oeste, y perteneciente a la subregión Montes de María. La zona de estudio presenta bosque seco

Correspondencia:

Anaís Castellar, Grupo de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Educación y Ciencias, Universidad de Sucre, Carrera 14 N° 16B-32, Sincelejo, Colombia

Teléfono: (52) 282 0830
anaiscastellar@gmail.com

Recibido: 14/03/16; aceptado: 16/06/16

tropical (bs-T), y tiene una altura sobre el nivel del mar de 213 m y una temperatura promedio anual de 27 °C. El estudio se hizo en muestras de plasma y cerebro de roedores *M. musculus* urbanos capturados según los lineamientos establecidos por los *Centers for Disease Control* (CDC) de Estados Unidos para el muestreo de pequeños mamíferos destinados a estudios virológicos (10), y se contó con la autorización de la Corporación Autónoma Regional de Sucre (CARSUCRE).

Los roedores se capturaron con trampas de captura viva Sherman (8 x 9 x 23 cm; Sherman Traps, Inc., Tallahassee, FL) y Tomahawk, durante 39 noches entre marzo del 2010 y enero del 2011. Las trampas fueron cebadas con pescado enlatado, maní o avena mezclada con vainilla, e instaladas desde las 16:00 hasta las 06:00 horas; se colocaron en el domicilio y el peridomicilio, en un radio de hasta 25 m de distancia de las viviendas elegidas aleatoriamente en cada una de las nueve comunas que conforman el municipio de Sincelejo.

Datos reproductivos y medidas morfométricas

El procesamiento de los roedores se hizo al aire libre de acuerdo con las normas de bioseguridad establecidas para este fin (10); los ratones fueron anestesiados con isoflurano, se determinó su peso, y se registraron los datos reproductivos y las medidas morfométricas.

Obtención de las muestras

Se tomó una muestra de sangre de cada roedor por punción cardíaca, usando jeringas tratadas con anticoagulante (EDTA). Cada muestra de 1.200 g se centrifugó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El plasma se transfirió a un nuevo vial, el cual se rotuló con el código de identificación del animal y se conservó a -20 °C en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Sucre hasta el momento de la prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA).

Diseción de los roedores capturados

Los roedores fueron sacrificados por dislocación cervical y después se hizo una incisión en la piel sobre la línea media de cada animal, desde el borde inferior del esternón hasta el pubis, y se separó completamente la piel del tejido muscular; la piel se almacenó individualmente a -86 °C en el laboratorio hasta su montaje. A continuación, se removió la cabeza de los individuos procesados y se limpió el cráneo ejerciendo presión con una jeringa con agua destilada para extraer el cerebro. Los

cráneos se secaron al aire libre y conjuntamente con los parámetros morfométricos y la piel de los animales, se utilizaron para la identificación taxonómica con base en las claves genéricas para roedores del Nuevo Mundo (11).

Detección de anticuerpos específicos contra LCMV

La detección de anticuerpos IgG contra LCMV se hizo mediante la técnica ELISA indirecta; para ello, se siguió el protocolo del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio Maiztegui" de Pergamino en Argentina. Se utilizaron antígenos preparados en este Instituto a partir de lisado de células Vero infectadas con una cepa humana de LCMV de Argentina (número de identificación Hu23435), suero de control positivo (líquido ascítico hiperinmune de ratones sensibilizados con LCMV) y suero de control negativo (obtenido de plasma de ratones BALB/c mediante ELISA indirecta). Tanto el antígeno como los controles para la prueba de ELISA procedían del Instituto.

Al inicio del procedimiento, se sensibilizó la mitad de la placa de ELISA con 100 µl de antígeno de LCMV (1 µg/µl) y, la otra mitad, con 100 µl de lisado de células Vero (antígeno de control negativo) con la misma dilución, y se incubó durante toda la noche a 4 °C en cámara húmeda. Al día siguiente, la placa se lavó cinco veces con solución tampón de lavado (PBS con pH 7,4 más Tween 20 al 0,1 %). Para las diluciones de las muestras de plasma, se utilizó el factor de dilución 4 en una solución de PBS (pH 7,4) más Tween 20 (0,5 %) más 5 % de leche descremada, y se usó con una dilución de 1:100 tanto para las muestras como para los controles positivo y negativo. A continuación, se incubó la placa a 37 °C durante 60 minutos en cámara húmeda y, al cabo de cinco enjuagues con solución tampón de lavado, se agregaron 100 µl de conjugado anti-IgG de ratón 1/32.000 (Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc., Cat. 474.1806), y se repitió el paso de incubación y lavado de la placa. Seguidamente, se agregaron 100 µl de sustrato ABTS a cada pozo y se incubó a 37 °C durante 30 minutos, protegido de la luz. Por último, se midió la absorbancia con un espectrofotómetro a una longitud de onda entre 405 y 410 nm.

Para validar el punto de corte previamente establecido (0,2) para la prueba, se determinó que la media más tres desviaciones estándar del valor de las densidades ópticas de los sueros usados como control negativo (suero de ratones BALB/c obtenido mediante ELISA indirecta), fuera inferior

al valor mencionado. Los resultados de cada muestra se calcularon restando a cada valor de densidad óptica del pozo con antígeno positivo el equivalente de la absorbancia correspondiente a la dilución con el antígeno negativo.

Extracción de ARN a partir de las muestras de cerebro de los roedores

La extracción del ARN viral se hizo en los roedores seropositivos y en los seronegativos. Se analizaron 80 muestras de cerebro de *M. musculus* capturados en el área urbana del municipio de Sincelejo. Las muestras seropositivas se procesaron de manera individual, en tanto que las seronegativas se procesaron en grupos de tres individuos. En los grupos positivos según la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), las muestras se sometieron de forma individual a una nueva extracción de ARN y a una nueva RT-PCR.

La extracción se hizo con el reactivo Trizol LS (Invitrogen), siguiendo las indicaciones del fabricante. El ARN extraído se volvió a suspender en 40 µl de agua tratada con dietilpirocarbonato y se calentó durante cinco minutos a 65 °C en bloque seco, se adicionó 1 µl de inhibidor de ARNasa y se almacenó a -80 °C hasta su uso; después, se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop™ 2000 a densidades ópticas de 230, 260 y 280 nm, con el fin de calcular las relaciones de 260/280 para estimar los niveles de contaminación con ADN, fenol, alcohol y proteínas.

RT-PCR anidada para la detección de ARN de LCMV en muestras de cerebro

Para la detección de ARN de LCMV, se emplearon 200 ng de ARN total en la transcripción inversa con la enzima Super Script III Reverse Transcriptase (Invitrogen), según indicaciones del fabricante. En la primera ronda de amplificación se usaron los cebadores AREN 1+ (5'-2367CWATRTANGGCCA ICCITCICC2388-3') y AREN1- (5'2789TNRWYAA YCARTTYGGIWCIRTKCC2813-3') (12), los cuales amplifican una región de 450 pb correspondiente a la nucleoproteína viral dentro del segmento S de los arnavirus, bajo las siguientes condiciones: 3 µl de solución tampón para PCR 10X (Invitrogen), 1 µl de desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP) (10 mM), 2 µl de cebador AREN 1+ (10 pmol), 2 µl de cebador AREN 1- (10 pmol), 1,1 µl de sulfato de magnesio (MgSO₄) (50 mM) y 0,24 µl de Taq polimerasa (Platinum Taq DNA Polymerase®, Invitrogen), en un volumen final de 30 µl. La reacción tuvo un tiempo de transcripción inversa de 60 minutos a 40 °C, una

desnaturalización inicial a 94 °C durante un minuto, seguida de 40 ciclos de desnaturalización a 94 °C durante un minuto, alineamiento a 45 °C durante un minuto, una extensión a 72 °C durante 30 segundos y una fase posterior de extensión final a 72 °C durante cinco minutos.

En la segunda ronda se usó 1 µl del producto amplificado, con las siguientes condiciones: una desnaturalización inicial a 94 °C durante dos minutos, 40 ciclos de desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, alineamiento a 45 °C durante un minuto, una extensión a 72 °C durante 30 segundos y una fase de extensión final a 72 °C durante cinco minutos, utilizando los cebadores AREN2+ (5'-²³⁹⁶CANANYTTTANARNAIRTTYTCR TAIGG₂₄₂₄-3') y AREN2- (5'-²⁵⁶⁷AGYYTNKNGC NGCIGTIAARGC₂₅₈₉-3') (12), los cuales amplifican un fragmento interno de 200 pb. Para validar los resultados de cada una de las reacciones de PCR, se utilizó como control positivo ARN de LCMV donado amablemente por Silvana Levis del INEVH, y, como control negativo, se utilizó agua ultrapura en lugar de ácidos nucleicos.

Los productos amplificados se separaron mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2 %, previa tinción con SYBR Safe® (Termo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA) según las especificaciones del fabricante. El gel se corrió en solución tampón TBE 0,5X durante 30 minutos a 130 voltios y se visualizó en un transiluminador de luz ultravioleta. El tamaño de los productos amplificados se determinó con el uso de un marcador de peso molecular (100 bp DNA Ladder, 100-1500 pb – Invitrogen).

Por último, los productos amplificados se purificaron y secuenciaron en ambos sentidos (13,14), empleando los mismos cebadores de la reacción original mediante el sistema de electroforesis capilar ABI 3730.

Determinación genética y análisis filogenético del arnavirus LCMV obtenido a partir de cerebro de *Mus musculus*

Las secuencias obtenidas se editaron en la aplicación Trace Data File Viewer/Editor. Posteriormente, se creó una secuencia de consenso por aislamiento con la herramienta Alignment Explorer y se comparó con las secuencias depositadas en Genbank mediante una búsqueda de alineamiento local con el programa BLAST (15). Las secuencias obtenidas a partir del cerebro de los roedores en estudio y las secuencias de referencia consignadas en Genbank fueron alineadas usando el programa

Clustal W (16). Los programas y aplicaciones empleados en este proceso de edición, búsqueda y alineamiento están contenidas en el programa Mega, versión 5.2 (16).

También, se determinó el modelo que mejor explicara la variación observada entre las secuencias, al cual se aplicaron los algoritmos usados para hacer la reconstrucción filogenética, con el fin de determinar el estatus taxonómico del arnavirus que infectaba la población de roedores en el estudio. En este proceso de reconstrucción se usó el método bayesiano, usando el programa MrBayes, versión 3.2.2, y la visualización y edición de los árboles se hicieron con el programa FigTree, versión 1.4.

Consideraciones éticas

Los protocolos para la toma de muestras de sangre y disección de los roedores fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética de la Universidad de Sucre.

Resultados

Caracterización de los roedores capturados

Todos los roedores capturados en el área urbana de Sincelejo se clasificaron dentro de la familia Muridae, subfamilia Murinae y las siguientes especies: 101 individuos (80,2 %) de la especie *M. musculus* y 25 (19,8 %) de la especie *Rattus rattus*. No hubo captura de roedores silvestres y la identificación taxonómica solo se hizo hasta la categoría de especie en cada caso. Las pieles recolectadas de los roedores se almacenaron en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Sucre.

Detección de anticuerpos específicos contra LCMV en roedores *Mus musculus*

De las 80 muestras de plasma analizadas mediante ELISA, el 10 % (8/80) resultaron reactivas para el antígeno de LCMV (figura 1a). Sin embargo, dado que se consideró seropositiva cualquier muestra con valor de densidad óptica igual o superior a 0,2, por lo menos hasta una dilución de 1:400, se determinó que las ocho muestras de plasma de *M. musculus* fueron positivas (figura 1b) después de realizar las titulaciones de cada una. Las diluciones ensayadas fueron de 1:100, 1:400, 1:1.600 y 1:6.400 mediante la técnica ELISA indirecta. Estos roedores se capturaron en cuatro comunas de la zona urbana del municipio de Sincelejo (comunidades 5 a 8, cuadro 1).

Detección del genoma de arnavirus en muestras de cerebro de *Mus musculus*

Se logró identificar el genoma viral en una de las ocho muestras seropositivas (CL005, cuadro 1). El tamaño del producto esperado fue de 200 pb en la segunda ronda de amplificación. Asimismo, se encontró que 16 de las 80 muestras seronegativas (18,7 %) amplificaron el segmento de interés en la segunda ronda de amplificación (cuadro 1) y, de estas, cuatro también amplificaron en la primera ronda, exhibiendo un fragmento de 450 pb en la electroforesis (figura 2).

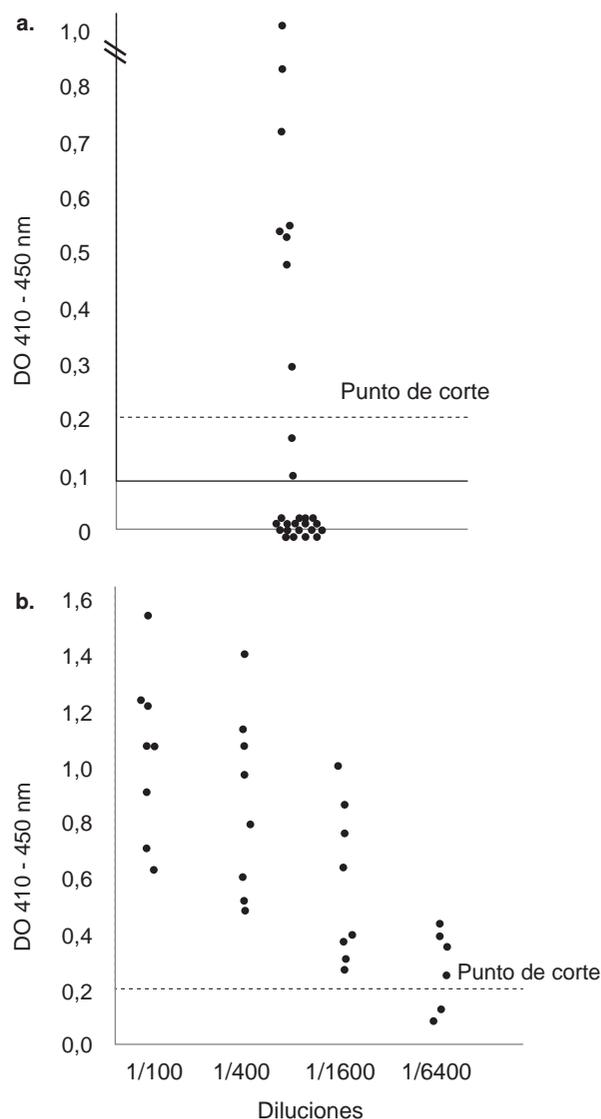


Figura 1. Valores de absorbancia a 410-450 nm detectados en las muestras de plasma de los roedores *M. musculus* analizadas mediante ELISA usando antígeno del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). **a.** Muestras serorreactivas. **b.** Titulación de muestras seropositivas.

Cuadro 1. Zona de captura de los roedores positivos según la prueba ELISA o la RT- PCR

Comuna	Código	Barrio	ELISA	PCR
3	MG018	Sinaí	-	+
5	JG001	Ciudad Jardín	+	-
	JG002	Ciudad Jardín	-	+
	JG024	El Cauca	+	-
	JG020	El Cauca	+	-
	JG023	El Cauca	+	-
	MG031	Palermo	-	+
	MG019	La Palma	-	+
6	JB005	Centro	-	+
	MG010	Centro	-	+
	MG026	Juan Bosco	+	-
	JB004	Juan Bosco	-	+
	LB011	Versalles	+	-
7	CL002	Versalles	-	+
	JB007	Versalles	-	+
	JG019	Puerta Roja	+	-
	JG025	Puerta Roja	-	+
	JR005	Puerta Roja	-	+
	LB004	Margaritas	-	+
	MG028	Libertad	-	+
	LB013	Recreo	-	+
8	CL005	Simón Bolívar	+	+
	CL004	Simón Bolívar	-	+

* Única muestra serorreactiva detectada mediante RT-PCR

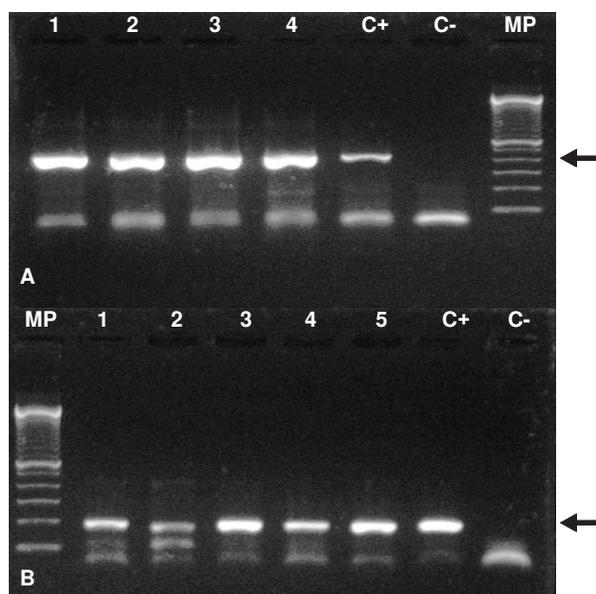


Figura 2. Electroforesis en gel de agarosa al 2 % para separar los productos de la RT-PCR anidada que resultaron después de amplificar un fragmento del segmento S (nucleoproteína) del LCMV. Las muestras se extrajeron de los cerebros de roedores *M. musculus* capturados en Sincelajo. Las flechas indican el fragmento amplificado: en el plano superior (A) se observan productos generados en la primera ronda (con un tamaño de 450 pb); en el plano inferior (B) se muestran algunos productos obtenidos en la segunda ronda (con un tamaño de 200 pb). C-: control negativo; C+: control positivo (ARN de LCMV); MP: marcador de peso molecular de 100 bp (Invitrogen).

Secuenciación y alineamiento del segmento genómico

Se obtuvieron 20 amplicones provenientes de 16 cerebros de roedores *M. musculus*; sin embargo, solo se pudieron recuperar 16 secuencias de consenso para el análisis: cuatro muestras correspondientes al segmento de 450 pb y 12 pertenecientes a la secuencia de 200 pb.

El alineamiento local con la herramienta BLAST reveló que los fragmentos secuenciados correspondían a la posición entre los nucleótidos 2.387 y 2.792 del segmento S, el cual codifica para la nucleoproteína de LCMV y está registrado en GenBank con el número de acceso NC004294LCMV. Además, se encontraron 69 sitios variables, de los cuales 15 fueron informativos por parsimonia. Asimismo, en la búsqueda que se hizo confrontando una de las secuencias obtenidas con las secuencias encontradas en la base de datos GenBank, se encontró una identidad del 89 % con la secuencia JN6879491 correspondiente a la cepa 201102714 de un virus LCMV aislado a partir del lavado broncoalveolar de una persona con trasplante en Atlanta, Estados Unidos (17).

Estos porcentajes permitieron confirmar que el material genético amplificado correspondía a un arnavirus de la especie LCMV. También, se hizo el análisis con las 12 secuencias obtenidas de la segunda ronda de amplificación, cuyo tamaño después de la edición fue de 200 pb. Se encontraron 40 sitios variables, de los cuales siete fueron parsimoniosamente informativos. El alineamiento local permitió determinar que estas secuencias se encontraban entre las posiciones 2.433 y 2.586 de la región que codifica para la nucleoproteína en el segmento S del LCMV, registrado en GenBank con el número de acceso GQ862982.1LCMV.

Genotipificación de las especies del género *Arenavirus* obtenidas a partir de cerebro de roedores *Mus musculus*

Las secuencias amplificadas en la primera ronda de la RT-PCR anidada tenían una longitud de 450 pb, la cual se redujo a 404 pb después de suprimir los segmentos correspondientes a los cebadores. A partir de estas secuencias, y de las secuencias homólogas del género *Arenavirus* consignadas en GenBank, se hizo el análisis de distancias y el filogenético, con el objetivo de estimar la diversidad y determinar la identidad taxonómica de las secuencias obtenidas.

Con el programa MEGA, versión 5.2, se calcularon las distancias genéticas pareadas no corregidas (distancias p) dentro de la especie LCMV (distancia intraespecífica) y entre los miembros del género *Arenavirus* (distancia interespecífica). Se encontró que las distancias intraespecíficas calculadas en la especie LCMV fluctuaron entre 0 y 0,250, en tanto que las distancias interespecíficas variaron entre 0,378 y 0,508 (no se muestran datos). Al comparar las cuatro secuencias virales obtenidas se observaron entre siete y 19 diferencias en los nucleótidos (distancias p entre 0,017 y 0,047), y entre 0 y 2 diferencias en los aminoácidos (distancias p entre 0,000 y 0,0150).

Antes del análisis filogenético, se determinó que el modelo de sustitución de nucleótidos que mejor explicaba la diversidad observada en los datos

era el general con tiempo reversible (GTR), así como la distribución gamma (G) de la variación entre sitios y una proporción de sitios invariables (I) (GTR + G + I). Este modelo se utilizó para el análisis filogenético con el método de probabilidad bayesiana MrBayes, versión 3.2.2.

El árbol resultante de este análisis segregó claramente los arenavirus del Viejo Mundo y del Nuevo Mundo en clados independientes y con el máximo soporte probabilístico. Entre los del Nuevo Mundo (parte superior de la figura 3), se evidenciaron varios subclados, uno de los cuales incluyó los virus causantes de las fiebres hemorrágicas suramericanas (Junín, Machupo, Guanarito, Chaparé y Sabiá) en un grupo parafilético con otros considerados no patógenos (Tacaribe, Amapari, Cupixi). Otra rama incluyó los cinco arenavirus conocidos de

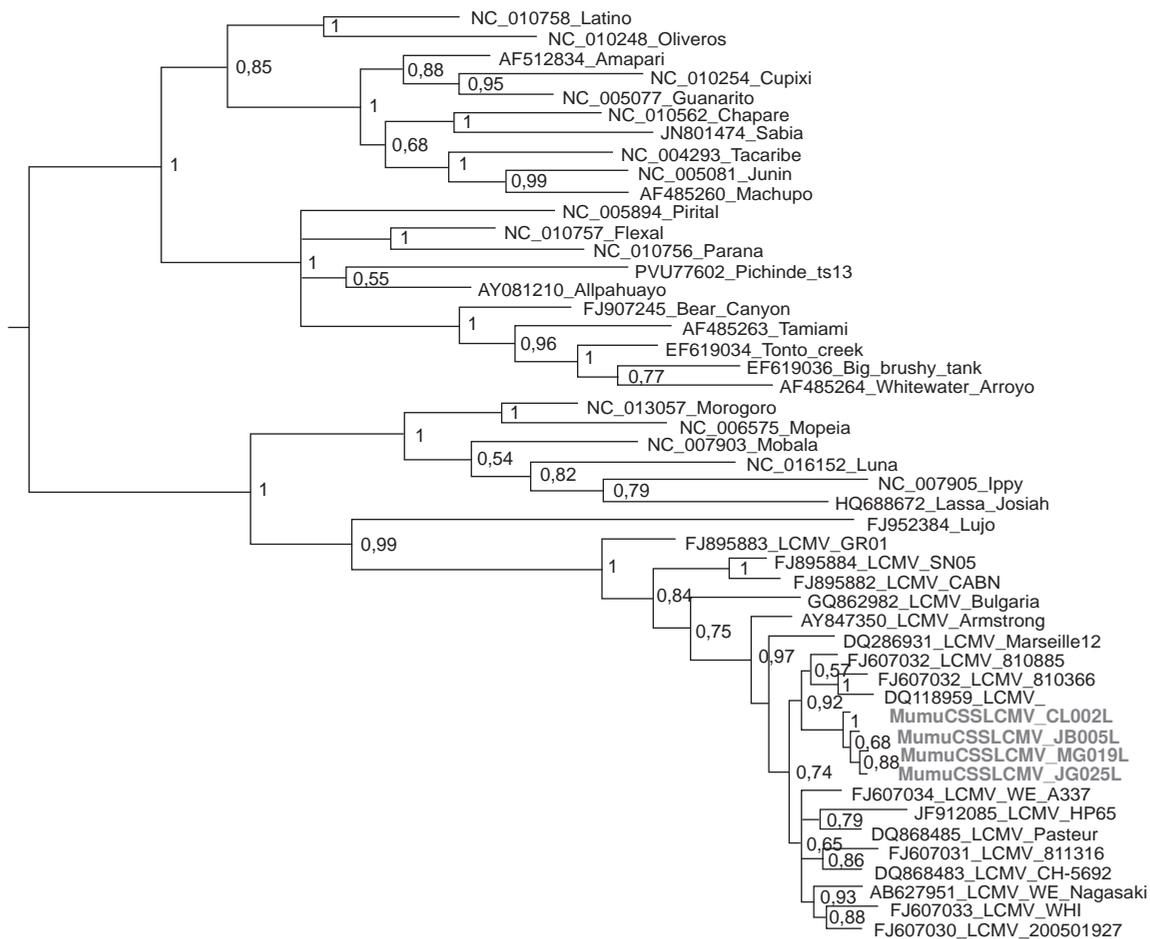


Figura 3. Árbol filogenético obtenido utilizando un fragmento de 404 nucleótidos del segmento S de diferentes aislamientos de LCMV, incluidas cuatro secuencias encontradas en *M. musculus* (en color gris) en el departamento de Sucre, Colombia, y otras especies de arenavirus. Se hicieron dos búsquedas paralelas con el método bayesiano durante 1'000.000 de generaciones muestreando uno de cada 1.000 estados. El modelo de sustitución utilizado fue el GTR + G + I. Los valores cercanos a los nodos corresponden a las probabilidades posteriores de los clados correspondientes. El análisis se hizo con el programa MrBayes, v3.2.2. El árbol está enraizado en el punto medio y fue editado con FigTree, v1.4.

Norteamérica (Bear Canyon, Tamiami, Tonto Creek, Big Brushy Tank y Whitewater Arroyo), los cuales aparecieron como un grupo monofilético, lo que sugiere que se originaron a partir de los arenavirus suramericanos.

En el clado de los arenavirus del Viejo Mundo (parte inferior de la figura 3) aparecen todos los aislamientos de LCMV formando un grupo monofilético sólido y lejanamente relacionado con Lujo, un arenavirus detectado por primera vez en Suráfrica.

Las cuatro secuencias obtenidas de *M. musculus* en este estudio formaron, a su vez, un grupo monofilético anidado dentro del clado de LCMV, lo cual confirmó su identidad como secuencias de esta especie.

Determinación de posibles zonas de riesgo en el área urbana de Sincelejo

El análisis de correspondencias múltiples indicó que hubo predominio de individuos seropositivos detectados mediante ELISA en la comuna 5, en tanto que los individuos positivos por RT-PCR provenían de las comunas 5, 6 y 7. Asimismo, se evidenció la prevalencia de hembras entre los individuos *M. musculus* positivos (figura 4).

Discusión

Los resultados obtenidos en esta investigación se suman a los estudios sobre la caracterización de las infecciones por arenavirus en reservorios naturales a nivel mundial y constituyen el primer reporte de LCMV en Colombia.

Se encontraron anticuerpos contra LCMV en 8 (10 %) de los 80 roedores de la especie *M. musculus* capturados en el municipio de Sincelejo. El resultado difiere de los datos recabados para el departamento de Córdoba, con los cuales se determinó una seroprevalencia de 0 % en esta especie de roedores. Sin embargo, la ausencia de animales seropositivos no indica que el virus no esté en circulación, aunque podría plantearse que la muestra recolectada presentaba un sesgo dado el alto porcentaje de individuos jóvenes capturados, por lo cual se propone la captura de una muestra mayor de individuos *M. musculus* urbanos para describir mejor la condición ecoepidemiológica de la población de roedores frente a la prevalencia de LCMV en ese departamento (9).

La seroprevalencia hallada en este trabajo se encuentra dentro del rango de las tasas de países europeos como España y Alemania (3,6 a 11,7 %) (18), y es similar a la detectada en *Mus* spp. en

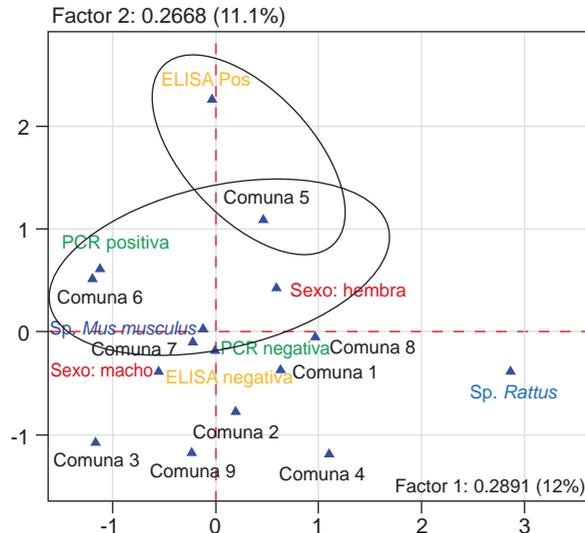


Figura 4. Plano 1-2 del análisis de correspondencias múltiples entre zona, sexo, especie e individuo seropositivo, y RT-PCR positiva para LCMV. En el análisis se muestra que hubo predominio de individuos seropositivos al emplear la prueba ELISA en la comuna 5 y que los individuos positivos detectados en la RT-PCR provenían de las comunas 5, 6 y 7.

las Américas (9 %), y a la reportada en un estudio serológico del virus LCMV en Argentina, en el cual se encontraron anticuerpos anti-LCMV evaluados mediante ELISA en 9,4 % de los roedores analizados de la especie *M. musculus* (19). Estos valores dependen de muchos factores que afectan las dinámicas ecológicas del virus y del roedor reservorio, entre ellos, las variables relacionadas con la estructura del paisaje (20), la frecuencia o densidad poblacional (21,22), el efecto de dilución (23,24), la recrudescencia viral (25), la variabilidad climática y la fragmentación del hábitat (26). La gran proporción de *M. musculus* seropositivos encontrados en esta investigación sugiere que hay circulación del virus LCMV en los roedores urbanos del municipio de Sincelejo.

El LCMV es el único miembro de la familia Arenaviridae con actividad en todos los continentes, debido a que su reservorio es un roedor cosmopolita (19). Los análisis llevados a cabo en el estudio de un caso de encefalitis por LCMV en una zona periurbana de una ciudad en Argentina, mostraron que 10,3 % de las personas seropositivas para LCMV residían en la localidad donde se reportó el caso (19). El comportamiento doméstico y peridoméstico de varias especies de roedores reservorios es un factor que facilita la transmisión del virus a humanos (27). La infección con este virus es asintomática o cursa como una enfermedad

leve y transitoria; sin embargo, se ha implicado en la meningitis aséptica (28) y en la transmisión de madre a hijo durante el embarazo, lo cual puede provocar la muerte del feto, secuelas neurológicas y coriorretinopatía (29). Por lo tanto, el LCMV se considera un agente de importancia sanitaria que debe ser vigilado en viviendas, instalaciones y en bioterios (30).

Los análisis filogenéticos a partir de las secuencias en estudio indicaron que los virus del género *Arenavirus* se agruparon formando dos clados independientes constituidos por, al menos, 25 especies, y por los virus del serocomplejo Tacaribe y Lassa-coriomeningitis linfocítica, lo cual coincide con lo evidenciado por Zapata, *et al.* (5). En el árbol se observa que las secuencias de Sincelejo conformaron un grupo monofilético con altos valores de soporte de la rama, cuyo ancestro común está relacionado con el ancestro que dio origen a los LCMV, lo cual demuestra la identidad de estos virus.

La hipótesis plantea que estos ratones fueron introducidos en las Américas a bordo de los barcos exploradores y conquistadores españoles y portugueses, y que tiempo después llegaron a Norteamérica con los colonos ingleses; en épocas más recientes, dicho movimiento probablemente se ha visto facilitado por los medios modernos de transporte, el comercio y los viajes (31), de tal forma que la larga historia de asociación de los ratones caseros con la actividad humana ha adquirido dimensiones globales.

Además, las tablas de distancias genéticas pareadas (no se muestran los datos) indicaron que los valores de las distancias genéticas entre las especies del género *Arenavirus* fluctuaron entre 0,378 y 0,508, valores superiores a los que se obtuvieron entre las secuencias aisladas de los virus que infectaban a los roedores capturados en Sincelejo y de los demás virus de LCMV, los cuales exhiben valores comprendidos entre 0 y 0,250. Tales valores denotan, además, los límites de divergencia intraespecífica e interespecífica que sirven para diferenciar los miembros de las especies del género *Arenavirus*, los cuales, conjuntamente con los resultados e interpretaciones derivadas de los análisis filogenéticos, permitieron confirmar la identidad específica de los aislamientos obtenidos de los roedores en el área de estudio.

Mediante el análisis de correspondencias múltiples se observó la relación entre los individuos seropositivos, los positivos por RT-PCR y el sitio de

captura. Se encontró una asociación con los roedores capturados en la comuna 5, la cual incluye barrios ubicados alrededor del actual mercado público, así como del sector donde funcionaba hace 20 años, aproximadamente, ese mismo mercado, y donde aún se concentra gran parte de la actividad comercial del municipio, por lo cual es probable que los roedores positivos para LCMV fueran descendientes de aquellos llegados con los comerciantes cuando se reubicó el mercado. En cuanto a la presencia de ratones positivos en las comunas 6 y 7, es importante anotar que la adaptabilidad y la flexibilidad de su comportamiento individual, así como su diseño corporal simple, su alta tasa reproductiva, una alimentación generalista y el patrón de comportamiento propio de la especie *M. musculus* han impedido su erradicación (31), lo cual explicaría la presencia de individuos positivos en estas dos comunas cercanas a la 5.

El análisis de los datos reproductivos de los roedores evidenció que dos hembras positivas para LCMV estaban preñadas, y debe señalarse que este virus puede transmitirse de la madre a su descendencia a través de la placenta (32,33). Cuando el LCMV infecta a ratones en el útero o en el período neonatal, produce una infección persistente sin signos clínicos evidentes hasta que ocurre la glomerulonefritis por la formación de los inmunocomplejos. Este fenotipo clínico, característico de las infecciones por LCMV, está mediado por anticuerpos y ocurre cuando los animales se infectan antes o inmediatamente después del nacimiento. La infección del timo resulta en el desarrollo de células T tolerantes al LCMV sin función efectora para destruir las células infectadas, producir citocinas y reclutar células mononucleares en el sitio de la replicación viral, lo cual genera incapacidad para eliminar el virus (34). Mientras esta reacción de los linfocitos T citotóxicos está deshabilitada, se producen anticuerpos antivirales que circulan en el suero y forman complejos inmunitarios (35) que no son detectados fácilmente con la prueba serológica empleada en este estudio, fenómeno que podría explicar el hecho de haber obtenido secuencias de LCMV a partir de varios ratones seronegativos en la prueba ELISA.

Al nacer, o cuando se encuentran en el útero, los ratones infectados con LCMV desarrollan una infección para toda su vida que resulta en una enfermedad crónica caracterizada por la acumulación de los complejos virus-anticuerpos en los riñones y la subsecuente fijación del complemento

que, finalmente, produce una glomerulonefritis crónica fatal (36); además, desarrollan una infección viral difusa sistémica, incluida la infección neuronal generalizada (37). Después de la infección de los ratones, tanto la nucleoproteína como las glucoproteínas de la envoltura se expresan en las neuronas infectadas durante la primera semana y, aunque en las siguientes diez semanas la expresión de las glucoproteínas disminuye gradualmente, no hay disminución en los niveles de la nucleoproteína. Este fenómeno también podría tener un papel en la persistencia, ya que la ausencia de glucoproteínas (la única proteína viral expresada en la superficie celular) convertiría a las neuronas en blancos poco aptos para el reconocimiento de anticuerpos (38).

En estos ratones el virus infeccioso se excreta de forma permanente en la orina, la saliva y la leche (39), de manera que la transmisión del LCMV en roedores huéspedes naturales puede ocurrir verticalmente, horizontalmente o durante las relaciones sexuales. Sin embargo, la transmisión horizontal y la vertical pueden conducir a resultados diferentes: la primera puede causar viremia transitoria, en tanto que la segunda puede producir una infección crónica (32).

Se ha calificado al LCMV como un teratógeno fetal subdiagnosticado (40). Por ello, en el municipio de Sincelejo debería considerarse el diagnóstico en niños con hidrocefalia, microcefalia o macrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis o hidropesía no inmunitaria inexplicables. El diagnóstico diferencial de una infección congénita por LCMV incluye toxoplasmosis, rubéola, infecciones por citomegalovirus, virus herpes simple, enterovirus, parvovirus humano B12 y sífilis. La infección también se ha diagnosticado erróneamente como síndrome neurológico, oftalmológico y cromosómico (40).

En este sentido, se necesitan estudios adicionales para determinar la prevalencia de esta infección en las poblaciones humanas del municipio de Sincelejo y análisis prospectivos para establecer la importancia del LCMV como agente causal de enfermedades del sistema nervioso central y de las infecciones congénitas en este y otros municipios de Colombia.

Agradecimientos

Al programa “Estrategia de sostenibilidad 2015-2016” de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaramos que no existe conflicto de intereses.

Financiación

División de Investigación de la Universidad de Sucre

Referencias

1. **York J, Berry JD, Stroher U, Li Q, Feldmann H, Lu M, et al.** An antibody directed against the fusion peptide of Junin virus envelope glycoprotein GPC inhibits pH-induced membrane fusion. *J Virol.* 2010;84:6119-29. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02700-09>
2. **Machado AM, Figueiredo GG, Campos GM, Lozano ME, Machado AR, Figueiredo LT.** Standardization of an ELISA test using a recombinant nucleoprotein from the Junin virus as the antigen and serological screening for arenavirus among the population of Nova Xavantina, State of Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:229-33. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000300003>
3. **Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S.** Phylogeny of the genus *Arenavirus*. *Curr Opin Microbiol.* 2008;11:362-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2008.06.001>
4. **Charrel RN, de Lamballerie X.** Zoonotic aspects of arenavirus infections. *Vet Microbiol.* 2010;140:213-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.027>
5. **Zapata JC, Salvato SM.** Arenavirus variations due to host-specific adaptation. *Viruses.* 2013;5:241-78. <http://dx.doi.org/10.3390/v5010241>
6. **Childs JE, Kaufmann AF, Peters CJ, Ehrenberg RL.** Hantavirus infection--southwestern United States: Interim recommendations for risk reduction. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1993;42:1-13.
7. **Trapido H, Sanmartín C.** Pichindé virus, a new virus of the Tacaribe group from Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1971;20:631-41.
8. **Mattar S, Guzmán C, Arrázola J, Soto E, Barrios J, Pini N, et al.** Antibody to arenaviruses in rodents, Caribbean Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1315-7. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1707.101961>
9. **Arrázola-D J, Londoño A, Arroyabe E, Rodas J, Salazar-Bravo J, Mattar-VS.** Vigilancia del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) en roedores reservorios de Córdoba (Colombia). *Rev Méd Evidencias.* 2014;3:5-14.
10. **Mills J, Childs J, Ksiazek T, Peters CJ, Velleca WM.** Methods for trapping and sampling small mammals for virologic testing. Atlanta, GA: CDC; 1998.
11. **Nowak R.** Walker's Mammals of the World. Sixth edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999. p. 1-2015.
12. **Ledesma J, Fedele CG, Carro F, Lledó L, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, et al.** Independent lineage of lymphocytic choriomeningitis virus in wood mouse (*Apodemus sylvaticus*), Spain. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1677-80. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1510.090563>
13. **Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, Hughes P, Dodd C, Connell CR, et al.** Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature.* 1986;321:674-9. <http://dx.doi.org/10.1038/321674a0>
14. **Sanger F, Nicklen S, Coulson AR.** DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Biochemistry.* 1977;74:5463-7.

15. **Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ.** CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994;22:4673-80. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/22.22.4673>
16. **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>.
17. **Macneil A, Stroher U, Farnon E, Campbell S, Cannon D, Paddock CD, et al.** Solid organ transplant-associated lymphocytic choriomeningitis, United States, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1256-62. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1808.120212>
18. **Kallio-Kokko H, Laakkonen J, Rizzoli A, Tagliapietra V, Cattadori I, Perkins SE, et al.** Hantavirus and arenavirus antibody prevalence in rodents and humans in Trentino, Northern Italy. *Epidemiol Infect.* 2006;134:830-6. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268805005431>
19. **Riera L, Castillo E, Del Carmen-Saavedra M, Priotto J, Sottosanti J, Polop J, et al.** Serological study of the lymphochoriomeningitis virus (LCMV) in an inner city of Argentina. *J Med Virol.* 2005;76:285-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20357>
20. **Glass GE, Shields T, Cai B, Yates TL, Parmenter R.** Persistently highest risk areas for hantavirus pulmonary syndrome: Potential sites for refugia. *Ecol Appl.* 2007;17:129-39.
21. **Madhav NK, Wagoner KD, Douglass RJ, Mills JN.** Delayed density-dependent prevalence of Sin Nombre virus antibody in Montana deer mice (*Peromyscus maniculatus*) and implications for human disease risk. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:353-64. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2006.0605>
22. **Lehmer E, Clay C, Pearce-Duvel J, St Jeor S, Dearing M.** Differential regulation of pathogens: The role of habitat disturbance in predicting prevalence of Sin Nombre virus. *Oecologia.* 2008;155:429-39. <http://dx.doi.org/10.1007/s00442-007-0922-9>
23. **Tersago K, Schreurs A, Linard C, Verhagen R, van Dongen S, Leirs H.** Population, environmental, and community effects on local bank vole (*Myodes glareolus*) Puumala virus infection in an area with low human incidence. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8:235-44. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2007.0160>
24. **Suzan G, Marce E, Giermakowski JT, Armien B, Pascale J, Mills J, et al.** The effect of habitat fragmentation and species diversity loss on hantavirus prevalence in Panamá. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1149:80-3. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1428.063>
25. **Kuenzi AJ, Douglass RJ, Bond CW, Calisher CH, Mills JN.** Long-term dynamics of Sin Nombre viral RNA and antibody in deer mice in Montana. *J Wildl Dis.* 2005;41:473-81. <http://dx.doi.org/10.7589/0090-3558-41.3.473>
26. **Hjelle B, Glass GE.** Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis.* 2000;181:1569-73. <http://dx.doi.org/10.1086/315467>
27. **Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, et al.** Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:2235-49. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053240>
28. **Buchmeier MJ, Peters CJ.** Arenaviridae: The viruses and their replication. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1791-828.
29. **Jamieson D, Bell M, Rasmussen S, Kourtis A.** Lymphocytic choriomeningitis virus: An emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1532-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.040>
30. **Takagi T, Ohsawa M, Morita C, Sato, H, Ohsawa K.** Genomic analysis and pathogenic characteristics of lymphocytic choriomeningitis virus strains isolated in Japan. *Comp Med.* 2012;62:185-92.
31. **Musser G, Carleton M.** Mammal species of the world: A taxonomic and geographic reference: Superfamily Muridae. 3rd edition. Washington, DC: Smithsonian Institution; 2005. p. 894-1531.
32. **Tagliapietra V, Rosa R, Hauffe HC, Laakkonen J, Voutilainen L, Vapalahti O, et al.** Spatial and temporal dynamics of lymphocytic choriomeningitis virus in wild rodents, northern Italy. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1019-25. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1507.081524>
33. **Zinkernagel RM.** Immunity, immunopathology and vaccines against HIV? *Vaccine.* 2002;20:1913-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00066-X)
34. **Peters CJ, Wilson MR.** Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:671-81. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00033-X>
35. **King CC, Jamieson BD, Reddy K, Bali N, Concepcion RJ, Ahmed R.** Viral infection of the thymus. *J Virol.* 1992;66:3155-60.
36. **Oldstone MB, Frank FJ.** Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. I. Relationship of antibody production to disease in neonatally infected mice. *J Exp Med.* 1969;129:483-505.
37. **Rodríguez M, Buchmeier MJ, Oldstone MB, Lampert PW.** Ultrastructural localization of viral antigens in the CNS of mice persistently infected with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). *Am J Pathol.* 1983;110:95-100.
38. **Nathanson N, Ahmed R, Biron C, Briton M, González-Scarano F, Griffin D, et al.** Viral pathogenesis and immunity. Second edition. California, USA: Academic Press; p. 2007. p. 265.
39. **Heeney JL.** Zoonotic viral diseases and the frontier of early diagnosis, control and prevention. *J Intern Med.* 2006;260:399-408. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01711.x>
40. **Mets MB, Barton LL.** Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: Decade of rediscovery. *Clin Infect Dis.* 2006;33:70-4. <http://dx.doi.org/10.1086/321897>

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana

Liliana María Zuluaga¹, John Camilo Hernández¹, Carlos Felipe Castaño¹, Jorge Hernando Donado^{1,2}

¹ Grupo de Investigación en Oftalmología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Departamento de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Introducción. La toxoplasmosis de la gestación es frecuente y grave. Hasta ahora no hay consenso sobre la utilidad del tratamiento para prevenir complicaciones oculares en el neonato. En la actualidad, uno de los medicamentos utilizados en las madres diagnosticadas es la espiramicina oral. Infortunadamente, en algunas mujeres gestantes no se hace el diagnóstico prenatal y, por esta u otras razones, no reciben el tratamiento.

Objetivo. Describir la relación entre el tratamiento con espiramicina durante el embarazo en madres con toxoplasmosis de la gestación y la presentación de toxoplasmosis ocular en los recién nacidos.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de serie de casos. Se evaluó una serie prospectiva de pacientes con toxoplasmosis de la gestación durante tres años de seguimiento en el Servicio de Retinología de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín.

Resultados. Se registraron 23 madres con diagnóstico de toxoplasmosis de la gestación. Quince de ellas (65 %) recibieron durante la gestación tratamiento con espiramicina en dosis de 3 g al día; uno de los neonatos (6,6 %) presentó toxoplasmosis ocular. De las ocho (35 %) pacientes que no recibieron tratamiento, cinco (62,5 %) tuvieron hijos con compromiso ocular por toxoplasma. La razón de momios (*odds ratio*, OR) del efecto protector contra dicho compromiso en los pacientes cuyas madres recibieron tratamiento fue de 0,04 (IC_{95%} 0,00-0,67), con valor de p menor de 0,01 en la prueba exacta de Fisher. Solo se evidenció compromiso del sistema nervioso central por toxoplasmosis mediante las imágenes de tomografía o ecografía cerebral en dos (14 %) pacientes de las 14 en quienes se hicieron estos estudios. Los dos pacientes presentaron, además, compromiso ocular; ambos fueron diagnosticados en el momento del nacimiento y sus madres no habían recibido tratamiento prenatal.

Conclusiones. Estos resultados evidencian que el tratamiento con espiramicina durante el embarazo en la toxoplasmosis de la gestación redujo en 96 % (IC_{95%} 33-100 %) el riesgo relativo de presentar la enfermedad en el recién nacido.

Palabras clave: toxoplasmosis ocular; toxoplasmosis congénita; embarazo; terapéutica; espiramicina.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2818>

Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort

Introduction: Gestational toxoplasmosis is frequent and severe. There is still debate about the benefits of treatment against ocular manifestations in the newborn. Spiramycin treatment is used for this purpose, unfortunately prenatal diagnosis is sometimes delayed and pregnant women are not treated.

Objective: To describe the relationship between treatment with spiramycin during pregnancy in mothers with gestational toxoplasmosis and development of ocular toxoplasmosis in newborns.

Materials and methods: We conducted a descriptive study of a case series. We evaluated a prospective cohort of patients diagnosed with gestational toxoplasmosis during three years at the Retinology Service at the *Clínica Universitaria Bolivariana* in Medellín.

Results: Gestational toxoplasmosis was found in 23 mothers; 15 (65%) were treated during pregnancy with 3 g per day of spiramycin, eight (35%) patients were untreated. In the treated group just one newborn developed ocular toxoplasmosis (6.6%), in contrast with five (62.5%) of the eight patients who did not receive treatment. These results suggest that pregnancy treatment reduces the relative risk of ocular toxoplasmosis in the newborn by 96% (95% CI: 33 - 100%). Only two (14%) of the patients

Contribución de los autores:

Los autores declaran que participaron en el proceso de concepción, diseño, recolección de datos, escritura, revisión y aprobación final del artículo.

who were evaluated, had nervous system involvement related to toxoplasmosis in CT scan or cerebral ultrasound. These two patients also developed ocular pathology and were diagnosed at the time of birth, so they did not received antenatal treatment.

Conclusions: A protective effect was found against the ocular involvement in patients whose mother received treatment with spiramycin (OR=0.04;95% CI: 0.00-0.67), $p<0.01$ (Fisher's Exact Test).

Key words: Toxoplasmosis, ocular; toxoplasmosis, congenital; pregnancy; therapeutics; spiramycin.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2818>

La toxoplasmosis es una parasitosis frecuente, causada por el parásito intracelular obligado *Toxoplasma gondii*, la cual puede comprometer el sistema nervioso central, el oído y el ojo (1). Su prevalencia es mayor en los países del trópico, como Colombia, donde la seropositividad alcanza el 65 % y se han detectado lesiones inactivas en retina en 6 % de la población (2).

La infección puede adquirirse por la ingestión de ooquistes excretados en las heces de los gatos, por la de quistes que sobreviven en la carne cruda o mal cocida, o por transmisión vertical cuando hay infección materna durante la gestación (3,4). La forma infecciosa, el taquizoíto, puede atravesar la placenta (5,6). La primoinfección materna, especialmente durante el tercer trimestre, se ha asociado con tasas de transmisión vertical superiores a 50 % (6).

En el departamento del Quindío en Colombia se ha reportado una frecuencia 0,6 % de toxoplasmosis congénita y de 36 % de compromiso ocular, en niños infectados durante la gestación (7). Las secuelas oftalmológicas y sistémicas de la toxoplasmosis tienen un impacto importante en la salud pública a nivel mundial (1,6).

Uno de los fármacos que se han utilizado para el tratamiento durante el embarazo es la espiramicina, puesto que alcanza concentraciones altas en la placenta, pero no en el líquido amniótico, y su uso es seguro para el feto. Los estudios en que se han evaluado la efectividad y la seguridad de la espiramicina han sido, en su mayoría, de tipo observacional, por lo que sus resultados son difíciles de interpretar o comparar (8).

En el presente estudio, se evaluó el riesgo diferencial para desarrollar toxoplasmosis ocular en una serie de casos de recién nacidos de madres tratadas y no tratadas durante el embarazo.

Correspondencia:

Liliana María Zuluaga, Carrera 48 N° 19 A-40, consultorio 1320, Medellín, Colombia

Teléfono : (574) 581 1113

lizulujj@gmail.com

Recibido: 17/06/15; aceptado: 13/07/16

Materiales y métodos

Se revisaron los registros médicos de los neonatos evaluados en el Servicio de Retinología de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, una institución de tercer nivel de complejidad con énfasis en la atención materno-infantil, con 187 camas y tres unidades de atención neonatal especializada.

Los pacientes fueron evaluados en el momento del nacimiento, como parte del protocolo institucional o cuando lo solicitó el Servicio de Neonatología (sospecha clínica, antecedente de madre tratada o presencia de anticuerpos positivos para toxoplasmosis en el neonato). El seguimiento se hizo entre el primero de agosto de 2011 y el 31 de agosto de 2014.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes cuyas madres tuvieron diagnóstico de toxoplasmosis confirmada serológicamente mediante anticuerpos IgG e IgM durante el embarazo, y aquellos en quienes se hizo diagnóstico clínico o serológico durante el período neonatal.

Las variables estudiadas incluyeron el momento del diagnóstico, la presencia o ausencia de tratamiento y los hallazgos en el examen de fondo de ojo bajo dilatación. El compromiso oftalmológico atribuible a la toxoplasmosis fue evaluado por un especialista en retinología y se definió como la presencia de sinequias posteriores, catarata, vitreítis o lesiones coriorretinianas activas o inactivas en la mácula o la periferia. Se tuvieron en cuenta, además, el peso al nacer, la edad de gestación en el momento del diagnóstico, la presencia de enfermedades concomitantes y los hallazgos en el sistema nervioso central mediante imágenes en el recién nacido. Dependiendo de la edad de gestación en el momento del diagnóstico, en algunos pacientes se utilizó, además, el test de avidéz. Es importante aclarar que en ningún caso se practicó amniocentesis para confirmar la infección.

Dado el diseño observacional retrospectivo del estudio, una de sus limitaciones fue que resultó imposible establecer con exactitud el trimestre de adquisición de la infección en algunos pacientes y no se contó con datos de seroconversión.

Todos los datos se tabularon en una base de datos en Microsoft Excel 2011®. En el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, y las variables continuas, en medianas y rangos intercuartílicos. Se estimó la razón de momios (*odds ratio*, OR) de presentar toxoplasmosis ocular congénita entre los hijos de las madres que recibieron tratamiento durante la gestación y las que no lo recibieron, mediante el programa Epi-Info, versión 6.04, con su respectivo intervalo de confianza (IC) de 95 % y el valor de *p* de la prueba exacta de Fischer.

Consideraciones éticas

Los investigadores se adhirieron a los principios de la declaración de Helsinki en su versión de 2013. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Resultados

Durante los tres años de seguimiento, se incluyeron en el estudio 25 neonatos, pero los datos de dos de ellos estaban incompletos, por lo cual fueron excluidos. Veintiún pacientes nacieron de madres

con diagnóstico de toxoplasmosis confirmado por serología durante el embarazo; la edad de gestación promedio en el momento del diagnóstico fue de 22 semanas (rango de 4 a 32); en dos casos el diagnóstico se hizo en el momento del parto.

Quince (65 %) pacientes recibieron tratamiento con 3 g al día de espiramicina desde el momento del diagnóstico hasta el final del embarazo. Se encontraron 6 (26 %) casos de toxoplasmosis ocular (cuadro 1), uno (6,6 %) en el grupo que había recibido tratamiento y 5 (62,5 %) en el grupo de quienes no recibieron tratamiento, con una OR para presentar toxoplasmosis ocular congénita de 0,04 (IC_{95%} 0-0,67) y un valor de *p* en la prueba exacta de Fisher de 0 (cuadro 2).

La mediana del peso de los 12 niños evaluados fue de 2.390 gramos (rango intercuartílico: 2.010 a 3.090 g).

En 14 neonatos se hizo serología para *T. gondii*, y solo uno (7 %) de ellos presentó un valor positivo de inmunoglobulina M. Este paciente presentó, además, compromiso ocular bilateral grave, con coriorretinitis en un ojo y desprendimiento de retina

Cuadro 1. Hallazgos oftalmológicos, enfermedades concomitantes y tiempo de diagnóstico de casos de toxoplasmosis congénita

Casos de toxoplasmosis congénita (n=6)	Número	Examen de fondo de ojo (durante el primer mes de vida)	Momento del diagnóstico	Enfermedades concomitantes
Sí recibió tratamiento durante la gestación.	1	Dos lesiones coriorretinianas inactivas en mácula en ambos ojos	Semana 33	No
No recibieron tratamiento durante la gestación.	2	Cicatriz macular y foveal coriorretiniana en el ojo derecho; ojo izquierdo sin hallazgos	En el momento del nacimiento	Ictericia Neumonía Síndrome de dificultad respiratoria
	3	Sinequias de 360° en ambos ojos Vitreítis, cicatriz coriorretiniana periférica en el ojo derecho Cicatriz coriorretiniana en mácula del ojo izquierdo	Semana 30	Ictericia Retardo en el crecimiento intrauterino
	4	Cicatriz inactiva en el ojo derecho Lesión de coriorretinitis activa más vitreítis en el ojo izquierdo Microftalmos del ojo izquierdo	En el momento del nacimiento	Ascitis Hidrocefalia
	5	Precipitados queráticos y vitreítis en ambos ojos Dos lesiones de coriorretinitis activas en el ojo derecho Desprendimiento de retina en el ojo izquierdo	Semana 30	Retardo en el crecimiento intrauterino Ventriculomegalia Hemorragia de vías digestivas altas Ictericia Sepsis Microcefalia Trombocitopenia Agujero oval permeable
	6	Vitreítis, cicatriz coriorretiniana periférica en el ojo derecho	Semana 17	Ictericia Sepsis

Cuadro 2. Relación del tratamiento con espiramicina durante la gestación y los hallazgos de toxoplasmosis ocular en el neonato

Tratamiento de la toxoplasmosis ocular	Sí n (%)	No n (%)	Total
Presente	1 (16,6)	5 (83,4)	6
Ausente	14 (82,4)	3 (17,6)	17
Total	15	8	23

en el otro. Dos de los 14 (14 %) pacientes evaluados presentaron compromiso del sistema nervioso central asociado a la toxoplasmosis. Los hallazgos incluyeron calcificaciones endocraniales y en los ganglios basales, y en un caso, hidrocefalia secundaria. Ambos pacientes, cuyas madres no recibieron tratamiento durante la gestación y tuvieron un diagnóstico tardío, presentaron toxoplasmosis ocular.

Discusión

La infección por *T. gondii* es una parasitosis frecuente en el ser humano. El compromiso ocular en la forma congénita es usual y las complicaciones se manifiestan a lo largo de la vida (1,9,10). Aunque se desconoce su prevalencia exacta, se sabe que está ligada a algunos hábitos propios de la población, especialmente el consumo de carne o agua sin tratar (11,12), aunque también influyen otros factores socioeconómicos y las cepas circulantes del parásito (12). Se sabe que es más frecuente en Suramérica, en el Caribe y en el África tropical, y que las cepas circulantes en Suramérica son más agresivas (12). En muchos países, la retinocoroiditis por toxoplasma es la forma más común de uveítis posterior (3). A principios de los años 90, en Estados Unidos se estimó una prevalencia de anticuerpos IgG anti-*T.gondii* en mujeres embarazadas de 22,5 %, en tanto que en París (67,3 %) y en Ibadan (Nigeria) (78 %) fue mucho más alta (13). En un estudio en el sur de Brasil se informaron seroprevalencias en niños de 10 a 15 años de hasta 98 % (14).

La prevalencia de toxoplasmosis congénita es también difícil de estimar. Entre 2009 y 2010, Gómez-Marín, *et al.*, recogieron muestras de cordón umbilical en 19 centros hospitalarios de Colombia, 61 (0,39 %) de las cuales fueron positivas para IgM y nueve (0,5 %) para IgA (15). En cuanto a los datos sobre la seroprevalencia durante la gestación en nuestro medio, se cuenta con los del estudio de Rosso, *et al.*, quienes evaluaron 955 mujeres gestantes en quienes encontraron una seroprevalencia de IgG de 45,8 % y de IgM de 2,8 %

(16). En el estudio se evidenció, además, que la prevalencia aumentaba con la edad y en los estratos sociales menos favorecidos (16). En un estudio brasileño, la tasa de transmisión vertical en mujeres gestantes con riesgo de toxoplasmosis fue de 5,5 % (8).

Dada la alta prevalencia, la agresividad de las cepas locales y el impacto en la salud de los recién nacidos, resulta pertinente la implementación de programas de tamización en los recién nacidos de nuestro país, especialmente porque la mayoría de los casos pueden ser asintomáticos (17). El tratamiento adecuado depende de un diagnóstico acertado y precoz (18). Sin embargo, existe controversia sobre el beneficio de los programas de tamización para la toxoplasmosis congénita en los recién nacidos, sobre todo en países con menor incidencia, pues no se ha podido confirmar suficientemente el beneficio del tratamiento (6,19-23). En países como Canadá, no se aconseja la evaluación de las mujeres asintomáticas con bajo riesgo.

En cuanto al tratamiento, a pesar de que no hay datos provenientes de estudios de asignación aleatoria, algunos grupos están a favor según la gravedad del caso y su epidemiología particular, sobre todo en países con alta incidencia (1,6,20, 21,23,24). Quienes defienden la necesidad del tratamiento aducen las complicaciones oculares y sistémicas propias de la enfermedad y se basan en los numerosos reportes observacionales que sugieren que el tratamiento es efectivo.

Avelino, *et al.*, evaluaron una cohorte prospectiva de 246 recién nacidos en Goiânia, Brasil, y encontraron que el riesgo de transmisión era menor en las pacientes tratadas con espiramicina, en tanto que el riesgo de presentar complicaciones neurológicas fue mayor en las no tratadas. Encontraron, además, que la presencia de IgM fetal o IgA en el recién nacido era un factor de riesgo para el mal pronóstico (8). Cortina-Borja, *et al.*, publicaron en el 2010 los resultados de un estudio multicéntrico europeo que incluyó 293 niños a quienes se les hizo seguimiento durante cuatro años; encontraron que el tratamiento prenatal con espiramicina o sulfonamida y pirimetamina redujo el riesgo de secuelas neurológicas graves (incluido el compromiso ocular) (25). Valentini, *et al.*, trataron a 76 madres infectadas con una mezcla de espiramicina, clotrimazol y ácido fólico, y la tasa de transmisión fue tan solo de 2,6 %, y no hubo reacciones secundarias que obligaran a la suspensión del medicamento (26).

La Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Colombiana de Infectología recomiendan el tratamiento farmacológico con espiramicina (3 g/día) para la infección confirmada por toxoplasma en la mujer gestante (27,28). Estos y otros reportes sugieren que el tratamiento prenatal es una herramienta útil para disminuir la transmisión de madre a hijo y prevenir complicaciones.

Por otro lado, quienes no aprueban el tratamiento argumentan que no existe evidencia científica sólida que respalde su utilidad. Se trata, sobre todo, de autores europeos o norteamericanos, en cuyos países la epidemiología es diferente a la de los países latinoamericanos. En evaluaciones retrospectivas, como la del grupo de estudio SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*), en la cual se resumió la evidencia de 26 estudios observacionales de cohorte, no se encontró evidencia de que el tratamiento prenatal redujera las manifestaciones clínicas en 550 pacientes tratadas (OR=1,11; IC_{95%} 0,61-2,02), pero sí se reducía la transmisión materno-fetal cuando el tratamiento se iniciaba tres semanas después de la seroconversión, comparado con el iniciado ocho semanas más tarde, o más (OR=0,48; IC_{95%} 0,28-0,80) (p=0,05) (29).

Este estudio constituye un nuevo aporte a la discusión sobre el tratamiento con espiramicina de la toxoplasmosis de la gestación. Los resultados sugieren su efecto protector contra la toxoplasmosis ocular congénita, aunque se requieren estudios de tipo experimental que puedan comprobar dicho beneficio. Por otro lado, se encontró que el compromiso más grave se presentó en niños en quienes el diagnóstico no se pudo hacer durante el período de gestación.

Dado que la epidemiología local es diferente a la de otras latitudes y que la toxoplasmosis congénita es una enfermedad frecuente, detectable y tratable, pero con secuelas graves, es muy importante implementar programas de tamización para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, con lo cual se evitarían las complicaciones y secuelas graves en neonatos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

El presente artículo se financió con recursos propios de los autores.

Referencias

1. **Baquero-Artigao F, del Castillo-Martín F, Fuentes-Corripio I, Goncé-Mellgren A, Fortuny-Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al.** The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:116.e1-116.e16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001>
2. **De la Torre A, González G, Díaz-Ramírez J, Gómez-Marín JE.** Screening by ophthalmoscopy for *Toxoplasma retinochoroiditis* in Colombia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:354-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.09.048>
3. **Arévalo JF, Belfort R Jr, Muccioli C, Espinoza JV.** Ocular toxoplasmosis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50:57-69. <http://dx.doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181d26bf4>
4. **Hernández DL, Donado JH, De La Cruz C, Montoya JC.** Antibióticos sistémicos para retinocoroiditis por toxoplasmosis. Revisión sistemática de la literatura. *Medicina UPB*. 2012;31:170-80.
5. **Montoya JG, Remington JS.** Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-66. <http://dx.doi.org/10.1086/590149>
6. **Kieffer F, Wallon M.** Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3>
7. **Gómez-Marín JE.** Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. *Infectio*. 2005;9:16-23.
8. **Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al.** Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014;18:14-33. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-33>
9. **Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, et al.** Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics*. 2014;133:e601-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2153>
10. **Faucher B, García-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S, et al.** Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: A prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012;64:104-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.10.008>
11. **Kijlstra A, Petersen E.** Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:138-47. <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2013.823214>
12. **Petersen E, Kijlstra A, Stanford M.** Epidemiology of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:68-75. <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2012.661115>
13. **Holland GN.** Ocular toxoplasmosis: A global reassessment. Part I: Epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.040>
14. **Silveira C, Belfort RJ, Burnier MJ, Nussenblatt R.** Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988;106:362-4.

15. **Gómez-Marín JE, De la Torre A, Ángel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al.** First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1195. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001195>
16. **Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, et al.** Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:504-8.
17. **Gómez-Marín JE, González MM, Montoya MT, Giraldo A, Castaño JC.** A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income. *Arch Dis Child.* 2007;92:88. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.106922>
18. **Díaz A, Aristizábal BH.** Métodos tradicionales y moleculares en el diagnóstico de la toxoplasmosis y su aplicación en el contexto clínico. *Medicina UPB.* 2013;32:54-67.
19. **Gilbert R, Dezateux C.** Newborn screening for congenital toxoplasmosis: Feasible, but benefits are not established. *Arch Dis Child.* 2006;91:629-31. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.094870>
20. **Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM.** Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014;14:349. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-349>.
21. **Paquet C, Yudin MH.** Toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:78-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)31053-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)31053-7)
22. **Mandelbrot L.** Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Perspectives. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012;40: 591-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.07.033>
23. **Serranti D, Buonsenso D, Valentini P.** Congenital toxoplasmosis treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15: 193-8.
24. **Gómez-Marín JE, De la Torre A.** Positive benefit of post-natal treatment in congenital toxoplasmosis. *Arch Dis Child.* 2007;92:88-9.
25. **Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al.** Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000351>.
26. **Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, et al.** Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:297-300. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0612-5>
27. **Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo I, Álvarez MI, et al.** Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. *Infectio.* 2012;16:230-46.
28. **Gómez JE, Ruiz B, Silva P, Beltrán S, Cortés J, Montoya J, et al.** Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. *Infectio.* 2007;11:129-41.
29. **SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R.** Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007;369:115-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)

ARTÍCULO ORIGINAL

Autopercepción de la salud, presencia de comorbilidades y depresión en adultos mayores mexicanos: propuesta y validación de un marco conceptual simple

Eduardo Bustos-Vázquez¹, Julián Alfredo Fernández-Niño², Claudia Iveth Astudillo-García¹

¹ Escuela de Salud Pública de México, Cuernavaca, México

² Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introducción. La autopercepción de la salud es una concepción individual y subjetiva que resulta de la intersección entre factores biológicos, sociales y psicológicos, y proporciona una evaluación única e inestimable del estado general de salud de una persona.

Objetivo. Proponer y evaluar un modelo conceptual simple para entender la autopercepción de la salud y su relación con la presencia de comorbilidades, discapacidad y síntomas depresivos en adultos mayores mexicanos.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal basado en una muestra representativa nacional de 8.874 adultos de 60 y más años. Se determinó la autopercepción positiva de la salud mediante una escala de tipo Likert con la pregunta: “¿Cómo considera que es su estado actual de salud?”, así como de las variables intermedias de presencia de comorbilidades, discapacidad y síntomas depresivos, y variables exógenas dicotómicas (sexo, tener pareja, percepción de la participación en las decisiones del hogar y pobreza). Para validar el modelo conceptual propuesto, se diseñó un modelo generalizado de ecuaciones estructurales con función de enlace *logit* para la autopercepción positiva de la salud.

Resultados. Se encontró una asociación de vías directas entre la presencia de comorbilidades y la autopercepción positiva de la salud (*odds ratio*, OR=0,48; IC_{95%} 0,42-0,55), entre la discapacidad y la autopercepción positiva de la salud (OR=0,35; IC_{95%} 0,30-0,40), y entre los síntomas depresivos y la autopercepción positiva de la salud (OR=0,38; IC_{95%} 0,34-0,43). El modelo también validó asociaciones indirectas entre discapacidad y síntomas depresivos (OR=2,25; IC_{95%} 2,01-2,52), presencia de comorbilidades y síntomas depresivos (OR=1,79; IC_{95%} 1,61-2,00), y presencia de comorbilidades y discapacidad (OR=1,98; IC_{95%} 1,78-2,20).

Conclusiones. Se hizo la evaluación empírica de un modelo teórico parsimonioso, lo cual permitió determinar asociaciones directas e indirectas con la autopercepción positiva de la salud.

Palabras clave: autoevaluación; estado de salud; comorbilidad; depresión; envejecimiento; determinantes sociales de la salud; México.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3070>

Self-rated health, multimorbidity and depression in Mexican older adults: Proposal and evaluation of a simple conceptual model

Introduction: Self-rated health is an individual and subjective conceptualization involving the intersection of biological, social and psychological factors. It provides an invaluable and unique evaluation of a person's general health status.

Objective: To propose and evaluate a simple conceptual model to understand self-rated health and its relationship to multimorbidity, disability and depressive symptoms in Mexican older adults.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study based on a national representative sample of 8,874 adults of 60 years of age and older. Self-perception of a positive health status was determined according to a Likert-type scale based on the question: “What do you think is your current health status?” Intermediate variables included multimorbidity, disability and depressive symptoms, as well as dichotomous exogenous variables (sex, having a partner, participation in decision-making and poverty). The proposed conceptual model was validated using a general structural equation model with a logit link function for positive self-rated health.

Contribución de los autores:

Julián Alfredo Fernández-Niño: análisis estadísticos

Todos los autores contribuyeron en el diseño del estudio, el análisis e interpretación de la información y la escritura del manuscrito.

Results: A direct association was found between multimorbidity and positive self-rated health (OR=0.48; 95% CI: 0.42-0.55), disability and positive self-rated health (OR=0.35; 95% CI: 0.30-0.40), depressive symptoms and positive self-rated health (OR=0.38; 95% CI: 0.34-0.43). The model also validated indirect associations between disability and depressive symptoms (OR=2.25; 95% CI: 2.01-2.52), multimorbidity and depressive symptoms (OR=1.79; 95% CI: 1.61-2.00) and multimorbidity and disability (OR=1.98; 95% CI: 1.78-2.20).

Conclusions: A parsimonious theoretical model was empirically evaluated, which enabled identifying direct and indirect associations with positive self-rated health.

Key words: Self-assessment; health status; comorbidity; depression; aging; social determinants of health; México.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3070>

Existen diversas maneras de medir el estado de salud individual; entre ellas, se cuentan la salud "probada" (es decir, medida con estudios de laboratorio y pruebas diagnósticas funcionales), la salud "observada" (medida por profesionales de la salud mediante el examen clínico) y la autopercepción de la salud, la cual es referida por los propios individuos y se basa en el conocimiento, las creencias y las expectativas personales (1).

En la actualidad, la autopercepción de la salud se considera como una medida simple pero completa para evaluar la salud con base en múltiples dimensiones (2,3), y constituye un indicador válido y relevante del estado de salud (3). Su comprensión puede ayudar a los profesionales de la salud pública a priorizar intervenciones de salud y prevenir enfermedades (4), independientemente de la salud objetiva y los estilos de vida (3), pues se asocia con los diversos resultados de la enfermedad (5), la utilización de los servicios de salud (6) e, incluso, como un factor predictor de mortalidad según algunos reportes (2). A pesar de su simplicidad, no se la debe considerar como una medida imperfecta de la salud física, sino como un medio que proporciona una evaluación global del estado de salud e incluye la autopercepción de la constitución física, mental y social (3), pues es producto de una concepción individual y subjetiva que evidencia la intersección entre factores biológicos, sociales y psicológicos (7). Asimismo, puede revelar condiciones desconocidas, tales como signos y síntomas de enfermedades (diagnosticadas o no), o el impacto que estas tienen sobre el bienestar de

la persona, además de otros factores que influyen sobre la salud (por ejemplo, los recursos financieros y personales, los comportamientos relacionados con la salud, los factores de riesgo familiar), los cuales, aunque menos relevantes para predecir la muerte (3), son en su conjunto una manifestación holística del bienestar individual.

La autopercepción de la salud se ha utilizado como una medida independiente de las necesidades de salud de las poblaciones dadas las estrechas correlaciones observadas entre este constructo y otras medidas del estado de salud o indicadores de las necesidades de atención en salud (8). Algunos estudios han encontrado que dicha percepción se correlaciona con una amplia gama de variables socioeconómicas y de salud (2,9). Asimismo, se han evidenciado correlaciones significativas entre la autopercepción de la salud y las evaluaciones médicas, el número o tipo de problemas de salud reportados por los propios afectados, las enfermedades crónicas, el número de medicamentos, los síntomas agudos y varias medidas compuestas del estado de salud (10-14).

Entre los factores biomédicos, la presencia de comorbilidades y la discapacidad son las condiciones más frecuentemente relacionadas con una autopercepción negativa de la salud (15,16). Entre los factores de tipo social, se han señalado tres como principales responsables de la forma en que se perciben los síntomas de los padecimientos físicos: el sentido de la coherencia, la red social y el grado de depresión (17). En el caso de los adultos mayores, se ha encontrado que quienes tienen una autopercepción negativa de su salud reportan más síntomas depresivos que aquellos que se consideran saludables (18). Es importante considerar que la depresión, además de mediar en la relación entre la presencia de comorbilidades y la autopercepción de la salud, compartiría factores predictores con ella o, incluso, tendría una relación bidireccional con esta, es decir, sería consecuencia

Correspondencia:

Julián Alfredo Fernández-Niño, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 N° 29-31, oficina 301, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (577) 634 4000, extensión 3195
jafernandeznino@gmail.com

Recibido: 21/09/15; aceptado: 08/09/16

y no solo causa de la autopercepción negativa de la salud. A pesar de esto, en algunos estudios se ha señalado que la autoevaluación del componente físico influye más que el componente mental en la autopercepción de la salud (19), aunque es probable que dicha divergencia sea, realmente, una manifestación de las complejas interrelaciones entre estos factores.

Por todo ello, uno de los grandes retos que plantea el estudio de la autopercepción de la salud y de su relación con la presencia de comorbilidades y la salud mental es que, al tratarse de un constructo complejo, constituye una red intrincada con múltiples interrelaciones dinámicas en la cual muchas son bidireccionales (20,21). En este contexto, un modelo conceptual simple permitiría entender el papel de este constructo teniendo en cuenta múltiples dimensiones, así como especificar sus factores determinantes más relevantes y sus principales relaciones. Es preciso señalar, sin embargo, que pocos de los modelos conceptuales sobre la autopercepción de la salud (7,22,23) han sido sometidos a una evaluación empírica (7).

Los adultos mayores son una población de interés especial en este campo, pues están entre los más afectados por los resultados de morbilidad y el uso de los servicios de salud (6), además de presentar una alta prevalencia de síntomas depresivos (24) y de diversas enfermedades (5). En México, se ha documentado poco la percepción del estado de salud de la población; se ha reportado que 35,6 % de los adultos mayores refiere un estado de salud bueno o muy bueno, pero esta estimación es menor de la registrada por este grupo poblacional en los países europeos (25). Por otro lado, la percepción negativa del estado de salud en la población de adultos mayores del país se incrementó entre 1994 y 2000: de 14 % que percibía su salud como mala o muy mala en 1994, pasó a 19,8 % según lo reportado en la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (25).

Dadas las intrincadas relaciones entre la autopercepción de la salud, la salud física y la salud mental, y su relevancia en los adultos mayores, el objetivo del presente trabajo fue proponer y evaluar un modelo conceptual simple para determinar posibles factores explicativos de la autopercepción de la salud, y modelar las interrelaciones entre dichos factores, principalmente aquellas que involucran la presencia de comorbilidades, la discapacidad y los síntomas depresivos, en una muestra representativa de adultos mayores mexicanos.

En el estudio se propuso un modelo conceptual simple para determinar la existencia y el sentido de las relaciones propuestas involucradas en las rutas explicativas de la autopercepción de la salud, el cual se sometió a una evaluación empírica con datos representativos a nivel nacional, lo cual permitió evaluar cada relación, así como la red de relaciones en su conjunto.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) es una encuesta probabilística de varias etapas que se llevó a cabo en México en el 2012 y que cubrió los niveles nacional y estatal, así como las zonas rurales y urbanas (26). En este estudio se hizo un análisis secundario de dicha información, restringido a los adultos de 60 años y más. La metodología y el diseño de la ENSANUT 2012 han sido descritos en detalle previamente (26).

Muestra original de la ENSANUT y muestra analítica del presente estudio

La muestra de la ENSANUT de 2012 incluyó 50.528 hogares. En cada hogar se seleccionó un adulto de 20 años o más para responder un cuestionario conformado por dos componentes principales: salud y nutrición. De los 46.303 adultos participantes, 8.874 tenían 60 o más años, y fueron estos quienes constituyeron la muestra analítica para este estudio. Dado este diseño muestral, se puede afirmar que la muestra analizada es representativa de la población de adultos mayores en México (26).

Procedimientos e instrumentos de recolección de la información

Se utilizaron los datos correspondientes al cuestionario individual y el cuestionario de hogar de la ENSANUT 2012 utilizado para los adultos mayores en entrevistas presenciales en el hogar de cada participante hechas por encuestadores entrenados. El cuestionario individual recolectó los datos socio-demográficos, y sobre la autopercepción de la salud y la satisfacción, el sobrepeso y la obesidad, las principales enfermedades (hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia), los antecedentes familiares, la salud reproductiva, la vacunación, los programas preventivos, los accidentes, la agresión y la violencia, así como los factores de riesgo. Además, el instrumento incluyó un módulo adicional para adultos de 60 años, el cual constaba de

los siguientes apartados: evaluación del estado cognoscitivo, de la discapacidad visual y auditiva, la funcionalidad, la depresión y las caídas. El cuestionario de hogar incluyó secciones sobre las características sociodemográficas de todos los integrantes y la utilización de los servicios de salud; se entrevistó al jefe de cada hogar, quien no necesariamente era el mismo adulto mayor.

Marco conceptual propuesto

En el modelo de la figura 1 se presenta la auto-percepción de la salud como el resultado final de la siguiente vía: presencia de comorbilidades → discapacidad → depresión. También, se consideró que esta podría verse afectada de modo indirecto por la discapacidad, la presencia de comorbilidades o la depresión, aspecto en el cual se concentró el mayor énfasis del modelo conceptual propuesto. Como procesos intermedios, se consideró la presencia de comorbilidades y la depresión, así como su relación, la cual puede estar mediada por la discapacidad (20); se analizó, asimismo, cómo la presencia de comorbilidades podía producir depresión directamente sin que hubiera presencia de discapacidad (27).

Por último, los factores predictores más importantes de la depresión, determinados en un estudio previo, se establecieron como variables exógenas: sexo, tener pareja, percepción de la participación en las decisiones del hogar y pobreza (28). La pobreza se determinó como un factor predictor común para la depresión y la auto-percepción de la salud.

Operacionalización (sic) de las variables de estudio

Resultado principal. La auto-percepción de la salud se determinó con una escala de tipo Likert mediante la respuesta a la pregunta: “¿Cómo considera que es su estado actual de salud?”. Para el modelo de regresión logística convencional y el modelo estructural, se estableció la dicotomía entre la auto-percepción positiva de la salud (puntuación de 1) en quienes respondieron “muy buena” o “buena”, y la auto-percepción negativa de la salud (puntuación de 0) en quienes respondieron “muy mala”, “mala” o “regular”.

Variables intermedias

Presencia de comorbilidades. Esta variable se construyó con base en el reporte de las propias personas en torno a las siguientes enfermedades: cáncer, hipertensión arterial sistémica, diabetes, hipercolesterolemia, depresión, infarto cerebral y enfermedades cardiovasculares, es decir, siete de las once enfermedades señaladas por Diederichs en su revisión de índices sobre la presencia de comorbilidades, en la cual sugiere una lista mínima (29). Para su inclusión en el modelo, se construyó una variable dicotómica: tener una sola enfermedad o ninguna Vs. tener más de dos enfermedades (presencia de comorbilidades), como se ha propuesto en trabajos previos (30).

Discapacidad. Se evaluó mediante una variable dicotómica con la cual se indicaba la presencia de discapacidad cuando se reportaba dificultad para

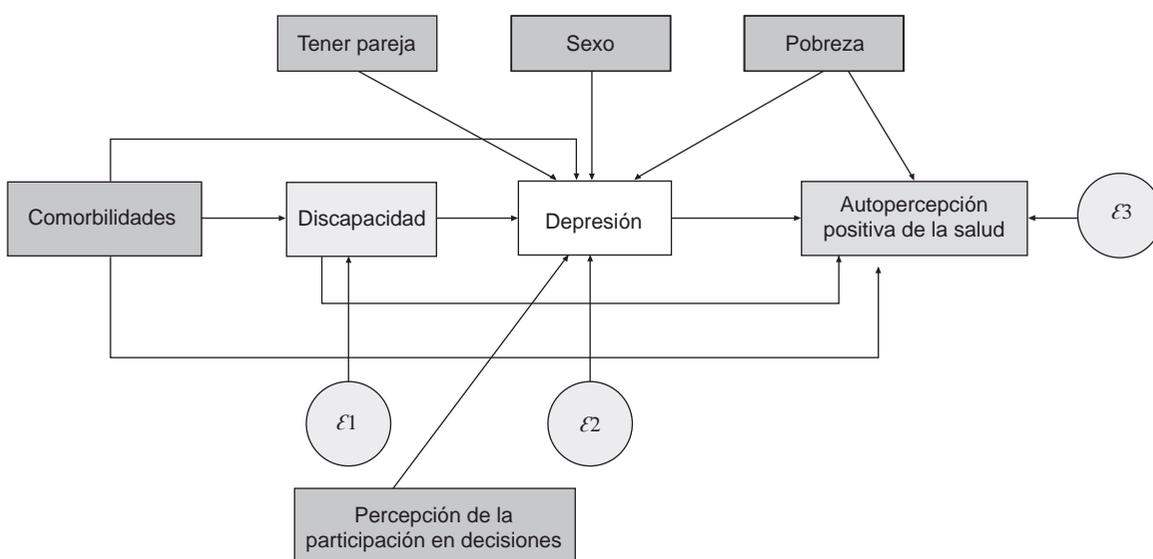


Figura 1. Marco conceptual de la relación entre la auto-percepción de la salud, la presencia de comorbilidades y los síntomas depresivos

realizar al menos una actividad básica de la vida diaria: bañarse, vestirse, ir al baño, desplazarse, continencia y alimentación, de acuerdo con la escala de Katz (31), Vs. no presentar ninguna de estas.

Síntomas depresivos. Se evaluaron mediante una versión breve (de siete ítems) de la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), ya validada en México, la cual incluye el puntaje de cinco dimensiones de los síntomas depresivos: ánimo disfórico, motivación, concentración, pérdida de placer y dificultad para dormir (32). En el modelo, la presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos se concretó en una variable dicotómica según la puntuación total obtenida en la CES-D: igual a 1, si el puntaje era de 5 o más, lo cual indicaba la presencia de síntomas depresivos significativos, o igual a 0 en el caso contrario. Este puntaje y la escala ya habían sido validadas en adultos mayores mexicanos (33).

Variables endógenas

Incluyeron sexo, edad, tener pareja (estar casado o en unión libre Vs. cualquier otro estado), escolaridad (número de años de educación formal), percepción de la participación en las decisiones del hogar (evaluada mediante la respuesta a la pregunta: “¿Siente que le tienen en cuenta en las decisiones en el hogar?”: sí Vs. no) y la pobreza, evaluada dicotómicamente entre el pertenecer al quintil 1 y 2 Vs. pertenecer a alguno de los demás de estos quintiles derivados de un índice de bienes previamente validado y ampliamente usado en México, el cual se construye a partir de un análisis factorial (28) y tiene en cuenta algunas características de la vivienda, así como la posesión de bienes en el hogar.

Las variables se simplificaron de esta manera para facilitar su inclusión en el modelo estructural, el cual limita el número de parámetros y genera dificultades para converger cuando existen muchas categorías o cuando los factores predictores no son categóricos. Cabe mencionar que estas clasificaciones se hicieron de acuerdo con criterios teóricos y observando los puntos de inflexión en la probabilidad ajustada de la autopercepción positiva de la salud en un modelo de regresión logística convencional previamente ajustado en el cual se permitieron más parámetros, como se describe más adelante.

Análisis estadístico

Se ajustó preliminarmente un modelo de regresión logística convencional para la autopercepción

positiva de la salud con las siguientes variables independientes: número de enfermedades (0, 1, 2 y ≥ 3), discapacidad (sí Vs. no), presencia de síntomas de depresión (sí, cuando el puntaje en la CES-D era ≥ 5 , y no, si era < 5), sexo, edad (categorizada por decenios), tener pareja (sí Vs. no), años de escolaridad, percepción de la participación en las decisiones del hogar (sí Vs. no) y pobreza (quintiles).

A partir de este modelo, se estimó la probabilidad ajustada de la autopercepción positiva de la salud asociada al cambio en el gradiente de estas variables, las cuales se representaron gráficamente.

En este artículo se presentan dichas variables, pero no se discuten a fondo por razones de extensión y redundancia, como tampoco las relaciones ajustadas del modelo de regresión logística convencional, ya que se consideran parte del análisis exploratorio; las inferencias del presente estudio se hicieron con base en el modelo de ecuaciones estructurales descrito a continuación, el cual sí permite especificar la relación de las variables “independientes” entre sí, que era, precisamente, lo que se quería explorar conceptualmente. Este modelo (el cual se presenta con fines comparativos), demostró, además, coherencia, pues las variables incorporadas en el modelo estructural final fueron las mismas que resultaron significativas en él.

En la comprobación empírica del modelo (figura 1), se consideraron todas las variables intermedias como variables dicotómicas, tanto las intermedias como las exógenas, y se construyó un modelo de ecuaciones estructurales generalizado con función *logit* de enlace para la autopercepción positiva de la salud, con el fin de explorar tanto las relaciones directas entre la presencia de comorbilidades, los síntomas depresivos y la autopercepción de la salud, como las indirectas, partiendo del marco conceptual sugerido *a priori*. Ya que la idea era evaluar el marco conceptual propuesto teóricamente, este no se modificó con lo observado.

Para todos los análisis, las asociaciones se consideraron como estadísticamente significativas si presentaban un alfa menor de 0,05. Se aplicó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para el modelo logístico convencional. Para la validación del modelo final, se utilizó la prueba de ji al cuadrado y se estimó el coeficiente de correlación múltiple. Todos los análisis se hicieron con el programa estadístico Stata 13® (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Consideraciones éticas

La muestra del presente estudio se derivó de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de México. El protocolo de estudio de la encuesta fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Salud Pública. Todos los encuestados participaron voluntariamente en el estudio, para lo cual dieron su consentimiento informado por escrito. La base de datos, la cual omite la información personal de los participantes, es pública y de acceso libre para todo investigador que la solicite al Instituto Nacional de Salud Pública.

Resultados

La muestra total analizada comprendió 7.967 participantes adultos de 60 años y más, con datos disponibles para todas las variables de interés, de los cuales 53,40 % correspondía a mujeres con un promedio de edad de 69,3 años (error estándar, EE=0,15) y 6,1 años de educación formal (EE=0,11). Las demás características de la muestra se describieron en detalle en otro estudio reciente (28).

Con respecto a las principales variables de interés, la prevalencia de la autopercepción positiva de la salud fue de 81,86 % (IC_{95%} 80,43-83,22) y la de la presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos fue de 35,60 % (IC_{95%} 33,79-37,38).

En cuanto a las enfermedades analizadas, el 41,15 % de los participantes no presentaba ninguna, el 31,03 %, solamente una, el 18,07 %, dos, el 6,50 %, tres, y el 3,25 %, cuatro o más enfermedades crónicas. Esto equivale a una mediana de 1 con un rango intercuartílico entre 0 (percentil 25) y 1 (percentil 75), un valor de 2 para el percentil 90 y de 3 para el percentil 95. Con base en la definición de la variable comorbilidades como la presencia de dos o más enfermedades crónicas, la prevalencia estimada fue de 27,82 % (IC_{95%} 26,18-29,53). Por último, la prevalencia de la discapacidad (al menos una limitación para las actividades de la vida diaria) fue de 26,89 % (IC_{95%} 25,27-28,58).

Los análisis bivariados ajustados entre la autopercepción positiva de la salud y las variables intermedias mostraron que la probabilidad de presentar dicha percepción positiva disminuía al aumentar el número de enfermedades concomitantes ($p < 0,001$) (figura 2A). De igual manera, el incremento en el puntaje de síntomas depresivos disminuyó la probabilidad de presentar una autopercepción positiva de la salud; sin embargo, los

puntajes altos mostraron cierta imprecisión debida, quizá, a un menor tamaño de la muestra en los grupos con estos puntajes (figura 2B).

También, se observó otra asociación relevante entre la autopercepción positiva de la salud y los quintiles de pobreza, sobre todo en los grupos extremos, en los cuales la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (figura 2C).

Por otro lado, se presentó una interacción entre el número de enfermedades concomitantes y la condición de discapacidad, en la cual la autopercepción positiva de la salud disminuyó conforme aumentaba el número de enfermedades concomitantes, relación que se potenciaba con la discapacidad ($p < 0,001$) (figura 2D).

Todos estas relaciones se ajustaron por sexo, edad, tener pareja y percepción de la participación en las decisiones del hogar; no se incluyó la variable de escolaridad, dado que no fue significativa para ninguna de las relaciones propuestas. Los resultados completos obtenidos en el modelo de regresión logística convencional se presentan en el cuadro 1. Al verificar las variables indicadoras del modelo convencional mediante el test de Wald, no hubo diferencias en los coeficientes en los quintiles 1 y 2 ($p > 0,10$) del nivel socioeconómico, lo cual validó la dicotomía entre estos quintiles y los demás. La relación entre la presencia de comorbilidades, la discapacidad y la depresión se verificó con base en las definiciones técnico-operativas ya descritas.

En el análisis de las ecuaciones estructurales, se encontró una asociación directa entre la autopercepción positiva de la salud y la presencia de comorbilidades (OR=0,48; IC_{95%} 0,42-0,55), la discapacidad (OR=0,35; IC_{95%} 0,30-0,40) y la depresión (OR=0,38; IC_{95%} 0,34-0,43), así como con la variable exógena de pobreza (OR=0,87; IC_{95%} 0,76-0,98) (figura 3).

En la exploración de las asociaciones indirectas entre la autopercepción positiva de la salud y la depresión, se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre discapacidad y depresión (OR=2,25; IC_{95%} 2,01-2,52), presencia de comorbilidades y depresión (OR=1,79; IC_{95%} 1,61-2,00), el tener una pareja y la depresión (OR=0,91; IC_{95%} 0,82-1,01), la percepción de la participación en las decisiones del hogar y la depresión (OR=0,67; IC_{95%} 0,59-0,76), la pobreza y la depresión (OR=1,38; IC_{95%} 1,25-1,52), y el ser mujer y la depresión (OR=1,50; IC_{95%} 1,36-1,66), así como una asociación

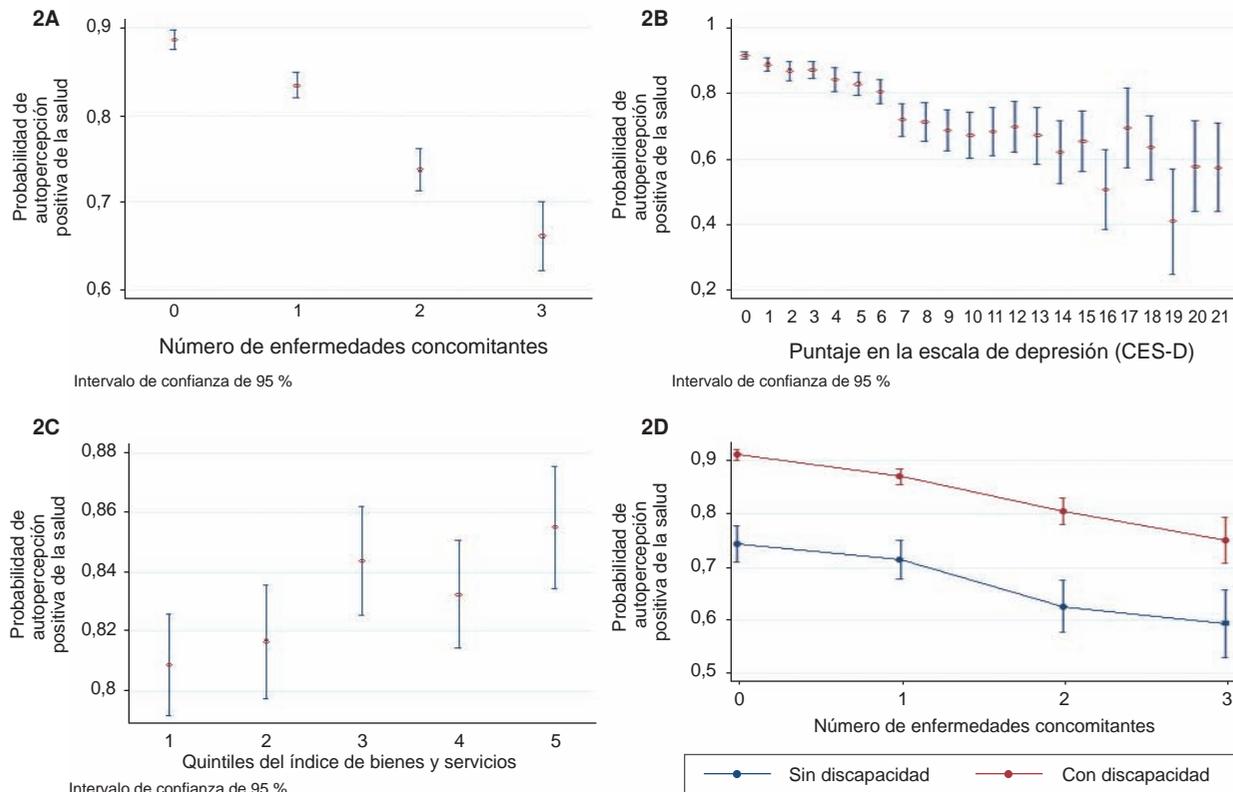


Figura 2. Principales relaciones bivariadas ajustadas según presencia de comorbilidades, discapacidad, pobreza y depresión en adultos mayores mexicanos, 2012

2A. Relación bivariada ajustada entre autopercepción positiva de la salud y presencia de comorbilidades. **2B.** Relación bivariada ajustada entre autopercepción positiva de la salud y síntomas depresivos. **2C.** Relación bivariada ajustada entre autopercepción positiva de la salud y quintiles de pobreza. **2D.** Probabilidad ajustada de autopercepción positiva de la salud y número de enfermedades concomitantes por categoría de discapacidad

Se presentan las gráficas para las relaciones bivariadas predichas a partir de un modelo de regresión logística binario convencional, es decir, ajustadas por escolaridad, sexo, edad, estado civil y grado de participación en decisiones del hogar. Para la gráfica 2D se utilizó un término multiplicativo entre el número de enfermedades y la presencia de discapacidad. Las gráficas presentadas son las más relevantes y politómicas, es decir, aquellas que evidenciaron un potencial efecto dosis-respuesta. La asociación de las demás variables se estimó en el modelo estructural, por lo cual es redundante presentarla.

indirecta entre la presencia de comorbilidades y la discapacidad (OR=1,98; IC_{95%} 1,78-2,20) (cuadro 2).

El resultado de la prueba de bondad de ajuste de ji al cuadrado no fue significativo (p=0,13) y el coeficiente de correlación múltiple fue de 0,6, aspectos que validaron el modelo planteado. Por último, es importante mencionar que, si bien los resultados del modelo de ecuaciones estructurales fueron coherentes con el modelo de regresión logística, el primero tuvo la ventaja de permitir reconocer la intermediación y las relaciones complejas entre las variables independientes, en tanto que el modelo convencional no las reconoció.

Discusión

Se validó el modelo propuesto y se determinaron las asociaciones directas de la autopercepción positiva

de la salud con presencia de comorbilidades, discapacidad y síntomas depresivos, así como la interacción entre la presencia de comorbilidades y dicha percepción positiva potenciada por la discapacidad. La autopercepción de la salud está influenciada directamente por la presencia de comorbilidades, la discapacidad y la depresión, y de una forma indirecta, por la ruta que une la presencia de comorbilidades, la discapacidad y la depresión.

Se planteó un marco conceptual simple y parsimonioso que permitió reconocer los principales factores determinantes de una autopercepción positiva de la salud en adultos mayores, y se validó empíricamente el modelo usando datos de una muestra representativa de adultos mayores mexicanos, en la cual las asociaciones reportadas fueron, en general, coincidentes con el modelo propuesto y con las expectativas teóricas.

Cuadro 1. Modelo de regresión logística convencional para la autopercepción positiva de la salud en adultos mayores en México, 2012

Variable	OR	Intervalo de confianza de 95 %		p
Sexo (hombre)	1,06	0,93	1,22	0,36
Edad categórica (referencia: 60-69)				
70-79	1,13	0,98	1,30	0,10
80-89	1,12	0,91	1,38	0,29
>90	1,22	0,64	2,34	0,55
No tener pareja (referencia: sin pareja)	0,76	0,66	0,88	0,00
Nivel socioeconómico (referencia: quintil 1)				
Quintil 2	1,05	0,87	1,26	0,61
Quintil 3	1,29	1,07	1,57	0,01
Quintil 4	1,17	0,97	1,41	0,11
Quintil 5	1,31	1,03	1,66	0,03
Años de escolaridad	0,99	0,97	1,00	0,13
Percepción de la participación en las decisiones del hogar (Sí, referencia: no)	1,39	1,18	1,63	0,00
Síntomas depresivos (Sí: CES-D>5)	0,39	0,34	0,44	0,00
Comorbilidades (referencia=0)				
1	0,85	0,66	1,11	0,25
2	0,56	0,42	0,75	0,00
>3	0,48	0,34	0,68	0,00
Discapacidad (al menos una limitación para una ABVD)	3,67	2,92	4,63	0,00
Interacción entre comorbilidades y discapacidad				
Discapacidad con una enfermedad	0,76	0,55	1,05	0,10
Discapacidad con dos enfermedades	0,70	0,49	1,00	0,05
Discapacidad con tres enfermedades	0,59	0,38	0,90	0,02
Área de residencia (referencia: rural)				
Urbano	1,09	0,91	1,29	0,35
Metropolitano	1,03	0,89	1,20	0,70

OR: *odds ratio*; ABVD: actividades básicas de la vida diaria. La operacionalización (sic) de las variables se describe en la sección respectiva de materiales y métodos. Debe considerarse en la interpretación que la variable de respuesta es la autopercepción positiva de la salud.

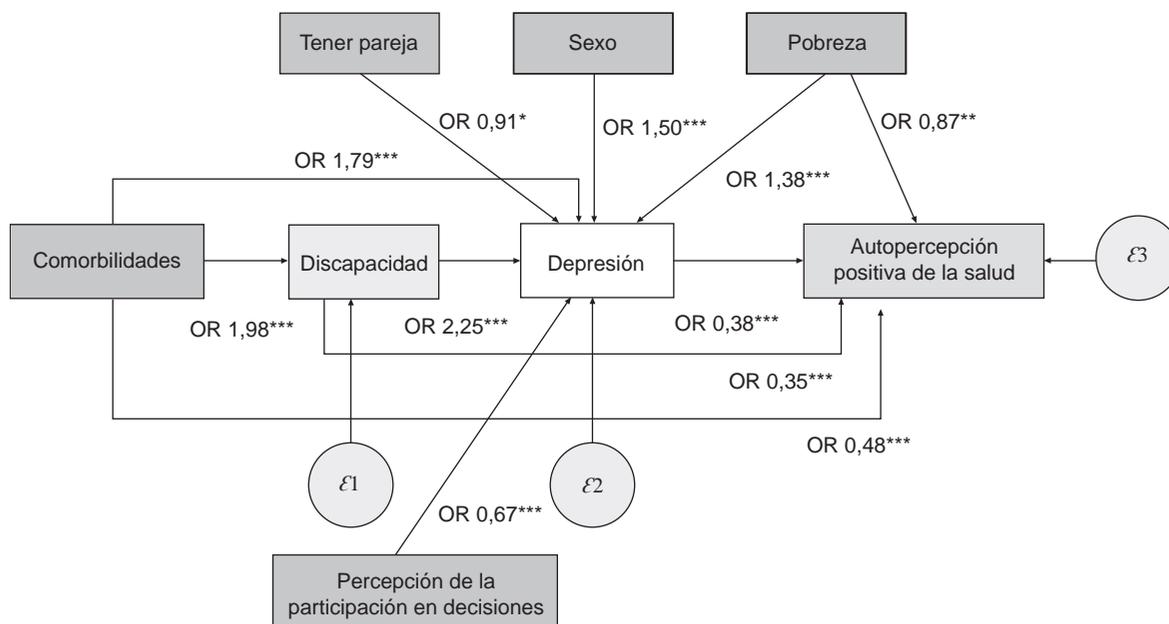


Figura 3. Validación del modelo de las relaciones entre autopercepción de la salud, presencia de comorbilidades y síntomas depresivos, en adultos mayores mexicanos con los estimadores de asociación ajustados a partir de un modelo de ecuaciones estructurales, 2012

OR: *odds ratio*; *p<0,10; **p<0,05; ***p<0,001

Cuadro 2. Modelo de ecuaciones estructurales para la autopercepción positiva de la salud en adultos mayores mexicanos utilizando la depresión y la discapacidad como variables intermedias, 2012

	OR	Intervalo de confianza de 95 %		p
Autopercepción positiva de la salud				
Discapacidad (al menos una limitación para una ABVD)	0,35	0,30	0,40	<0,01
Comorbilidades (≥ 2 enfermedades)	0,48	0,42	0,55	<0,01
Depresión (CES-D ≥ 5)	0,38	0,34	0,43	<0,01
Pobreza (quintil 1 y 2)	0,87	0,76	0,98	0,03
Depresión				
Discapacidad (al menos una limitación para una ABVD)	2,25	2,01	2,52	<0,01
Comorbilidades (≥ 2 enfermedades)	1,79	1,61	2,00	<0,01
Tener pareja	0,91	0,82	1,01	0,08
Reportar participación en decisiones del hogar	0,67	0,59	0,76	<0,01
Pobreza (quintiles 1 y 2)	1,38	1,25	1,52	<0,01
Sexo (mujer)	1,50	1,36	1,66	<0,01
Discapacidad				
Comorbilidades	1,98	1,78	2,20	<0,01

OR: *odds ratio*; ABVD: actividades básicas de la vida diaria

Para este análisis, todas las variables se plantearon de forma dicotómica. La operacionalización (sic) de las variables se describe en la sección respectiva en materiales y métodos. En este análisis, esta se simplificó con base en los puntos de inflexión observados en el análisis logístico convencional, en tanto que, con base en los criterios teóricos (muestrales), se establecieron dicotomías de cada variable y, para facilitar la convergencia del modelo, se emplearon recursos como la reducción de parámetros. Se sobreentiende que, para cada variable, la categoría de referencia es su complemento y, para la interpretación, la variable de respuesta es la autopercepción positiva de la salud. Para la lectura contextualizada del modelo, se recomienda referirse a la figura 3.

Las relaciones directas entre la presencia de comorbilidades y la autopercepción de la salud (34), entre esta y la discapacidad (35), y entre esta y la depresión (36), han sido documentadas, y en varios estudios se ha reportado la asociación entre los ingresos y la autopercepción de la salud (37,38). Asimismo, las relaciones indirectas entre las variables intermedias, como la depresión, coincidieron con las reportadas en estudios previos (28). Sin embargo, el intento de construir un modelo parsimonioso y validado por los datos evidenció que son pocos los factores que se relacionan de manera directa con la autopercepción de la salud en los adultos mayores, por lo cual los demás factores encontrados en estudios previos no influirían realmente de manera directa en dicha percepción, tal como se especifica en sus modelos, sino que su relación podría estar mediada por los factores propuestos en nuestro marco conceptual. Tal es el caso del efecto del sexo, reportado en diversos estudios entre los factores determinantes de la autopercepción de la salud (39); sin embargo, dicha asociación quizá no sea directa, sino mediada por la depresión, tal como se propone en el modelo.

Otra variable de predicción reportada en otros estudios ha sido la utilización de los servicios de salud, pues se ha documentado que su uso intensivo se asocia con una mala o muy mala autopercepción de la salud, en tanto que quienes viven en sitios con más y mejores servicios primarios de salud, son más propensos a reportar buena salud (40).

No obstante, la relación entre la utilización de los servicios de salud y la autopercepción de la salud puede estar influida también por factores intermedios, como la presencia de comorbilidades, la discapacidad y la depresión.

En este trabajo se presentó y se validó empíricamente un modelo construido con base en una revisión de la literatura científica en este campo, y ciertamente depende de las especificaciones teóricas y estadísticas adoptadas, y se circunscribe a las variables sobre las cuales se disponía de información en la encuesta, de tal modo que otras variables, como el apoyo social, la personalidad o la autoestima, que podrían ser relevantes, no pudieron incorporarse en el modelo por no disponerse de los datos, aunque sí se incluyeron los factores más relevantes descritos en los artículos recientes sobre el tema.

Si bien se han propuesto otros marcos en el intento por comprender y explicar este fenómeno tan complejo, son pocos los que abarcan de una forma parsimoniosa los principales factores involucrados en él y, todavía menos, los que han hecho su validación empírica. Por ejemplo, el modelo propuesto por Jylhä hace énfasis en que la autopercepción de la salud puede verse modificada por la edad y la cultura (7), sin embargo, las categorías incluidas se enfocan más en factores psicológicos y biológicos que en los sociales, y no tiene en cuenta otras variables relevantes, como la presencia de comorbilidades o de discapacidad (35).

Por su parte, Knauper, *et al.*, propusieron un modelo que hace referencia a la existencia de un flujo cognitivo entre los individuos que permite llegar a la autopercepción de la salud (22); estos autores señalaron que en dicho flujo los factores psicológicos tenían un mayor peso que los biológicos o sociales, e incluyeron un gran número de factores determinantes que interactuaban en distintos momentos, los cuales aún no se han validado empíricamente por la complejidad de su medición.

El modelo propuesto por Fylkesnes, *et al.*, parece más completo, ya que integra factores biológicos, psicológicos y sociales (23). Sin embargo, la gran cantidad de variables incorporadas ha dificultado su comprensión y validación. Este modelo, además, no incorpora elementos de importancia como la discapacidad, la percepción de la participación en las decisiones del hogar o el tener pareja. Aun cuando el modelo fue validado empíricamente, no todos los elementos incorporados mostraron asociaciones significativas con la autopercepción de la salud, y solo el malestar físico y la incapacidad para desempeñar un empleo disminuyeron significativamente la autopercepción positiva de la salud. En este sentido, en el presente estudio el objetivo fue proponer un modelo simple, pero más integral, incorporando factores biológicos, psicológicos y sociales que reflejaran múltiples dimensiones de la salud y considerara vías indirectas de relación entre la presencia de comorbilidades, la depresión y la discapacidad, y entre estas dos y la autopercepción positiva de la salud, así como factores exógenos a la depresión.

Una de las principales limitaciones del estudio fue el uso de información transversal y el hecho de no poder establecer relaciones temporales entre los factores especificados. Aunque tales limitaciones podrían superarse parcialmente con datos longitudinales, más que procurar que la relación temporal garantizara la precedencia de las causas con respecto a los resultados, se buscó que dichas causas se midieran en los periodos etiológicamente relevantes, los cuales no pueden definirse claramente. Esto debido a que tanto la autopercepción de la salud como sus factores determinantes, especialmente la salud mental, cambian continua y dinámicamente en el tiempo y, por ello, las asociaciones podrían ser variables. Por ejemplo, podría esperarse que la relación entre la presencia de comorbilidades y la salud mental variara según el momento de la historia natural de la enfermedad, pero, además, esta relación, como la mayoría de las especificadas en el modelo, sería

dinámica y bidireccional, ya que los efectos de la interacción con modificadores del efecto (en este caso, el tratamiento) sobre una de tales variables, podrían, a su vez, tener impacto en la otra en otro momento. Así pues, la naturaleza bidireccional de estas relaciones (20,21) es un problema de gran relevancia, que, aunque no necesariamente se soluciona del todo en estudios longitudinales, sí se atenúa.

Otra limitación tiene que ver con la medición de la variable. En este estudio se utilizó una aproximación simple mediante la pregunta: “¿Cómo considera que es su estado actual de salud?”, la cual se ha utilizado frecuentemente en diversos estudios por su facilidad (41). Sin embargo, en algunos estudios se ha propuesto añadir a esta pregunta lo siguiente: “en comparación con los compañeros de su edad “ o “en comparación con su salud hace 10 años” (42), con el fin de recabar información más completa. Otros investigadores sugieren que sería mejor medir las percepciones de salud actuales y futuras (19). Se ha sugerido, también, la evaluación de la relación entre la autopercepción de la salud y el capital social (43), o el uso de un enfoque de múltiples niveles (44).

En cualquier caso, la autopercepción de la salud parece ser un indicador de bienestar extremadamente útil (45), el cual puede evaluarse mediante una sola pregunta y expresar, además de la situación de salud general en el momento, la disposición a hacer esfuerzos que permitan mantener un estado de salud deseable (16), es decir, la esperanza de vida ajustada de acuerdo con la salud (46). Además, se trata de una medición comparable incluso entre países (47,48) o grupos étnicos (49), aunque debe tomarse con reservas en población con padecimientos específicos, como la enfermedad de Alzheimer (50), y cuando se contemplan otras variables, como la fragilidad o el estatus cognitivo (51), las cuales han demostrado ser relevantes en adultos mayores.

El modelo planteado es una propuesta simple e integradora que estimula la evaluación de los elementos que lo componen y permite una mejor aproximación a su medición. Su mayor aporte es su sencillez para abordar el estado de salud de los adultos mayores desde múltiples dimensiones, con el fin de orientar intervenciones efectivas que fomenten una autopercepción positiva de la salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Sadana R.** Comparative analyses of more than 50 household surveys on health status. Geneva: WHO; 2000.
- Idler EL, Benyamini Y.** Community studies reporting association between self-rated health and mortality. *Res Aging.* 1999;21: 392-401. <http://dx.doi.org/10.1177/0164027599213002>
- Idler EL, Benyamini Y.** Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav.* 1997;38:21-37.
- Phillips LJ, Hammock RL, Blanton JM.** Predictors of self-rated health status among Texas residents. *Prev Chronic Dis.* 2005;2:A12.
- Suija K, Kalda R, Maaros HI.** Patients with depressive disorder, their co-morbidity, visiting rate and disability in relation to self-evaluation of physical and mental health: A cross-sectional study in family practice. *BMC Fam Pract.* 2009;10:38. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-10-38>
- Mossey JM, Shapiro E.** Self-rated health: A predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health.* 1982;72: 800-8.
- Jylhä M.** What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med.* 2009;69:307-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.05.013>
- Birch S, Eyles J, Newbold KB.** Proxies for healthcare need among populations: Validation of alternatives--a study in Quebec. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50:564-9.
- DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P.** Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:267-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x>
- Friedsam H, Martin HW.** A comparison of self and physicians' health ratings in an older population. *J Health Hum Behav.* 1963;179-83.
- Maddox GL, Douglass EB.** Self-assessment of health: A longitudinal study of elderly subjects. *J Health Soc Behav.* 1973;4:87-93.
- LaRue A, Bank L, Jarvik U, Hetland M.** Health in old age: How do physicians' ratings and self-ratings compare? *J Gerontol.* 1979;34:687-91. <http://dx.doi.org/10.1093/geronj/34.5.687>
- Linn BS, Linn MW.** Objective and self-assessed health in the old and very old. *Soc Sci Med Med Psychol Med Sociol.* 1980;14:311-5.
- Linn MW, Hunter KI, Linn BS.** Self-assessed health, impairment and disability in Anglo, Black and Cuban elderly. *Med Care.* 1980;18:282-8.
- Pattussi MP, Peres KG, Boing AF, Peres MA, Da Costa JS.** Self-rated oral health and associated factors in Brazilian elders. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38:348-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0528.2010.00542.x>
- Moreno X, Huerta M, Albala C.** Global self-rated health and mortality in older people. *Gac Sanit.* 2014;28:246-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2013.07.006>
- Rennemark M, Hagberg B.** What makes old people perceive symptoms of illness? The impact of psychological and social factors. *Aging Ment Health.* 1999;3:79-87. <http://dx.doi.org/10.1080/13607869956460>
- Evans ME.** Physical illness and depression. En: Copeland JR, Abou-Saleh MT, Blazer DG, editores. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry.* Second edition. Chichester, UK.: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. p. 417-22. <http://dx.doi.org/10.1002/0470846410.ch75a>
- Ratner PA, Johnson JL, Jeffery B.** Examining emotional, physical, social, and spiritual health as determinants of self-rated health status. *Am J Health Promot.* 1998;12:275-82. <http://dx.doi.org/10.4278/0890-1171-12.4.275>
- Paskulin L, Vianna L, Molzahn A.** Factors associated with quality of life of Brazilian older adults. *Int Nurs Rev.* 2009;56:109-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1466-7657.2008.00671.x>
- Reynolds SL, Silverstein M.** Observing the onset of disability in older adults. *Soc Sci Med.* 2003;57:1875-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536\(03\)00053-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536(03)00053-4)
- Knäuper B, Turner PA.** Measuring health: Improving the validity of health assessments. *Qual Life Res.* 2003;12:81-9.
- Fylkesnes K, Førde OH.** Determinants and dimensions involved in self-evaluation of health. *Soc Sci Med.* 1992;35: 271-9.
- Luppa M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al.** Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life – Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2012;136:212-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.033>
- Gallegos-Carrillo K, García-Peña C, Durán-Muñoz C, Reyes H, Durán-Arenas L.** Autopercepción del estado de salud: una aproximación a los ancianos en México. *Rev Saúde Pública.* 2006;40:792-801. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000600008>
- Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Franco-Núñez A, Villalpando S, Cuevas-Nasu L, Gutiérrez JP, et al.** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Pública Mex.* 2013;55:S332-40.
- Huang CQ, Dong BR, Lu ZC, Yue JR, Liu QX.** Chronic diseases and risk for depression in old age: A meta-analysis of published literature. *Ageing Res Rev.* 2010;9:131-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2009.05.005>
- Fernández-Niño JA, Manrique-Espinoza BS, Bojórquez-Chapela I, Salinas-Rodríguez A.** Income inequality, socioeconomic deprivation and depressive symptoms among older adults in México. *PLoS One.* 2014;9:e108127. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108127>
- Diederichs C, Berger K, Bartels DB.** The measurement of multiple chronic diseases — A systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A-Biol.* 2011;66:301-11. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glq208>
- Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H.** A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10:142-51. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1337>
- Katz S, Branch LG, Branson MH, Papsidero JA, Beck JC, Greer DS.** Active life expectancy. *New Engl J Med.* 1983;309:1218-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19831173092005>

32. **Herrero J, Gracia E.** Una medida breve de la sintomatología depresiva. *Salud Mental.* 2007;30:40-6.
33. **Salinas-Rodríguez A, Manrique-Espinoza B, Acosta-Castillo GI, Franco-Núñez A, Rosas-Carrasco Ó, Gutiérrez-Robledo LM, et al.** Validación de un punto de corte para la versión breve de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos mayores mexicanos. *Salud Pública Mex.* 2014;56:279-85.
34. **Damian J, Pastor-Barruso R, Valderrama-Gama E.** Factors associated with self-rated health in older people living in institutions. *BMC Geriatr.* 2008;8:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-8-5>
35. **Wilcox VL, Kasl SV, Idler EL.** Self-rated health and physical disability in elderly survivors of a major medical event. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1996;51:S96-104.
36. **Han B.** Depressive symptoms and self-rated health in community-dwelling older adults: A longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1549-56. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50411.x>
37. **Kondo N, Sembajwe G, Kawachi I, van Dam RM, Subramanian SV, Yamagata Z.** Income inequality, mortality, and self rated health: Meta-analysis of multilevel studies. *BMJ.* 2009;339:b4471. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4471>
38. **Gunasekara FI, Carter K, Blakely T.** Change in income and change in self-rated health: Systematic review of studies using repeated measures to control for confounding bias. *Soc Sci Med.* 2011;72:193-201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.10.029>.
39. **Deeg DJ, Kriegsman DM.** Concepts of self-rated health: Specifying the gender difference in mortality risk. *Gerontologist.* 2003;43:376-86. <http://dx.doi.org/10.1093/geront/43.3.376>
40. **Shi L, Starfield B.** Primary care, income inequality, and self-rated health in the United States: A mixed-level analysis. *Int J Health Serv.* 2000;30:541-55. <http://dx.doi.org/10.2190/N4M8-303M-72UA-P1K1>
41. **Goldstein MS, Siegel JM, Boyer R.** Predicting changes in perceived health status. *Am J Public Health.* 1984;74:611-4.
42. **Brook RH, Ware JE, Davies-Avery A, Stewart AL, Donald CA, Rogers WH, et al.** Overview of adult health status measures fielded in Rand's Health Insurance Study. *Med Care.* 1979;17:i-131.
43. **Nieminen T, Martelin T, Koskinen S, Aro H, Alanen E, Hyypä MT.** Social capital as a determinant of self-rated health and psychological well-being. *Int J Public Health.* 2010;55:531-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00038-010-0138-3>
44. **Kim D, Kawachi I.** A multilevel analysis of key forms of community- and individual-level social capital as predictors of self-rated health in the United States. *J Urban Health.* 2006;83:813-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s11524-006-9082-1>
45. **Fayers PM, Sprangers MA.** Understanding self-rated health. *Lancet.* 2002;359:187-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07466-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07466-4)
46. **Mohan R, Beydoun HA, Beydoun MA, Barnes-Eley M, Davis J, Lance R, et al.** Self-rated health as a tool for estimating health-adjusted life expectancy among patients newly diagnosed with localized prostate cancer: A preliminary study. *Qual Life Res.* 2011;20:713-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-010-9805-3>
47. **Lee Y, Shinkai S.** A comparison of correlates of self-rated health and functional disability of older persons in the Far East: Japan and Korea. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003;37:63-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-4943\(03\)00021-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-4943(03)00021-9)
48. **Verropoulou G.** Key elements composing self-rated health in older adults: A comparative study of 11 European countries. *Eur J Ageing.* 2009;6:213-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s10433-009-0125-9>
49. **Bombak AE, Bruce SG.** Self-rated health and ethnicity: Focus on indigenous populations. *J Circumpolar Health.* 2012;71:18538. <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18538>
50. **Nielsen AB, Siersma V, Waldemar G, Waldorff FB.** Poor self-rated health did not increase risk of permanent nursing placement or mortality in people with mild Alzheimer's disease. *BMC Geriatr.* 2016;16:1-8. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0262-x>
51. **Pinto JM, Fontaine AM, Neri AL.** The influence of physical and mental health on life satisfaction is mediated by self-rated health: A study with Brazilian elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;65:104-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.03.009>

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Afecta el tratamiento con corticoides en los periodos prenatal y posnatal el neurodesarrollo del recién nacido prematuro?

Marita Lardón, José Uberos, Eduardo Narbona

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Introducción. Los glucocorticoides, ampliamente utilizados en el periodo perinatal, pueden asociarse con efectos adversos en el neurodesarrollo.

Objetivo. Analizar los resultados del tratamiento con corticoides en el periodo prenatal y en el posnatal en el neurodesarrollo de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio prospectivo de cohortes en los recién nacidos de muy bajo peso hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel entre el 2008 y el 2013. Se comparó el neurodesarrollo entre aquellos que no recibieron tratamiento prenatal con corticoides y quienes recibieron el esquema completo (dos dosis de 12 mg de betametasona) o el incompleto (una dosis). También, se compararon los resultados en el neurodesarrollo de los recién nacidos que no recibieron tratamiento posnatal y aquellos que sí (dexametasona sistémica a partir de la primera semana de vida). Se evaluó la función motora, la neurosensorial y la cognitiva, así como los trastornos de conducta durante los dos primeros años de vida.

Resultados. Se analizaron 225 recién nacidos de muy bajo peso; 83,6 % de las madres había recibido tratamiento prenatal con corticoides (esquema incompleto: 24 %; esquema completo: 59,6 %). Durante el periodo posnatal solamente el 13,3 % había recibido dexametasona sistémica. El seguimiento neurológico se llevó a cabo en 194 neonatos. En el análisis de regresión logística no se detectó que el tratamiento prenatal no el posnatal se asociara con más trastornos neurológicos, ni hubo diferencias significativas entre quienes recibieron el esquema completo y los que recibieron el incompleto durante el periodo prenatal.

Conclusión. Los resultados de este estudio no pudieron demostrar que el tratamiento perinatal con corticoides se asociara con peores resultados en el neurodesarrollo en recién nacidos de muy bajo peso.

Palabras clave: corticosteroides; dexametasona; betametasona; terapéutica; nacimiento prematuro; trastornos del neurodesarrollo.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3394>

Does corticosteroid treatment during the pre and postnatal periods affect the neurodevelopmental outcome of premature newborns?

Introduction: Glucocorticoids, widely used in the perinatal period, may be associated with adverse neurodevelopmental effects.

Objectives: To analyze neurodevelopmental outcomes in a cohort of very low birth weight newborns treated with antenatal and/or postnatal corticosteroids.

Materials and methods: This was a prospective cohort study in which we included all very low birth weight babies admitted to the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital between 2008 and 2013. We compared the neurodevelopment among very low birth-weight newborns who did not receive prenatal corticosteroid therapy and those who received a complete course (two doses of 12 mg betamethasone) and an incomplete course (one dose), and between those who did not receive postnatal corticosteroid therapy and those who received it (systemic dexamethasone after the first week of life). Motor, neurosensory and cognitive functions, as well as behavior disorders during the first two years of age were evaluated.

Results: A total of 225 very low birth weight newborns were analyzed; 83.6% received prenatal corticosteroid therapy (24% incomplete treatment schedule and 59.6% complete schedule). Only 13.3% received systemic dexamethasone during the postnatal period. Neurological monitoring was performed

Contribución de los autores:

Marita Lardón: diseño de la investigación, recolección de datos y escritura del manuscrito

Jose Uberos: diseño de la investigación, análisis de datos y revisión crítica del contenido del manuscrito

Eduardo Narbona: recolección de datos, interpretación de los resultados y revisión crítica del contenido del manuscrito

in 194 infants. Logistic regression analysis did not detect an association between prenatal and postnatal corticosteroid therapy and more neurological disorders, and no significant differences were found among those who received complete and incomplete courses of prenatal corticosteroid therapy.

Conclusion: These results did not demonstrate an association between perinatal corticosteroid therapy and worse neurodevelopmental outcomes in very low birth weight newborns.

Key words: Adrenal cortex hormones; dexamethasone; betamethasone; therapeutics; premature birth; neurodevelopmental disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3394>

Dado su poderoso efecto antiinflamatorio, el tratamiento posnatal con corticoides se utilizó ampliamente en la década de los 90 para facilitar la 'extubación' y reducir la incidencia de displasia broncopulmonar. Sin embargo, su uso se ha asociado en diversos estudios con efectos adversos a corto y largo plazo, como hipertensión arterial sistémica, hiperglucemia, retraso en el crecimiento, perforación intestinal, hemorragia digestiva, cardiomiopatía hipertrófica, infección y alteraciones en el neurodesarrollo (1-3). Por ello, en el 2002, la *Canadian Paediatric Society* y la *American Academy of Pediatrics* recomendaron evitar el uso rutinario de corticoides para la prevención y el tratamiento de la displasia pulmonar (4-8).

Se ha estudiado por separado el efecto de los corticoides en la primera semana de vida y después. Actualmente, el tratamiento precoz (≤ 7 días de vida) con dexametasona e hidrocortisona no se recomienda para la prevención de la displasia broncopulmonar, ya que los beneficios de este tratamiento no superan los efectos adversos a corto y largo plazo (9-11). Por otra parte, el uso tardío de la dexametasona (> 7 días) se reserva solamente para aquellos casos en los que no es posible la suspensión de la asistencia respiratoria mecánica, ocasiones en las que se utiliza siempre la menor dosis durante el menor tiempo posible (12).

Desde que en 1972 se introdujo el uso de corticoides en el periodo prenatal, este se ha asociado con una reducción del riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, mortalidad, hemorragia intraventricular, conducto arterial persistente, enterocolitis necrosante y, probablemente, retinopatía del prematuro (13). Con base en la evidencia acumulada, desde 1994 los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos recomiendan la administración de

corticoides en el periodo prenatal para todas las pacientes con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. A pesar de ello, algunos autores opinan que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de una o dos dosis de betametasona o dexametasona, o de un esquema único o múltiple. Además, tampoco existe certeza sobre el intervalo óptimo entre las dosis y se desconocen los efectos adversos que el tratamiento pueda tener a largo plazo en el neonato (14).

El objetivo del presente estudio fue analizar el resultado del tratamiento con corticoides en el neurodesarrollo durante los dos primeros años de edad corregida en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso tratados con dichos medicamentos durante el periodo prenatal o el posnatal.

Materiales y métodos

Pacientes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los recién nacidos prematuros con un peso en el momento del nacimiento de menos de 1.500 g, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Clínico San Cecilio de Granada (de tercer nivel), entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013. Los criterios de exclusión fueron: malformación mayor detectable en el feto o el recién nacido, síndrome genético o alteraciones metabólicas.

Definiciones y variables

Factores perinatales. Se registraron las siguientes variables: edad de la madre, peso al nacer, edad de gestación, categoría de "pequeño para la edad de gestación", establecida según los parámetros del Estudio Transversal Español de Crecimiento (15), número de días de respiración mecánica invasiva, número de días de administración de oxígeno y de presión positiva continua, corioamionitis, uso de surfactante, sepsis precoz o tardía, displasia broncopulmonar (establecida según los criterios diagnósticos descritos por Jobe, *et al.*, en el 2001 y validados por la definición de consenso

Correspondencia:

Marita Lardón, Calle Gilbert Clos Portal 2, nº 3, 2º I, C.P: 18500, Guádix, Granada, España
Teléfono: (34) 685 849 748
arrayamar@hotmail.com

Recibido: 14/06/16; aceptado: 18/10/16

de los *National Institutes of Health* (16), grado de retinopatía del prematuro, presencia de conducto arterial persistente, grado de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrosante.

Corticoides en el periodo prenatal. El esquema utilizado en el hospital consiste en la administración por vía intramuscular de dos dosis de 12 mg de betametasona a la madre, separadas por un intervalo de 24 horas (esquema completo), o 48 a 72 horas antes del parto en mujeres embarazadas de 24 a 34 semanas en quienes se considere probable el parto en el plazo de una semana.

Corticoides en el periodo posnatal. Se usó dexametasona intravenosa en aquellos pacientes con displasia broncopulmonar establecida después de la primera semana de vida, pero más cerca de los 21 días de vida que de la semana, y en quienes no era posible suspender la respiración mecánica, en dosis de 0,075 mg/kg cada 12 horas durante tres días, la cual se redujo progresivamente (0,05 mg/kg cada 12 horas durante tres días; 0,025 mg/kg cada 12 horas durante dos días, y 0,01mg/kg cada 12 horas durante dos días) hasta completar 10 días de tratamiento (17). En ningún caso se administraron corticoides inhalados u otro tipo diferente a la dexametasona.

Seguimiento neurológico. Se llevó a cabo en la unidad de atención temprana, a cargo de un equipo compuesto por un neonatólogo, un neuropediatra, un psicólogo, un fisioterapeuta y un trabajador social. Los controles se hicieron a los 2, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad corregida. Se analizaron las siguientes variables: trastorno motor (trastorno neuromotor leve, diparesia, hemiparesia y tetraparesia); trastorno sensorial auditivo (sordera neurosensorial); trastorno sensorial visual (miopía, pérdida de visión o estrabismo); deficiencia múltiple (deficiencia intelectual profunda asociada a alteraciones motoras más o menos graves o a alteraciones sensoriales o del comportamiento); trastorno de la conducta (autismo o espectro autista) y retraso psicomotor o cognitivo (inmadurez o retraso en el desarrollo, leve, moderado o grave).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó la versión 15.0 del programa SPSS®. Tras realizar el análisis descriptivo de las variables del estudio, se utilizó la prueba t de Student para las variables cuantitativas y el test de ji al cuadrado para las cualitativas. Mediante el análisis de regresión logística multinomial se evaluó la asociación entre

las alteraciones en el neurodesarrollo y el uso de corticoides durante el periodo prenatal o el posnatal (variables independientes). Como variables de ajuste, se utilizaron las variables clínicas que, *a priori*, podían tener más repercusión en los resultados neurológicos del recién nacido (sepsis, conducto arterial persistente, edad de gestación y categoría de "pequeño para la edad de gestación"). Los resultados se expresaron mediante el *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95 %. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio. Se respetó la confidencialidad de los datos y se obtuvo el consentimiento de los padres o tutores legales de todos los pacientes incluidos.

Resultados

Características de los pacientes y tratamiento con corticoides

Durante el periodo de estudio, ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales 237 niños prematuros con peso menor o igual a 1.500 g en el momento del nacimiento. Solo hubo un caso de síndrome genético (secuencia de Potter) y no se detectó en este grupo de recién nacidos ninguna alteración metabólica ni malformación grave.

No se obtuvo el consentimiento informado de los padres de 11 de los pacientes, por lo cual el número final de sujetos estudiados, tras excluir al recién nacido con síndrome de Potter, fue de 225. Las madres de la mayoría de los pacientes (83,6 %; $n=188$) recibieron tratamiento con corticoides durante el periodo prenatal; en 24 % ($n=54$) de los casos, se administró un esquema incompleto (una dosis de betametasona), mientras que en 59,6 % ($n=134$) se administró el esquema completo (dos dosis). Por otra parte, solamente 13,3 % ($n=30$) de los pacientes recibió tratamiento con corticoides durante el periodo posnatal (dexametasona sistémica).

Resultados del tratamiento

En el cuadro 1 se presentan los tres grupos en que se dividió a los pacientes según si habían recibido el tratamiento durante el periodo prenatal o no, y si el esquema había sido completo o incompleto. Los grupos fueron similares en cuanto al peso al nacer y la edad de gestación, siendo algo más inmaduros y más pequeños aquellos que no recibieron el

Cuadro 1. Análisis descriptivo de variables en los grupos divididos según si recibieron el esquema completo de corticoides en el periodo prenatal o el incompleto

	Maduración pulmonar		
	Frecuencia - media (IC _{95%} - %)		
	No	Esquema incompleto	Esquema completo
n	37	54	134
Edad de la madre (años)	30,3 (27,7-33,0)	30,9 (29,2-32,5)	31,5 (30,5-32,4)
Peso del recién nacido (g)	1.105 (1.007-1.202)	1.133 (1.050-1.216)	1.139 (1.087-1.190)
Edad de gestación (semanas)	28,4 (27,2-29,7)	28,5 (27,8-29,2)	28,9 (28,5-29,3)
Pequeño para la edad de gestación	14 (37,8)	11 (20,3)	37 (27,6)
Corioamnionitis	6 (16,2)	8 (14,8)	18 (13,4)
Sepsis precoz	4 (10,8)	10 (18,5)	12 (8,9)
Sepsis tardía	13 (35,1)	19 (35,1)	45 (33,5)
Conducto arterial persistente	12 (32,4)	23 (42,5)	56 (41,7)
Surfactante	20 (54,0)	27 (50,0)	51 (38,0)
Administración de oxígeno (días)	23,8 (13,4-34,2)	30,5 (21,8-39,3)	32,6 (22,5-42,7)
Presión positiva continua (días)	4,8 (2,7-6,9)	6,9 (4,8-9,1)	5,4 (4,2-6,5)
Respiración mecánica invasiva (días)	7,4 (2,9-11,8)	5,4 (2,9-7,9)	7,5 (4,7-10,3)
Displasia broncopulmonar	12 (32,4)	23 (42,5)	56 (41,7)
Retinopatía del prematuro	10 (27,0)	14 (25,9)	34 (25,3)
Grado 1	4	5	16
Grado 2	3	0	2
Grado 3	3	9	16
Plus	4 (10,8)	5 (9,2)	9 (6,7)
Enterocolitis necrosante	10 (2,7)	7 (1,3)	23 (17,1)
Grado 1	5	7	13
Grado 2	4	0	5
Grado 3	1	0	5
Hemorragia intraventricular	9 (24,3)	12 (22,2)	29 (21,6)
Grado 1	5	6	19
Grado 2	3	4	6
Grado 3	1	1	2
Grado 4	0	1	2
Leucomalacia periventricular	8 (21,6)	10 (18,5)	24 (17,9)

En las variables de edad materna, peso del recién nacido, edad de gestación, días de administración de oxígeno, presión positiva continua y respiración mecánica invasiva, se indica el promedio y, entre paréntesis, el intervalo de confianza de 95 %. En el resto de variables se indican la frecuencia y, entre paréntesis, el porcentaje.

tratamiento en el periodo prenatal, aunque dicha diferencia no tuvo significación estadística (edad de gestación media: 28,4 semanas sin tratamiento en periodo prenatal Vs. 28,5 con esquema incompleto Vs. 28,9 con esquema completo). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en cuanto al número de días de administración de oxígeno y con presión positiva continua o respiración mecánica invasiva.

Desde el punto de vista de las infecciones, los pacientes expuestos al tratamiento en el periodo prenatal tuvieron una incidencia de corioamnionitis y de sepsis precoz o tardía similar a la de los no expuestos (13,4 Vs. 16,2; 8,9 Vs. 10,8; 33,5 Vs. 35,1, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas). Tampoco, se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los casos de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrosante.

El seguimiento neurológico se llevó a cabo en el 86,2 % (n=194) de los pacientes, ya que 31 de ellos murieron (cuadro 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados neurológicos entre los distintos grupos analizados.

En el cuadro 3 se evidencia que, tras el análisis de regresión logística ajustado, en el cual se utilizaron como variables de ajuste la sepsis, el conducto arterial persistente, la edad de gestación y la categoría de “pequeño para la edad de gestación”, el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal no se asoció con un mayor número de trastornos neurológicos en quienes recibieron el tratamiento comparados con quienes no lo recibieron, independientemente de si el esquema era completo o incompleto. En el cuadro 4 se consignaron los resultados en el neurodesarrollo tras el tratamiento con corticosteroides en el periodo posnatal y, con el ajuste por las mismas variables clínicas

Cuadro 2. Resultados neurológicos según si los participantes recibieron esquema completo o incompleto de corticosteroides en el periodo prenatal

	Maduración pulmonar Frecuencia (%)		
	No	Esquema incompleto	Esquema completo
Trastorno motor	7 (18,9)	5 (9,2)	25 (18,6)
Leve	3	4	16
Diparesia	1	0	4
Hemiparesia	1	10	3
Tetraparesia	2		2
Trastorno sensorial visual	4 (10,8)	5 (9,2)	17 (12,6)
Trastorno sensorial auditivo	2 (5,4)	3 (5,5)	10 (7,4)
Retraso cognitivo	18 (48,6)	19 (35,1)	62 (46,2)
Leve	15	17	55
Moderado	3	2	6
Grave	0	0	1
Trastorno de conducta	2	1	6
Deficiencia múltiple	1	0	5

Cuadro 3. Resultados del análisis de regresión logística para los trastornos neurológicos registrados tras recibir tratamiento con corticoides en el periodo prenatal

	Maduración pulmonar (n: 188)	
	Esquema incompleto (n=54) OR (IC _{95%})	Esquema completo (n=134) OR (IC _{95%})
Trastorno motor	0,41 (0,15-1,10)	0,59 (0,25-1,38)
Trastorno visual	0,54 (0,10-2,84)	1,08 (0,28-4,17)
Trastorno auditivo	0,87 (0,12-6,11)	1,19 (0,22-6,26)
Retraso cognitivo	0,51 (0,15-1,74)	0,84 (0,28-2,46)
Trastorno de conducta	0,26 (0,02-3,29)	0,72 (0,13-4,01)
Deficiencia múltiple	-	1,60 (0,14-18,3)

que aparecen en el cuadro 2, no se evidenciaron diferencias significativas, salvo en el caso del trastorno sensorial auditivo (OR=0,15; p<0,05).

Discusión

Sin menospreciar el tamaño reducido de la muestra del estudio, los resultados obtenidos no evidenciaron una asociación entre los efectos adversos en el neurodesarrollo y el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal o en el posnatal a partir de la semana de vida.

En los resultados presentados en el cuadro 1, llama la atención que aquellos recién nacidos cuyas madres no recibieron tratamiento en el periodo prenatal precisaron un número similar de días de administración de oxígeno, de presión positiva continua y de asistencia respiratoria mecánica, y presentaron una morbilidad parecida

Cuadro 4. Resultados del análisis de regresión logística para los trastornos neurológicos registrados tras recibir tratamiento con corticoides en el periodo posnatal

	Tratamiento posnatal con corticoides (n=30) OR (IC _{95%})
Trastorno motor	0,70 (0,29-1,66)
Trastorno sensorial visual	0,44 (0,13-1,52)
Trastorno sensorial auditivo	0,15 (0,02-0,91) *
Retraso cognitivo	0,36 (0,09-1,38)
Trastorno de conducta	1,18 (0,10-13,6)
Deficiencia múltiple	0,30 (0,02-3,93)

* p<0,05

por condiciones como la displasia broncopulmonar, el conducto arterial persistente, la hemorragia intraventricular y la retinopatía del prematuro. Una posible explicación sería que, a partir del 2010 y durante los cinco años del estudio, se implantaron nuevas modalidades de asistencia respiratoria con volumen garantizado, y hubo algunas modificaciones en cuanto a la nutrición, el uso del surfactante y la cafeína. Por lo tanto, sería recomendable dividir a los pacientes en dos grupos en función del año de ingreso, para poder valorar mejor estos resultados. Con respecto a la enterocolitis necrosante, también llamó la atención su aumento (17,1 %) en los recién nacidos que recibieron tratamiento para la maduración pulmonar completa, lo cual podría responder al efecto de otras variables como la edad de gestación y el tipo de nutrición, por lo que sería interesante utilizarlas como variables de ajuste para poder sacar conclusiones.

En cuanto al tratamiento con corticoides después de la primera semana de vida, en los artículos de referencia se encontraron discrepancias sobre si la dexametasona produce o no alteraciones en el neurodesarrollo. En el estudio de Stark, *et al.*, al igual que en este, se observó que la incidencia de muerte o de alteraciones en el neurodesarrollo entre los 18 y los 22 meses de edad en una cohorte de recién nacidos con extremo bajo peso, tratados de forma precoz con dexametasona para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica, era similar a la del grupo placebo, aunque debe tenerse en cuenta que un porcentaje considerable de pacientes del grupo placebo fue tratado con corticoides en algún momento durante su hospitalización (18).

Por su parte, Cheong, *et al.*, no registraron cambios en la tasa de parálisis cerebral infantil ni en la discapacidad a los dos años de edad en recién nacidos con extremo bajo peso al nacer, a pesar de

las mejoras en la respiración mecánica asistida y de la disminución significativa en el uso de corticoides en el periodo posnatal, entre 1991 y 2005 (7). En un ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo se evidenció que el tratamiento con dexametasona de los 15 a los 25 días de vida durante 42 días disminuía el riesgo de displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso y no incrementaba el riesgo combinado de muerte o alteración mayor en el neurodesarrollo (19). Por el contrario, Needelman, *et al.*, comprobaron que la dexametasona se asociaba con resultados adversos en el neurodesarrollo en recién nacidos con muy bajo peso, por lo cual concluyeron que debería emplearse únicamente en neonatos de alto riesgo y durante el menor tiempo posible (20).

Es lógico pensar que cuanto mayor sea la dosis de corticoides, más elevado es el riesgo de presentar un trastorno en el neurodesarrollo. Wilson-Costello, *et al.*, encontraron que cada incremento de 1 mg/kg por dosis de corticoides se asociaba con una reducción de dos puntos en el índice de desarrollo mental y con un aumento del riesgo de parálisis cerebral infantil en una cohorte de recién nacidos con muy bajo peso al nacer evaluados entre los 18 y los 22 meses de edad corregida (21). En otro estudio, Lim, *et al.*, no encontraron diferencias en cuanto a daños en el neurodesarrollo entre el grupo de recién nacidos de muy bajo peso tratados con dexametasona y el grupo de control, aunque en el subgrupo de pacientes tratados con dexametasona las dosis acumuladas de más de 5 mg/kg sí se relacionaron con peores resultados en el neurodesarrollo (22).

Sin embargo, a diferencia de lo que cabría esperar, en la revisión sistemática de Onland, *et al.*, las dosis altas acumuladas de dexametasona, administradas después de la primera semana de vida, disminuyeron el riesgo de displasia broncopulmonar, sin incrementar el riesgo de secuelas en el neurodesarrollo en prematuros con respiración mecánica asistida; incluso en aquellos casos en los que el tratamiento se inició entre los 7 y 14 días de vida, el riesgo de muerte o de parálisis cerebral infantil decreció en 6,2 % y el riesgo de un índice de desarrollo mental inferior a -2 desviaciones estándar decreció en 6,6 % por cada incremento en mg/kg de la dosis acumulada de dexametasona (23). En el metaanálisis de Onland, *et al.*, tras comparar las dosis altas de dexametasona (>2,7 mg/kg) con las bajas (\leq 2,7 mg/kg), se observó que la dosis de dexametasona no afectaba la tasa de muerte y de alteraciones en el neurodesarrollo,

aunque las dosis altas eran más efectivas que las bajas para reducir la aparición de displasia broncopulmonar (24).

Debe tenerse en cuenta que, en el presente estudio, las dosis de dexametasona fueron bajas (\leq 0,075 mg/kg), lo cual puede explicar los resultados obtenidos. Podemos concluir que la información actual es insuficiente para hacer recomendaciones sobre las dosis y el tipo de corticoide más indicado, aunque en el caso de este estudio tuvo interés para el análisis de los resultados (25,26).

Al igual que ocurre con los corticoides en el periodo posnatal, diversos autores han expresado la sospecha de que su administración durante el periodo prenatal también podría asociarse con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. Por el contrario, en la revisión sistemática de Sotiriasis, *et al.*, se concluyó que el esquema único de corticoides en el periodo prenatal en mujeres con alto riesgo de parto prematuro parece mejorar los resultados en el neurodesarrollo de los recién nacidos con menos de 34 semanas de gestación (27).

Por otro lado, Miyazaki, *et al.*, encontraron que el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal se asoció significativamente con una reducción en la mortalidad durante los tres primeros años de vida en los recién nacidos con muy bajo peso que presentaron corioamnionitis histológica, aunque no hallaron cambios en los resultados del neurodesarrollo en comparación con los no tratados (28). Eriksson, *et al.*, observaron que los prematuros de 24 a 34 semanas cuyas madres habían sido tratadas con corticoides en el periodo prenatal tenían menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, muerte neonatal tardía, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral infantil, sin que se registrara un aumento del riesgo de alteraciones neurosensoriales a largo plazo, aunque sí observaron un aumento en la tasa de epilepsia en varones (29). Wong, *et al.* (30), evidenciaron que los prematuros de menos de 29 semanas cuyas madres habían sido tratadas con un esquema completo de corticoides en el periodo prenatal presentaban tasas de supervivencia más elevadas y tasas más bajas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante, en comparación con los expuestos al esquema incompleto o con quienes no recibieron tratamiento. Estos autores no observaron diferencias significativas en los resultados en el neurodesarrollo en los niños de dos a tres años de edad.

En el estudio de Chawla, *et al.* (31), se observó que el esquema completo de corticoides en el periodo prenatal en una cohorte de recién nacidos con muy bajo peso se asoció con un incremento en la supervivencia sin consecuencias neurológicas de los 18 a los 22 meses de edad, es decir, aquella supervivencia sin parálisis cerebral infantil, ceguera, sordera o retraso cognitivo, en comparación con aquellos no expuestos o que habían recibido el esquema incompleto. En el presente estudio, no se pudieron demostrar diferencias en los resultados en el neurodesarrollo entre el esquema completo y el incompleto.

En otros estudios se ha comparado la betametasona con la dexametasona en el periodo prenatal. En el estudio de Lee, *et al.* (32), se compararon los resultados adversos en el desarrollo neurológico a la edad corregida de 18 a 22 meses en recién nacidos con muy bajo peso al nacer no expuestos a corticoides o expuestos a dexametasona o betametasona en el periodo prenatal. Se evidenció que aquellos expuestos a betametasona tenían mayores probabilidades de un neurodesarrollo normal y menor riesgo de pérdida de audición, en comparación con los no expuestos a corticoides o aquellos que recibieron dexametasona. En la revisión de Cochrane de 2013 (33), se evidenció que la dexametasona en el periodo prenatal podía tener algunos beneficios en comparación con la betametasona, tales como menor probabilidad de hemorragia intraventricular y menor tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales; no obstante, aún no está claro si un corticoide (o esquema) tiene ventajas sobre otro.

La principal debilidad del presente estudio es que se trató de una muestra pequeña, especialmente la del grupo de recién nacidos que recibieron corticoides durante el periodo posnatal (solo 30), por lo cual se requiere mucha prudencia al interpretar los resultados.

Aunque los resultados de este estudio coinciden con lo reportado en otros, sería conveniente ampliar el periodo de seguimiento y el tamaño de la muestra, comparar diversos corticoides entre sí y estudiar otras vías de administración, como por inhalación, antes de adelantar conclusiones definitivas.

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio ya mencionadas, se puede concluir que el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal y en el posnatal a partir de la semana de vida, no se asoció con peores resultados en el neurodesarrollo de la cohorte estudiada de recién nacidos de muy bajo peso.

Agradecimientos

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses.

Financiación

En esta investigación no se contó con fuente de financiación externa.

Referencias

1. **Barrington KJ.** The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: A systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001;1:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-1-1>
2. **Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al.** Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;83:F177-81. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.83.3.F177>
3. **Murphy BP, Indur TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, et al.** Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics.* 2001;107:217-21.
4. **American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee.** Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002;109:330-8.
5. **Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A.** Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics.* 2006;118:e1328-35.
6. **Yoder BA, Harrison M, Clark RH.** Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;124:673-9.
7. **Cheong JL, Anderson P, Roberts G, Duff J, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group.** Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely 15 year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F32-6. <http://dx.doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301355>.
8. **Tapia JL, Kattan J.** Corticoides postnatal y displasia broncopulmonar: beneficios versus riesgos. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74:70-80. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000100010>
9. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5: CD001146. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub4>
10. **Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.** Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1: CD001146. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub3>

11. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Neonatology*. 2010;98:111-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000279992>
12. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001145. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001145.pub3>
13. **Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2>
14. **Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K.** Antenatal steroids: Can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:77-82. <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000047>
15. **Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al.** Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: Weight and height values in newborns of 26-42weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544-51.
16. **Jobe AH, Bancalari E.** Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
17. **Young TE, Mangum B.** Neofax: Manual de drogas neonatológicas. 18 edición. Madrid: Panamericana; 2006.
18. **Stark AR, Carlo WA, Vohr BR, Papile CA, Saha S, Baver CR.** Death or neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months corrected age in a randomized trial of early dexamethasone to prevent death or chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;164:34-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.027>
19. **O'Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, Goldstein DJ.** Follow-up of a randomized placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: Neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics*. 2007;120:594-602.
20. **Needelman H, Evans M, Roberts H, Sweney M, Bodensteiner JB.** Effects of postnatal dexamethasone exposure on the developmental outcome of premature infants. *J Child Neurol*. 2008;23:421-4. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807309232>
21. **Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Lupton AR, Stoll BJ.** Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months adjusted age: Effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:e430-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1928>
22. **Lim G, Lee BS, Choi YS, Park HW, Chung ML, Choi HJ, et al.** Delayed dexamethasone therapy and neurodevelopmental outcomes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:261-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.11.006>
23. **Onland W, Offringa M, DeJaegere AP, van Kaam AH.** Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2009;123:367-77. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0016>
24. **Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam AH.** Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2008;122:92-101. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2258>
25. **Gupta S, Prasanth K, Chen CM, Yeh TF.** Postnatal corticosteroids for prevention and treatment of chronic lung disease in the preterm newborn. *Int J Pediatr*. 2012;2012:315642. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/315642>
26. **Jarreau PH, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al.** The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Current situation and recommendations. *Arch Pediatr*. 2010;17:1480-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2010.07.013>
27. **Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G.** Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1385-96. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748>
28. **Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A.** Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:1239-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3762-6>
29. **Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H.** Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:933-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00016340903111542>
30. **Wong D, Abdel-Latif M, Kent A, NICUS Network.** Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: A regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F12-20. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304705>
31. **Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M.** Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:1542-7. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.791273>
32. **Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics*. 2008;121:289-96. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1103>
33. **Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA.** Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD006764. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub3>

ARTÍCULO ORIGINAL

Confiabilidad y dimensión del cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) para la detección de síntomas de depresión en estudiantes de ciencias de la salud en Cartagena, 2014

Carlos Arturo Cassiani-Miranda^{1,2}, María Camila Vargas-Hernández³, Eduard Pérez-Aníbal³, Mariana Isabel Herazo-Bustos³, Mauricio Hernández-Carrillo¹

¹ Grupo de Investigación en Salud Pública, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

² Fundación Universitaria San Martín, Cali, Colombia

³ Semillero de Investigación, Grupo de Investigación en Salud Pública, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Introducción. La detección de los síntomas de depresión en estudiantes universitarios mediante instrumentos válidos es necesaria. El cuestionario de salud del paciente (*Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9) es confiable y ha sido validado para dicha detección en el contexto universitario, pero se desconoce su desempeño psicométrico en Colombia.

Objetivo. Estimar la confiabilidad y la dimensión del PHQ-9 como instrumento de detección de los síntomas de depresión en estudiantes del área de ciencias de la salud de una universidad de Cartagena, Colombia.

Materiales y métodos. Se estudió la estructura factorial y la confiabilidad del PHQ-9 en una muestra de 550 estudiantes para una prevalencia esperada de síntomas depresivos con importancia clínica de 25 %, un nivel de confianza de 95 %, y de error de 3 %. Se utilizó la versión en español del PHQ-9 con autorización de los autores. Se hizo un análisis factorial confirmatorio, y se estimó la consistencia interna con el coeficiente alfa de Cronbach y el omega de McDonald.

Resultados. Se analizaron 541 encuestas. La edad media del grupo fue de 20,18 años (desviación estándar, DE=2,59), 354 (63,77 %) eran mujeres y 196 (36,23 %), hombres. La prevalencia de los síntomas de depresión de importancia clínica fue de 27,3 %. El análisis factorial confirmatorio evidenció un modelo de dos factores, los cuales explicaron el 42,80 % de la varianza total. La proporción de la varianza explicada por los factores estuvo entre 0,243 (ítem 5) y 0,587 (ítem 2). El coeficiente alfa de Cronbach fue de 0,830 y, el omega de McDonald, de 0,89.

Conclusiones. El PHQ-9 resultó ser una herramienta válida y confiable para la detección de síntomas de depresión en estudiantes de ciencias de la salud de una universidad de Cartagena.

Palabras clave: depresión; estudiantes; encuestas y cuestionarios; cribado; análisis factorial; validez de las pruebas; reproducibilidad de resultados; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3221>

Reliability and dimensionality of PHQ-9 in screening depression symptoms among health science students in Cartagena, 2014

Introduction: Depression among university students must be screened with valid instruments. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) is reliable and valid for screening depression in a university context; however, its psychometric performance in Colombia is unknown.

Objective: To estimate the reliability and dimensionality of PHQ-9 as a screening instrument for depressive symptoms among health sciences students of a university in Cartagena, Colombia.

Materials and methods: We analyzed the factorial structure and reliability of the PHQ-9 in a sample of 550 students for expected prevalence of clinically-meaningful depressive symptoms (CMDS) of 25% with a confidence level of 95% and an error level of 3%. We used the free Spanish version of PHQ-9 for Colombia, authorized by its creators. A confirmatory factorial analysis, and an estimate of internal consistency using Cronbach's alfa and McDonald's omega were obtained.

Results: We analyzed 541 surveys. The average age of the group was 20.18 (SD=2.59) years old, 354 (63.77%) participants were women and 196 (36.23%) men. CMDS prevalence was 27.3%. The

Contribución de los autores:

Carlos Arturo Cassiani-Miranda, María Camila Vargas-Hernández, Eduard Pérez-Aníbal, Mariana Isabel Herazo-Bustos: diseño del proyecto de investigación; obtención, análisis e interpretación de los datos

Mauricio Hernández-Carrillo: procesamiento estadístico de los datos

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

confirmatory factorial analysis exhibited a two-factor model, which explained the total variance of 42.80%. The proportion of variance explained by the factors was 0.243 (item 5) and 0.587 (item 2). Cronbach's alpha was 0.830 and McDonald's omega, 0.89.

Conclusions: PHQ-9 was a valid and reliable tool for screening depressive symptoms among health sciences students in a university in Cartagena, Colombia.

Key words: Depression; students; surveys and questionnaires; screening; factor analysis; statistical, validity of tests; reproducibility of results; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3221>

La depresión es un grave problema de salud pública debido a su impacto social y económico (1). A nivel mundial, la prevalencia del trastorno depresivo grave a lo largo de la vida y en el último año en la población general se sitúa entre 1,5 y 19,0 % y entre 0,8 y 5,8 %, respectivamente (2,3). Sin embargo, en los estudiantes universitarios alrededor del mundo, estas cifras son sustancialmente mayores, con prevalencias que oscilan entre 10 y 85 %, con una media de 30,6 % (4). En Colombia, la prevalencia de síntomas de depresión en estudiantes universitarios también es mayor que en la población general, con un rango entre 25 y 52,3 % (5,6).

Los síntomas de depresión se asocian con un deterioro significativo en el desempeño cognoscitivo, lo cual perjudica el rendimiento académico y representa un factor de estrés adicional para la mayoría de estudiantes (7). A pesar de la significativa carga global de los trastornos depresivos, cerca del 50 % de los pacientes con este problema no se detectan en situaciones no clínicas (8). En este contexto, la salud mental de los estudiantes universitarios tiene serias implicaciones para la salud pública (9), y se ha comprobado la importancia de detectar tempranamente la depresión entre ellos, pues, cuando este tipo de trastorno aparece durante esta etapa de la vida, tiende a hacerse crónico (10). En este sentido, el uso de cuestionarios cortos de detección puede mejorar el reconocimiento de la depresión en situaciones no clínicas (11).

Existen diversos instrumentos o escalas para la detección de los síntomas de depresión en la población general (12-14); sin embargo, la mayoría son en inglés o en otros idiomas diferentes del español, lo cual exige validarlos para ajustar las diferencias idiomáticas y culturales que pueden alterar el proceso de medición implícito en la escala original (15).

Correspondencia:

Mauricio Hernández-Carrillo, Carrera 79B N° 9-18, apartamento C303, Cali, Colombia
Teléfono: (300) 273 3699
mauriciohc@gmail.com

Recibido: 09/02/16; aceptado: 14/01/17

Durante los últimos 20 años en Colombia, se han validado pocos cuestionarios para la detección de los síntomas de depresión. Se siguen empleando aquellos diseñados hace más de tres décadas, los cuales no reflejan los criterios diagnósticos más recientes del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM).

Una alternativa para llenar ese vacío es el cuestionario PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*), una versión de nueve ítems del cuestionario de salud del paciente derivado de la *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, PRIME-MD, como herramienta de detección de los síntomas de depresión en la atención primaria basada en los criterios diagnósticos del DSM-IV. Este cuestionario ha demostrado tener adecuadas sensibilidad y especificidad (16,17), y es sustancialmente más corto que la mayoría de los cuestionarios usados para la detección de los síntomas de depresión (18,19). El PHQ-9 se ha traducido a varios idiomas y hay estudios que respaldan su confiabilidad y validez (20,21).

La validación de la versión en castellano del PHQ-9, realizada en Chile en centros de atención primaria, ha demostrado adecuadas consistencia interna (alfa de Cronbach=0,835), sensibilidad (88 %) y especificidad (92 %), comparado con la escala de Hamilton-D, aplicada por los psiquiatras, así como una adecuada validez concurrente y predictiva con respecto a los criterios de la CIE-10 para la depresión (20).

En la población colombiana se ha utilizado la sección de nueve ítems para la detección de síntomas depresivos del PHQ en su versión castellana (22, 23), pero, aunque Londoño, *et al.*, evaluaron la validez aparente del instrumento (22), no informaron sobre su consistencia interna o su estructura factorial. Por otro lado, la versión para Colombia del PHQ-9 (disponible en <http://www.phqscreeners.com/>) (24), también se ha aplicado en el país, pero sin haberla adaptado y sin haber analizado su consistencia interna o su estructura factorial.

En el proceso de validación de constructos psicológicos, es fundamental establecer la confiabilidad y la validez de las escalas (25,26). La validez es la capacidad del instrumento para medir el constructo (26). Una de las formas de evaluar la validez del constructo de una escala es la verificación de su dimensión, es decir, si el instrumento recopila los factores (o dimensiones) que teóricamente hacen parte de la escala (27,28).

En varios estudios en los cuales se han hecho análisis factoriales exploratorios y confirmatorios, se ha encontrado que el PHQ-9 tiene una estructura unidimensional (29,30), lo cual coincide con la teoría unidimensional del constructo "depresión". Sin embargo, en otros análisis factoriales exploratorios (31,32) y confirmatorios (33), se ha evidenciado un modelo de dos factores para el PHQ-9, uno de ellos correspondiente a los ítems somáticos (alteraciones del sueño, cambios en el apetito y fatiga) y, el otro, a los ítems no somáticos o afectivos (humor deprimido, sentimientos de desesperanza y pensamientos suicidas). Estos datos indican que la dimensión de la escala puede verse influenciada por las diferencias en las poblaciones o por el modelo del constructo "depresión" empleado como referencia (34).

En general, en los estudios de validación del PHQ-9 en estudiantes universitarios, se han registrado valores satisfactorios de consistencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach que oscila entre 0,80 y 0,90 (35,36). Por otra parte, la mayoría de los estudios de validación del PHQ-9 han estimado la confiabilidad de la escala con el alfa de Cronbach, a pesar de que los expertos en psicometría recomiendan utilizar, además, estimaciones más precisas de la confiabilidad, como el omega de McDonald (37).

En el país no hay informes sobre la confiabilidad del PHQ-9 estimada con el coeficiente omega de McDonald, ni se conoce la estructura factorial y la consistencia interna del cuestionario. En este contexto, es conducente el uso de coeficientes que indiquen el desempeño psicométrico del PHQ-9 en estudiantes de ciencias de la salud, tales como su dimensión y confiabilidad (alfa de Cronbach, omega de McDonald), y su validez (37). Un apropiado desempeño psicométrico del PHQ-9 permitirá su uso en la detección rápida de posibles episodios depresivos graves en el contexto universitario (4).

En consecuencia, el objetivo de este trabajo fue adaptar el PHQ-9 y analizar su consistencia interna (confiabilidad) y su estructura factorial (dimensión)

como instrumento de detección de síntomas de depresión en la población estudiantil colombiana.

Materiales y métodos

Diseño

Se hizo un estudio observacional en el cual se determinó la validez del constructo mediante la estimación de la consistencia interna y el análisis factorial confirmatorio de una adaptación del cuestionario PHQ-9 a partir de la versión traducida para Colombia por Kroenke, *et al.*

Participantes

La muestra se calculó para una población finita de 1.745 sujetos, correspondiente al total de estudiantes activos en el primer periodo académico del 2014 en los programas de Medicina, Enfermería, Odontología y Química Farmacéutica de una universidad de Cartagena. Para una prevalencia esperada de 25 % de síntomas de depresión de importancia clínica (38), con nivel de confianza de 95% y de error de 3 % (39,40), el tamaño muestral fue de 550 sujetos.

Se empleó un muestreo aleatorio estratificado por programa académico, semestre y sexo, en el cual cada estrato se componía de un número de estudiantes proporcional a su tamaño. Este número de participantes fue suficiente para el análisis factorial y la valoración de la consistencia interna, para lo cual se requieren, al menos, diez participantes por cada ítem de la escala (15).

Instrumento

El cuestionario PHQ-9 es un módulo de la PRIME-MD sobre la depresión con nueve ítems ajustados a los criterios del DSM-IV para la depresión grave (16,24). Puede emplearse de manera algorítmica para el diagnóstico probable de un trastorno depresivo grave, o como una medida continua de puntajes que van de 0 a 27, con puntos de corte de 5, 10, 15 y 20, los cuales establecen los niveles de síntomas de depresión como leves, moderados, moderadamente graves o graves (16).

Según Kroenke, *et al.*, el PHQ-9 tiene una sensibilidad y una especificidad de 88 %, una consistencia interna según el alfa de Cronbach de 0,86 a 0,89, un puntaje de prueba-reprueba de 0,84, una concordancia de 84 % entre el cuestionario respondido por los propios participantes y el realizado por el evaluador, y un área bajo la curva de 0,95 (16), lo cual se considera como un desempeño psicométrico apropiado.

En un análisis de más de 38 estudios con más de 32.000 pacientes de atención primaria en su conjunto, Williams, *et al.*, concluyeron que el PHQ-9 era igual o superior a otros instrumentos de medición de la depresión (13). Asimismo, se han hecho validaciones con base en el consenso de expertos y la determinación de la confiabilidad del PHQ-9 en Perú (41) y en Chile (20). Aunque se han desarrollado varias escalas para evaluar los síntomas de la depresión, el grupo de trabajo para trastornos depresivos del DSM-5 ha considerado el módulo de depresión de nueve ítems del PHQ como la medición de preferencia para cuantificar la gravedad de la depresión (18); además, los síntomas nucleares del episodio depresivo en el DSM-5 son básicamente los mismos que en el DSM-IV.

En este estudio, se utilizó la versión del PHQ-9 adaptada por sus creadores en español para Colombia, la cual es de libre acceso y está disponible en: http://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10016261/f/201412/PHQ9_Spanish%20for%20Colombia.pdf.

Procedimiento

El estudio contó con dos fases. En la primera, se verificó la validez aparente del cuestionario mediante la opinión de diez expertos en el área de investigación y diagnóstico clínico, quienes indicaban si los ítems representaban, o eran relevantes en la medición de los criterios para el diagnóstico de un episodio de depresión según el DSM-IV. Cada experto identificaba las palabras que hicieran incomprensible el ítem o indujeran a error a quienes contestaran el cuestionario, o planteaba correcciones gramaticales en las preguntas. A continuación, se hicieron los ajustes idiomáticos de todos los ítems con base en las observaciones relevantes de los expertos y las conclusiones del grupo de discusión a cargo del equipo investigador. Este procedimiento permitió obtener una versión del PHQ-9 para Colombia ajustada a las características de la población de estudio (42).

En la segunda fase en el aula de clases, después de diligenciar el consentimiento informado, los participantes suministraron información demográfica básica sin dar sus nombres; después diligenciaron el PHQ-9 en presencia de asistentes de investigación entrenados para este propósito, quienes dieron las instrucciones para diligenciarlo correctamente y estuvieron atentos a aclarar dudas teniendo cuidado de no sugerir respuestas.

Análisis estadístico

La confiabilidad de la consistencia interna del cuestionario se estimó mediante el coeficiente alfa de Cronbach (43) y el omega de McDonald (44). El alfa de Cronbach es la medida de consistencia interna más popular en los estudios de validación en publicaciones biomédicas (15,45). Sin embargo, el alfa de Cronbach puede subestimar la consistencia interna cuando no se cumple el principio de equivalencia tau, es decir, cuando los incisos muestran coeficientes muy disímiles en la matriz de una solución factorial, caso en el que el omega de McDonald es una mejor medida de la consistencia interna. La recomendación actual es emplear ambos coeficientes (15,45). Además, se estimó la correlación de Pearson en cada ítem y la puntuación total corregida del PHQ-9, es decir, sin incluir el ítem evaluado. Para el cálculo del omega, se utilizó el programa estadístico R, versión 3.2.1. Se calcularon la media, la desviación estándar (DE), el coeficiente de correlación de Pearson y el alfa de Cronbach con la omisión del ítem.

Para evaluar la dimensión de la escala, se hizo un análisis factorial confirmatorio (46). Se utilizaron las pruebas de esfericidad de Bartlett (47) y la de adecuación de la muestra de Kaiser-Meyer-Olkin (48), con el fin de confirmar que la matriz de correlaciones no fuera una matriz de identidad y que se podía continuar con el proceso de estimación de los factores latentes en la escala.

Para obtener la matriz factorial, se utilizó el método de factorización por ejes principales, método que se recomienda cuando los puntajes de la escala se distribuyen de manera no paramétrica (prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$) (49). Se usó el método de rotación oblicua de Promax de los factores del PHQ-9 con gran correlación entre ellos (46,49).

Para la estimación de la varianza compartida, se calcularon las comunalidades, los valores propios, la correlación (r) entre los factores observados y el porcentaje de varianza total explicada de los factores relevantes. Por último, se estimó el coeficiente alfa tradicional (43) de los factores detectados y el alfa ajustado para el número de ítems, lo cual permitió una mejor comparación de los coeficientes (27). El análisis multivariado se hizo con el paquete estadístico SPSS, versión 15.

Consideraciones éticas

La participación en esta investigación representó un riesgo mínimo para los estudiantes según

la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de Colombia, dado que no se realizaron intervenciones farmacológicas o psicosociales.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y se obtuvieron los permisos académicos respectivos para abordar a los estudiantes. Asimismo, se respetaron los derechos de autor del instrumento, pues el PHQ-9 se puede usar sin restricción en investigaciones y en la práctica clínica, e incluso, existe una versión libre para Colombia autorizada por sus creadores.

Resultados

Características sociodemográficas de la población

De los 550 estudiantes, participaron finalmente 541, pues nueve encuestas se descartaron debido a errores en su diligenciamiento. La edad promedio del grupo fue de 20,18 (DE=2,59) años. En lo concerniente al sexo, 345 (63,77 %) eran mujeres y 196 (36,23%) eran hombres.

Dimensiones

La prueba de Kaiser-Meyer-Olkin arrojó un resultado de 0,889 (media=0,24–1,04, y desviación típica: 0,527 – 0,960). Los ítems 1 y 2 del PHQ-9 explicaron el 42,80 % de la varianza total. Las comunalidades registraron valores entre 0,243 (ítem 5) y 0,587 (ítem

2). Con respecto a la matriz de estructura factorial y la rotación Promax, se obtuvieron dos factores. Los ítems 1, 2, 6, y 9 conformaron el factor 1 y, los ítems 3, 4, 5, 7 y 8, el factor 2. Se obtuvo un alfa de Cronbach de 0,830 (cuadro 1).

Confiabilidad

Se obtuvieron valores elevados de consistencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,830, en tanto que el omega de McDonald fue de 0,89. Además, se presentan la media, la desviación estándar, la correlación de Pearson corregida y el alfa de Cronbach con la omisión del ítem (cuadro 2).

Discusión

En la presente investigación se observó que el PHQ-9 presentaba una gran consistencia interna y una estructura bidimensional, con lo cual se confirmó su confiabilidad y validez para la detección de los síntomas de depresión en estudiantes de ciencias de la salud de una universidad de Cartagena.

Dimensión

La matriz de la estructura factorial en este estudio evidenció dos factores, lo cual se constató mediante un análisis factorial confirmatorio, ya que el instrumento no es nuevo y se debía verificar si se mantenía la misma estructura reportada en estudios previos con una muestra distinta (33,34,44). La estimación

Cuadro 1. Análisis factorial confirmatorio del cuestionario PHQ-9 en estudiantes de ciencias de la salud de una universidad de Cartagena, 2014

Punto	Comunalidad	Factor	
		1	2
1. Poco interés o placer en hacer las cosas	0,310	0,544	0,460
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanzas	0,587	0,760	0,593
3. Problemas para dormir o mantenerse en el sueño o dormir demasiado	0,564	0,426	0,742
4. Sentirse cansado/a o con poca energía	0,529	0,558	0,722
5. Sentir poco apetito o comer en exceso	0,243	0,404	0,483
6. Sentirse mal acerca de sí mismo o tener un sentimiento de fracaso o de abandono propio o de la familia	0,525	0,724	0,513
7. Dificultad para concentrarse en diferentes actividades tales como leer el periódico o ver televisión	0,382	0,610	0,490
8. Moverse o hablar tan despacio que otras personas lo han notado o bien, por el contrario, estar tan inquieto/a o intranquilo/a que se mueve mucho más de lo normal	0,390	0,619	0,487
9. Pensamientos acerca de que sería mejor estar muerto/a o deseos de lastimarse de alguna forma	0,321	0,548	0,273
KMO	0,889		
Valor propio	3,372		0,481
Varianza (%)	37,464		5,344

KMO: prueba de Kaiser-Meyer-Olkin
Los valores en negrilla indican la pertenencia del ítem al factor.

Cuadro 2. Media, desviación estándar (DE), correlación de Pearson y alfa de Cronbach con la omisión del ítem para el cuestionario PHQ-9

Ítem	Media	DE	R	A
1. Poco interés o placer en hacer las cosas	0,78	0,83	0,63	0,87
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanzas	0,79	0,76	0,76	0,86
3. Problemas para dormir o mantenerse el sueño o dormir demasiado	1,03	0,96	0,66	0,87
4. Sentirse cansado/a o con poca energía	1,06	0,89	0,72	0,87
5. Sentir poco apetito o comer en exceso	1,04	0,94	0,59	0,88
6. Sentirse mal acerca de sí mismo o tener un sentimiento de fracaso	0,72	0,81	0,71	0,86
7. Dificultad para concentrarse en diferentes actividades tales como leer el periódico o ver televisión	0,80	0,80	0,66	0,87
8. Moverse o hablar tan despacio que otras personas lo han notado	0,60	0,71	0,66	0,87
9. Pensamientos acerca de que sería mejor estar muerto/a	0,24	0,53	0,50	0,88
Escala del PHQ	7,07	4,76	1,00	0,88

R: correlación de Pearson corregida del inciso con la puntuación total

A: alfa de Cronbach para la escala con la omisión del inciso

del grado de correlación entre los ítems se hizo mediante la prueba de adecuación de la muestra de Kaiser-Meyer-Olkin (0,889), así como la distribución no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$) de las puntuaciones de los ítems.

Los valores de las comunalidades fluctuaron entre 0,243 y 0,587, y expresaron la proporción de la variable que podía explicarse con el modelo factorial obtenido (7,49). Con estos cálculos se pretendía estimar más detalladamente la varianza total y la compartida por todos los ítems, para así evaluar el comportamiento de los ítems entre sí y el peso que cada uno aportaba por sí mismo a la matriz de correlaciones (49).

Los análisis factoriales confirmatorios del PHQ-9 han registrado modelos con uno (28) y dos factores (32-34), sin que exista consenso con respecto a uno u otro. Sin embargo, en los trabajos de Elhai, *et al.* (34), Krause, *et al.* (33), y Richardson, *et al.* (32), se evidenció que los modelos factoriales que consideraban el trastorno depresivo grave como un constructo conformado por dos factores (somático y no somático) presentaban un mayor ajuste estadístico que los de un solo factor. Además, en estos estudios también se observó que los síntomas de trastorno depresivo grave detectados mediante el PHQ-9 se representaban mejor con un modelo que incluyera los factores somáticos y no somáticos que el simple modelo unidimensional. No obstante, la presencia de uno o dos factores se explicaría por el tipo de población, ya que los estudios llevados a cabo en contextos clínicos diferentes, por ejemplo, en pacientes con enfermedades somáticas (31), se adaptaron mejor a una estructura factorial bidimensional, pues, al parecer, la población estaba

mejor representada por diferentes ítems somáticos y no somáticos, así que la forma de entender la depresión debía ajustarse al contexto clínico en el cual se hacía la evaluación.

La validez de la estructura teórica propuesta por Spitzer, *et al.*, la cual suministra un algoritmo para el diagnóstico del trastorno depresivo grave, así como un punto de corte en la escala total para detectarlo, difiere del análisis factorial del presente estudio, cuyo resultado fue una estructura bidimensional, lo cual implicaría que era razonable evaluar los puntos de corte para cada factor por separado, procedimiento imposible en esta investigación, ya que no se validaron los criterios con respecto a un estándar de referencia.

Aunque el PHQ-9 se ha considerado como una herramienta unidimensional, los resultados del presente estudio son coherentes con la teoría, las investigaciones y la práctica clínica sobre la depresión considerada como un constructo de múltiples dimensiones en la población universitaria. Esto no significa, sin embargo, que el modelo propuesto por Spitzer, *et al.*, no sea válido, ya que se usa ampliamente y se ha validado en muchos estudios como herramienta de detección de los síntomas de la depresión.

Con base en los resultados presentados, se puede considerar un proceso de dos pasos en la aplicación del PHQ-9. El primer paso sería la interpretación de la escala completa y, el segundo, una puntuación independiente para los factores somáticos y los no somáticos, enfoque que permitiría prestar la debida atención a los diferentes grupos de síntomas que caracterizan la depresión. La posibilidad de recomendar dicho enfoque requeriría hacer un estudio

que compare la detección de los síntomas de depresión con las escalas de un factor y de dos frente a un estándar de referencia.

Confiabilidad

La consistencia interna es una medida directa de la confiabilidad e indirecta de la validez de un constructo, dado que es una estimación de la correlación que existe entre los ítems (15). En el presente estudio, la consistencia interna del PHQ-9 estuvo dentro del rango deseado (alfa de Cronbach de 0,83), en congruencia con lo informado en estudios precedentes en el ámbito universitario (0,83, 0,85) (35,36) y en la población general, en los cuales el valor del alfa de Cronbach osciló entre 0,79 a 0,89 (20,50-52). La consistencia interna es aceptable si el alfa de Cronbach o el omega de McDonald se encuentran entre 0,70 y 0,79; bajo condiciones más exigentes se prefieren valores entre 0,80 y 0,90 (15).

Actualmente, las publicaciones especializadas recomiendan hacer una segunda medición de la consistencia interna mediante el omega de McDonald para garantizar la confiabilidad de la medición (44). Los estudios de validación del PHQ-9 disponibles en población universitaria (35,36) no informan sobre el valor del omega de McDonald y era necesario calcularlo, puesto que en ciencias sociales y de la salud las puntuaciones pocas veces muestran una distribución normal y, en consecuencia, el alfa de Cronbach tiende a subestimar la consistencia interna porque las puntuaciones presentan distribuciones sesgadas, particularmente si el patrón de respuesta es ordinal (45). En este análisis, el elevado valor del omega de McDonald (0,89) demostró una excelente consistencia interna. Con base en los valores de los coeficientes omega y alfa obtenidos en esta investigación, puede afirmarse que el PHQ-9 tuvo muy buena consistencia interna para la población de estudio.

Esta investigación es la primera en mostrar la dimensión y la estructura interna del PHQ-9 en la población colombiana. Además, se empleó por primera vez el coeficiente omega para el análisis de su consistencia, el cual arroja una mejor estimación de la confiabilidad cuando no se cumple el principio de tau equivalencia (35,37,45).

Una de las principales limitaciones de este estudio consistió en que no se evaluó el comportamiento psicométrico del PHQ-9 frente a un estándar de referencia, es decir, la entrevista psiquiátrica estructurada, y que solo se evaluó en una población

específica. En futuros estudios debería considerarse el análisis de la validez del criterio con respecto a uno de referencia, y hallar los puntos de corte para ambos factores.

Los hallazgos del presente estudio pueden ser útiles para investigadores y profesionales de atención primaria interesados en la detección temprana de trastornos depresivos. Además, confirman la necesidad de revisar permanentemente el desempeño psicométrico de los instrumentos de medición en salud, dadas las importantes variaciones que se pueden observar en el patrón de respuesta a los cuestionarios entre diferentes poblaciones (53).

Es útil contar con instrumentos de medición en salud válidos y confiables que garanticen, al menos, la validez interna de los hallazgos (54) y, en este sentido, se puede concluir que el PHQ-9 fue una herramienta válida, confiable y fácil de usar para la detección de los síntomas de depresión en estudiantes de ciencias de la salud de una universidad de Cartagena.

Agradecimientos

Al Semillero de Investigación en Psiquiatría y Salud Mental (Psycomed) de la Universidad de Cartagena, por el apoyo en la recolección de la información. A los estudiantes de los programas de Medicina, Enfermería, Odontología y Química Farmacéutica de dicha universidad que participaron en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses en este manuscrito. Este informe hace parte del trabajo de grado para optar al título de psiquiatra del primer autor, Carlos Arturo Cassiani-Miranda.

Financiación

El estudio se financió con recursos propios de los investigadores.

Referencias

1. **Thota AB, Sipe TA, Byard GJ, Zometa CS, HahnRA, McKnight-Eily LR, et al.** Collaborative care to improve the management of depressive disorders: A community guide systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2012;42:525-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2012.01.019>
2. **Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al.** Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;29:90. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>

3. **Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al.** The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol.* 2014;43:476-93. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu038>
4. **Ibrahim AK, Kelly SJ, Adams CE.** A systematic review of studies of depression prevalence in university students. *J Psychiatr Res.* 2013;47:391-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.015>
5. **Amézquita-Medina ME, González-Pérez RE, Zuluaga-Mejía D.** Prevalencia de la depresión, ansiedad y comportamiento suicida en la población estudiantil de pregrado de la Universidad de Caldas, año 2000. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2003;32:341-56.
6. **Falla G, Marcela P, Sanabria-Ferrand PA.** Prevalencia de la sintomatología depresiva en una población estudiantil de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá - Colombia. *Rev Fac Med.* 2006;54:76-87.
7. **Fergusson DM, Woodward LJ.** Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:225-31. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.59.3.225>
8. **Lepine J, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A.** Depression in the community: The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:19-29.
9. **Vinas-Poch F, Villar E, Caparros B, Juan J, Cornella M, Pérez I.** Feelings of hopelessness in a Spanish university population - Descriptive analysis and its relationship to adapting to university, depressive symptomatology and suicidal ideation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:326-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-004-0756-2>
10. **Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE.** Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:593-602. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
11. **Thombs BD, Ziegelstein RC.** Depression screening in primary care: Why the Canadian task force on preventive health care did the right thing. *Can J Psychiatry.* 2013;58:692-6.
12. **Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al.** Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord.* 2004;78:131-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00237-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00237-9)
13. **Williams JW, Pignone M, Ramírez G, Pérez-Stellato C.** Identifying depression in primary care: A literature synthesis of case-finding instruments. *Gen Hosp Psychiatry.* 2002;24:225-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343\(02\)00195-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343(02)00195-0)
14. **Maurer DM.** Screening for depression. *Am Fam Physician.* 2012;85:139-44.
15. **Campo-Arias A, Oviedo HC.** Propiedades psicométricas de una escala: la consistencia interna. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2008;10:831-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642008000500015>
16. **Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB.** The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Gen Intern Med.* 2001;16:606-13. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
17. **Williams N.** PHQ-9. *Occup Med (Lond).* 2014;64:139-40. <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqt154>
18. **Kocalevent RD, Hinze A, Brähler E.** Standardization of the depression screener Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35:551-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.04.006>
19. **Sung SC, Low CC, Fung DS.** Screening for major and minor depression in a multiethnic sample of Asian primary care patients: A comparison of the nine-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report (QIDS-SR16). *Asia Pac Psychiatry.* 2013;5:249-58. <http://dx.doi.org/10.1111/appy.12101>
20. **Baader T, Molina J, Venezian S, Rojas C, Farías R, Fierro-Freixenet C, et al.** Validación y utilidad de la encuesta PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en el diagnóstico de depresión en pacientes usuarios de atención primaria en Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2012;9:10-22. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272012000100002>
21. **Londoño A, Romero P, Casas G.** The association between armed conflict, violence and mental health: A cross sectional study comparing two populations in Cundinamarca department, Colombia. *Confl Health.* 2012;6:2-6. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1505-6-12>
22. **Castro-Camacho L, Escobar JM, Sáenz-Moncaleano C, Delgado-Barrera L, Aparicio-Turbay S, Molano JC, et al.** Salud mental en el hospital general: resultados del Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ) en cuatro servicios de atención. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2012;41:61-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60069-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60069-X)
23. **Arango-Lasprilla JC, Plaza SL, Drew A, Romero JL, Pizarro JA, Francis A, et al.** Family needs and psychosocial functioning of caregivers of individuals with spinal cord injury from Colombia, South America. *Neuro Rehabilitation.* 2010;27:83-93. <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-2010-0583>
24. **Wittkamp KA, Naeije L, Schene AH, Huyser J, van Weert HC.** Diagnostic accuracy of the mood module of the Patient Health Questionnaire: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:388-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.06.004>
25. **Devon HA, Block ME, Moyle-Wright P, Ernst DM, Hayden SJ, Lazzara DJ, et al.** A psychometric toolbox for testing validity and reliability. *J Nurs Sch.* 2007;39:155-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1547-5069.2007.00161.x>
26. **Sánchez R, Echeverry J.** Validación de escalas de medición en salud. *Rev Salud Pública.* 2004;6:302-18. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642004000300006>
27. **Campo-Arias A, Herazo E, Oviedo H.** Análisis de factores: fundamentos para la evaluación de instrumentos de medición en salud mental. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2012;41:657-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60036-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60036-6)
28. **Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J.** Confirmatory factor analysis. Its role on the validation of health related questionnaires. *Med Clin (Barc).* 2004;122(Suppl.1):21-7.
29. **Dum M, Pickren J, Carter-Sobell L, Sobell MB.** Comparing the BDI-II and the PHQ-9 with outpatient substance abusers. *Addict Behav.* 2008;33:381-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.09.017>

30. **Baas K, Cramer A, Koeter M, van De Lisdonk E, van Weert H, et al.** Measurement invariance with respect to ethnicity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *J Affect Disord.* 2011;129:229-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.026>
31. **Krause J, Reed K, McArdlee JJ.** Factor structure and predictive validity of somatic and nonsomatic symptoms from the Patient Health Questionnaire-9: A longitudinal study after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:1218-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.04.015>
32. **Richardson EJ, Richards JS.** Factor structure of the PHQ-9 screen for depression across time since injury among persons with spinal cord injury. *Rehabil Psychol.* 2008;53:243-9.
33. **Krause JS, Bombardier C, Carter R.** Assessment of depressive symptoms during inpatient rehabilitation for spinal cord injury: Is there an underlying somatic factor when using the PHQ? *Rehabil Psychol.* 2008;53:513-20. <http://dx.doi.org/10.1037/a0013354>
34. **Elhai JD, Contractor AA, Tamburrino M, Fine TH, Prescott MR, Shirley E, et al.** The factor structure of major depression symptoms: A test of four competing models using the Patient Health Questionnaire-9. *Psychiatry Res.* 2012;199:169-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.018>
35. **Yoon S, Lee Y, Han C, Pae CU, Yoon HK, Patkar A, et al.** Usefulness of the patient health questionnaire-9 for Korean medical students. *Acad Psychiatry.* 2014;38:661-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s40596-014-0140-9>
36. **Adewuya AO, Ola BA, Afolabi O.** Validity of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as a screening tool for depression amongst Nigerian university students. *J Affect Disord.* 2006;93:89-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.021>
37. **Zinbarg RE.** Coefficients alpha, beta, omega, and the glb: Comments on Sijtsma. *Psychometrika.* 2009;74:145-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s11336-008-9102-z>
38. **Posada-Villa JA, Trevisi-Fuentes C.** Prevalencia, severidad y necesidades no satisfechas del tratamiento de los trastornos de ansiedad, relacionados con sustancias, del estado de ánimo y del control de impulsos en adultos según el Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. *Medunab.* 2004;7:65-72.
39. **Sánchez-Pedraza R, Gómez-Restrepo C.** Conceptos básicos sobre validación de escalas. *Rev Col Psiquiatr.* 1998;27:121-30.
40. **Aguiar-Barojas S.** Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco.* 2005;11:333-8.
41. **Calderón M, Gálvez-Buccollini JA, Cueva G, Ordóñez C, Bromley C, Fiestas F.** Validación de la versión peruana del PHQ-9 para el diagnóstico de depresión. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2012;29:578-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1726-46342012000400027>
42. **Cassiani-Miranda CA, Pérez-Anibal E, Vargas-Hernández MC, Herazo-Bustos MI, Villarreal-Villanueva MP, Tuirán-Tuirán J, et al.** Desempeño psicométrico de la escala PHQ-9 para el tamizaje de sintomatología depresiva en estudiantes universitarios de Cartagena, año 2014. Tesis. Cartagena: Universidad de Cartagena; 2015.
43. **Cronbach LJ.** Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16:297-334. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02310555>
44. **McDonald RP.** Theoretical foundations of principal factor analysis, canonical factor analysis, and alpha factor analysis. *Br J Math Stat Psychol.* 1970;23:1-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8317.1970.tb00432.x>
45. **Zinbarg R, Revelle W, Yovel I, Li W.** Cronbach's alpha, Revelle's beta, and McDonald's omega hierarchical: Their relations with each other and two alternative conceptualizations of reliability. *Psychometrika.* 2005;70:123-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s11336-003-0974-7>
46. **Kang H.** A guide on the use of factor analysis in the assessment of construct validity. *J Korean Acad Nurs.* 2013;43:587-94. <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2013.43.5.587>
47. **Bartlett MS.** Test of significance in factor analysis. *Br J Math Stat Psychol.* 1950;3:77. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8317.1950.tb00285.x>
48. **Kaiser HF.** An index of factorial simplicity. *Psychometrika.* 1974;34:31-6. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02291575>
49. **Kahn JH.** Factor analysis in counseling psychology research, training, and practice: Principles, advances, and applications. *Couns Psychol.* 2006;34:684-718. <http://dx.doi.org/10.1177/0011000006286347>
50. **Yu X, Tam WW, Wong PT, Lam T, Stewart SM.** The Patient Health Questionnaire-9 for measuring depressive symptoms among the general population in Hong Kong. *Compr Psychiatry.* 2012;53:95-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.11.002>
51. **Chen S, Fang Y, Chiu H, Fan H, Jin T, Conwell Y.** Validation of the nine-item Patient Health Questionnaire to screen for major depression in a Chinese primary care population. *Asia Pac Psychiatry.* 2013;5:61-8. <http://dx.doi.org/10.1111/appy.12063>
52. **Wang W, Bian Q, Zhao Y, Li X, Wang W, Du J, et al.** Reliability and validity of the Chinese version of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36:539-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.05.021>
53. **Keszei AP, Novak M, Streiner DL.** Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res.* 2010;68:319-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.006>
54. **Terwee CB, Bot S, De Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al.** Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60:34-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso

Luis Alberto Gómez^{1,2}, Gladis Montoya¹, Hernán Mauricio Rivera^{1,3}, Juan Carlos Hernández¹

¹ Grupo de Fisiología Molecular, Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El virus del Zika (ZIKV) es un flavivirus con envoltura, transmitido a los seres humanos principalmente por el vector *Aedes aegypti*. La infección por ZIKV se ha asociado con un gran neurotropismo y con efectos neuropáticos, como el síndrome de Guillain-Barré en el adulto y la microcefalia fetal y posnatal, así como con un síndrome de infección congénita similar al producido por el virus de la rubéola (RV).

Objetivo. Comparar las estructuras moleculares de la proteína de envoltura E del virus del Zika (E-ZIKV) y de la E1 del virus de la rubéola (E1-RV), y plantear posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso asociadas con el ZIKV.

Materiales y métodos. La secuencia de aminoácidos de la proteína E-ZIKV (PDB: 5iZ7) se alineó con la de la glucoproteína E1 del virus de la rubéola (PDB: 4ADG). Los elementos de la estructura secundaria se determinaron usando los programas Vector NTI Advance[®], DSSP y POSA, así como herramientas de gestión de datos (AlignX[®]). Uno de los criterios principales de comparación y alineación fue la asignación de residuos estructuralmente equivalentes, con más de 70 % de identidad.

Resultados. La organización estructural de la proteína E-ZIKV (PDB: 5iZ7) fue similar a la de E1-RV (PDB: 4ADG) (70 a 80 % de identidad), y se observó una correspondencia con la estructura definida para las glucoproteínas de fusión de membrana de clase II de los virus con envoltura. E-ZIKV y E1-RV exhibieron elementos estructurales de fusión muy conservados en la región distal del dominio II, asociados con la unión a los receptores celulares de entrada del virus de la rubéola (glucoproteína de mielina del oligodendrocito, *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*, MOG), y con los receptores celulares Axl del ZIKV y de otros flavivirus.

Conclusión. La comparación de las proteínas E-ZIKV y E1-RV es un paso necesario hacia la definición de otros factores moleculares determinantes del neurotropismo y la patogenia del ZIKV, el cual puede contribuir a generar estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas inducidas por el ZIKV.

Palabras clave: virus Zika; virus de la rubéola; estructura molecular; microcefalia; glucoproteína de la mielina del oligodendrocito.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3807>

E-ZIKV and E1-RV proteins molecular structure and their potential implications in neurotropism and nervous system disorders

Introduction: Zika virus (ZIKV) is an enveloped flavivirus transmitted to humans mainly by *Aedes aegypti*. ZIKV infection has been associated with high neurotropism and neuropathic effects such as the Guillain-Barré syndrome in adults, and fetal and postnatal microcephaly and the congenital Zika virus syndrome similar to that produced by rubella virus (VR).

Objective: To compare Zika virus membrane protein E (E-ZIKV) and rubella virus membrane protein E1 (E1-RV), and to propose possible implications for neurotropism and nervous system disorders associated with ZIKV infections.

Contribución de los autores:

Luis Alberto Gómez: concepción y formulación de la hipótesis, planteamiento del objetivo y la pregunta de investigación, obtención de las estructuras moleculares, interpretación y discusión de los resultados

Gladis Montoya: obtención de las estructuras moleculares

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

Materials and methods: The amino acid sequence of E-ZIKV protein (PDB: 5iZ7) was aligned to that of rubella virus glycoprotein E1 (PDB: 4ADG). The secondary structure elements were determined using the programs Vector NTI Advance®, DSSP, and POSA, and integrated data management tools (AlignX®). One of the main comparison and alignment criteria was the allocation of structurally equivalent residues with more than 70% identity.

Results: E-ZIKV structural organization (PDB: 5iZ7) was similar to that of E1-RV (PDB: 4ADG) (70%-80% identity), and it was consistent with relevant structural features of viral membrane class II fusion glycoproteins. E-ZIKV and E1-RV exhibited highly conserved fusion structural elements at the distal region of domain II, which has been associated with the RV myelin oligodendrocyte glycoprotein and Axl cell receptors in ZIKV and other flaviviruses.

Conclusion: The comparison of E-ZIKV and E1-RV proteins constitutes an essential step towards the definition of ZIKV neurotropism and pathogenesis molecular determinants, and for the adoption of diagnosis, prevention and treatment strategies against neurological complications induced by ZIKV infection.

Key words: Zika virus; rubella virus; molecular structure; microcephaly; oligodendrocyte-myelin glycoprotein.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3807>

Una de las principales amenazas a la salud pública que emergieron en el 2016 en las Américas fue el brote de la infección por el virus del Zika (ZIKV), flavivirus de la familia Flaviviridae, transmitido a los seres humanos principalmente por el vector *Aedes aegypti* (1).

El reconocimiento de la asociación del ZIKV con una infección congénita grave, caracterizada por muertes fetales, microcefalia fetal y neonatal, calcificaciones, atrofia, dilatación ventricular, hipoplasia de estructuras cerebrales, lesiones retinianas y anomalías músculo-esqueléticas, así como con el síndrome de Guillain-Barré en el adulto (2-4), refuerza los indicios clínicos del neurotropismo del ZIKV y la relación directa de la infección con anomalías del sistema nervioso central en fetos y neonatos, y con el síndrome de Guillain-Barré en adultos (2-5).

La infección por el ZIKV en el sistema nervioso central del feto en desarrollo (2) sugiere un efecto neuropático directo asociado con la inducción de la muerte neuronal de células indiferenciadas progenitoras con capacidad de autorrenovación (5-8). Asimismo, la comprobación serológica de la infección por el ZIKV en pacientes con el síndrome de Guillain-Barré y los estudios de conducción nerviosa sugieren la presencia de una neuropatía

axonal aguda (4,8,9). Aunque la detección del virus o su confirmación virológica se logra en menos del 50 % de los pacientes afectados por el síndrome (10), el hallazgo de anticuerpos IgG anti-glucolípidos, especialmente los dirigidos a gangliósidos, así como los datos epidemiológicos, clínicos y experimentales, también sugieren un neurotropismo y una neurotoxicidad viral directa del ZIKV en el sistema nervioso periférico (4,6,10); sin embargo, aún se desconocen los mecanismos celulares y moleculares del neurotropismo y la patogenia del virus, y de las alteraciones del sistema nervioso, incluidos la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré.

Al igual que otros flavivirus, como el virus del dengue (DENV-1-4), el virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus del Nilo occidental (WNV) y el virus de la encefalitis japonesa (JEV), entre otros (1,11), el ZIKV es un virus con envoltura cuyo genoma es un ARN de cadena sencilla de orientación positiva, con un tamaño de aproximadamente 11.000 (11 kb) nucleótidos (11). La transcripción genera un polipéptido que se procesa en tres proteínas estructurales (de la cápside: C; de membrana: M, y de membrana envolvente: E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (12). En general, los virus con envoltura se unen y entran a sus células huéspedes mediante la fusión con la membrana celular (13), utilizando un mecanismo de endocitosis y transporte por endosomas que depende en parte de la exposición a un pH bajo (13,14) y se efectúa a través de las proteínas virales de fusión de membranas, las cuales son las principales implicadas en la unión al receptor, en la fusión y en la entrada a las células del huésped (13,14).

Correspondencia:

Luis Alberto Gómez, Grupo de Fisiología Molecular, Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 220 7700, extensiones 1483, 1419 y 1416
lgomez@ins.gov.co

Recibido: 16/02/17; aceptado: 23/02/17

La estructura del ZIKV se describió recientemente con base en imágenes de criomicroscopía electrónica (12,15), con las cuales fue posible detectar y caracterizar la estructura de la proteína de envoltura E del virus (ZIKV-E) unida a un anticuerpo específico (16).

Entre las características observadas en la estructura de la superficie de la partícula viral se cuentan 180 copias de la proteína E (proteína de envoltura), asociadas a la proteína M (proteína de membrana) (14,15). La proteína M es una proteína pequeña que se oculta bajo la capa de la proteína E. Las proteínas E y M se organizan en una simetría de icosaedro que consta de 60 unidades repetidas, cada una de las cuales contiene tres proteínas E individuales (15). Las proteínas E se disponen como dímeros, con tres dímeros paralelos entre sí, los cuales forman una especie de balsa. Hay 30 de tales balsas que cubren la superficie viral. La mayor parte de la proteína E, que protruye de la bicapa lipídica, se conoce como el ectodominio E (15), que contiene tres dominios, DI, DII y DIII, conservados en otros flavivirus; las comparaciones estructurales de la proteína de la envoltura E-ZIKV revelan que algunas de sus regiones se asemejan mucho a las de los virus neurovirulentos como el WNV y el JEV, en tanto que otras son similares a las del virus del dengue (DENV 1-4) (14). De todas maneras, aunque se sabe que la proteína E contribuye al neurotropismo del ZIKV, los efectos en la fisiopatología aún no se han dilucidado.

Por otro lado, el virus de la rubéola (RV), de la familia *Togaviridae*, es un virus envuelto con ARN de cadena positiva que, al igual que el virus del Zika, también atraviesa la barrera placentaria cuando infecta a una mujer embarazada (17,18). El principal problema de salud pública que plantea la rubéola también es su teratogenicidad, causante de muerte fetal y microcefalia, daños que son más graves cuando la infección materna se produce tempranamente en la gestación (18). El virus de la rubéola contiene tres polipéptidos estructurales principales, E1, E2 y C, y su superficie contiene las glucoproteínas E1 (E1-RV) y E2, según se ha podido determinar mediante métodos bioquímicos y de criomicroscopía electrónica (19,20). La proteína E1-RV está implicada en el reconocimiento de la glucoproteína de mielina del oligodendrocito (MOG), receptor celular del virus de la rubéola que induce anticuerpos neutralizantes (21).

Dadas las características neurotrópicas de los virus del Zika y la rubéola, además de algunos aspectos

de la biología molecular de su entrada a las células neuronales, así como por las consecuencias y las complicaciones de la infección congénita por el ZIKV y el RV, en el presente estudio se planteó como hipótesis la existencia de una similitud en la estructura molecular de las proteínas E-ZIKV y E1-RV.

El objetivo del estudio, entonces, fue comparar las estructuras moleculares de estas dos proteínas, así como describir algunas de las características comunes que pudieran constituir una explicación parcial del neurotropismo del ZIKV y de las alteraciones del sistema nervioso central y periférico que produce, como el síndrome congénito por el virus del Zika y el síndrome de Guillain-Barré, y discutir sus posibles implicaciones.

Materiales y métodos

El análisis de la secuencia de aminoácidos de las proteínas E-ZIKV (PDB: 5iZ7) y E1-RV (PDB: 4ADG), así como la identificación de los grupos de aminoácidos con estructura secundaria semejante, incluyó la composición de aminoácidos, la polaridad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad, los parámetros de conformación de las hojas beta, las hélices alfa, los bucles, las cisteínas y los puentes disulfuro (22). La alineación de las secuencias de las proteínas, la estadística y la edición de la alineación se obtuvieron usando las herramientas de análisis ofrecidas por el programa Vector NTI Advance® y el módulo de aplicación AlignX®, empleado como herramienta de gestión de datos integrados para la visualización de las secuencias alineadas obtenidas con el programa Clustal-W (23,24).

Para la asignación y definición de los elementos de la estructura secundaria, se utilizaron los programas *Definition of Secondary Structure of Proteins* (DSSP) (25) y *Homology Derived Secondary Structure of Proteins* (HSSP) (26) a partir de las secuencias de la proteína E1 del virus de la rubéola (PDB: 4ADG) y E del virus del Zika (PDB: 5iZ7). La superposición de las estructuras en tres dimensiones de las proteínas E-ZIKV (PDB: 5iZ7) y E1-RV (PDB: 4ADG) se hizo con el programa *Partial Order Structure Alignment* (POSA, <http://posa.godziklab.org>), alineando los primeros 200 residuos de cada proteína (25). El principal criterio para la determinación de algunas características y elementos comunes de las estructuras primaria y secundaria de la conformación tridimensional asignada, así como de la alineación de las estructuras, consistió en que los dominios y las regiones mostraran más de 70 % de identidad entre sí (26).

Resultados

Mediante el análisis de las secuencias de aminoácidos de las proteínas E y E1 de los virus del Zika y de la rubéola (E-ZIKV y E1-RV, respectivamente), se evidenció que el porcentaje de similitud en las secuencias de los 547 aminoácidos de la proteína E-ZIKV y los 481 aminoácidos de la proteína E1-REV alineados por identidad (n=69) y carga (n=46), fue de 45 % (figura 1). El punto isoeléctrico de la proteína E fue de 6,65 y, el de la E1, de 6,50.

Aunque la conservación de la composición y la secuencia de los aminoácidos (estructura primaria) fue relativamente moderada en las dos proteínas, la comparación y la alineación de los elementos estructurales (estructura secundaria) de la proteína E-ZIKV mostraron una mayor homología (entre 70 y 80 %, 1.028 residuos y 40 elementos estructurales identificados), que la ya conocida en la proteína E1-

RV (25). La proteína E-ZIKV presentó tres dominios estructurales (DI, DII y DIII) localizados en la parte externa de la membrana, los cuales contenían, esencialmente, 25 hojas beta que también se encontraron en la E1-RV (figuras 2 A y B, y 3). Otra característica estructural similar a las de la E1-RV fue la presencia de tres dominios: un dominio central, o dominio I, con un núcleo plegado como un barril de ocho hojas beta de orientación antiparalela, con topología ascendente y descendente, desde B₀ hasta I₀ (en rojo en las figuras 2 y 3). En el dominio II (en amarillo en las figuras), se observaron dos digresiones o prolongaciones largas que conectaban las cadenas adyacentes al núcleo central o dominio I: una entre las hojas beta D₀ y E₀, y la otra, entre las hojas beta H₀ e I₀ (figuras 2B y 3). En la primera digresión se localizó un bucle de fusión en la conexión de las hojas beta D₀E₀ de la proteína E-ZIKV, equivalente al de la E1-RV (figura 2B).

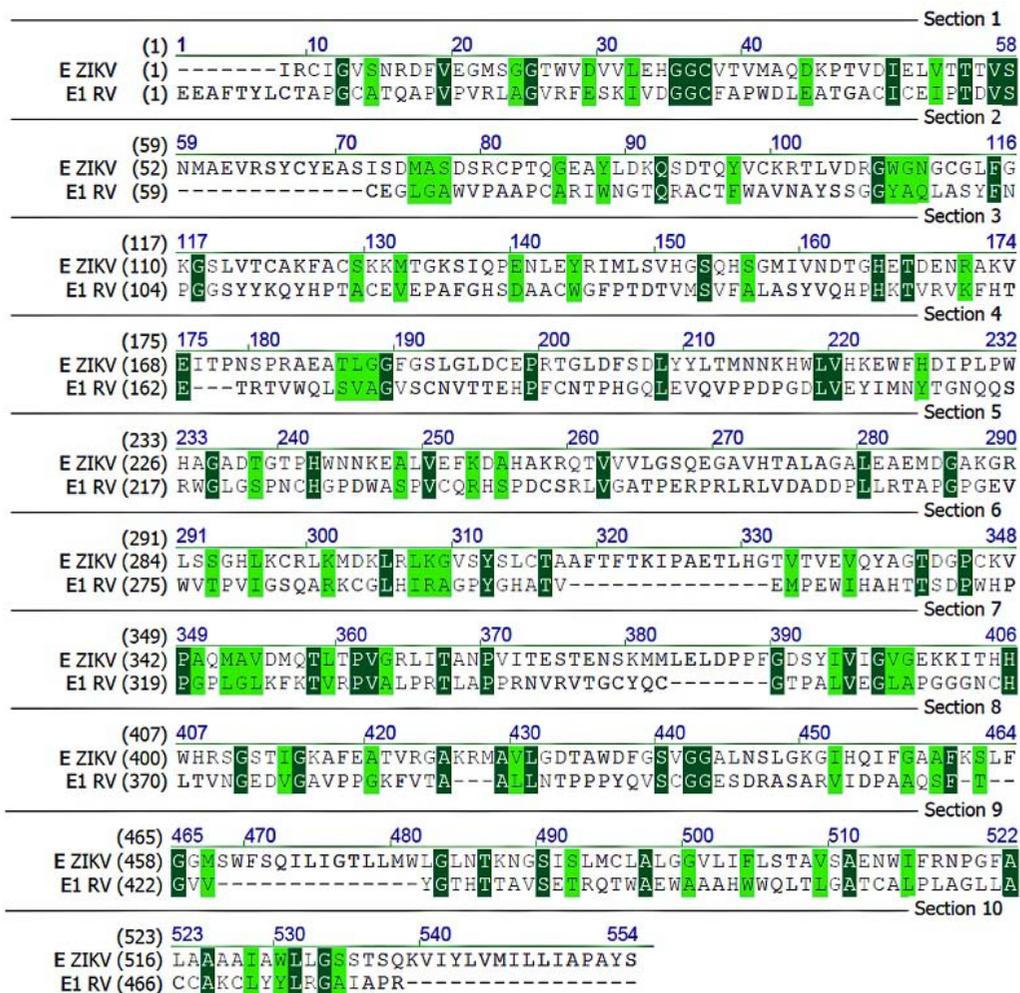


Figura 1. Estructura primaria y alineación de las secuencias de aminoácidos de la proteína E-ZIKV (entrada PDB 5IZ7) y de la proteína E1-RV (entrada PDB 4ADG) alineadas por identidad (color verde oscuro) y carga (color verde claro) de aminoácidos

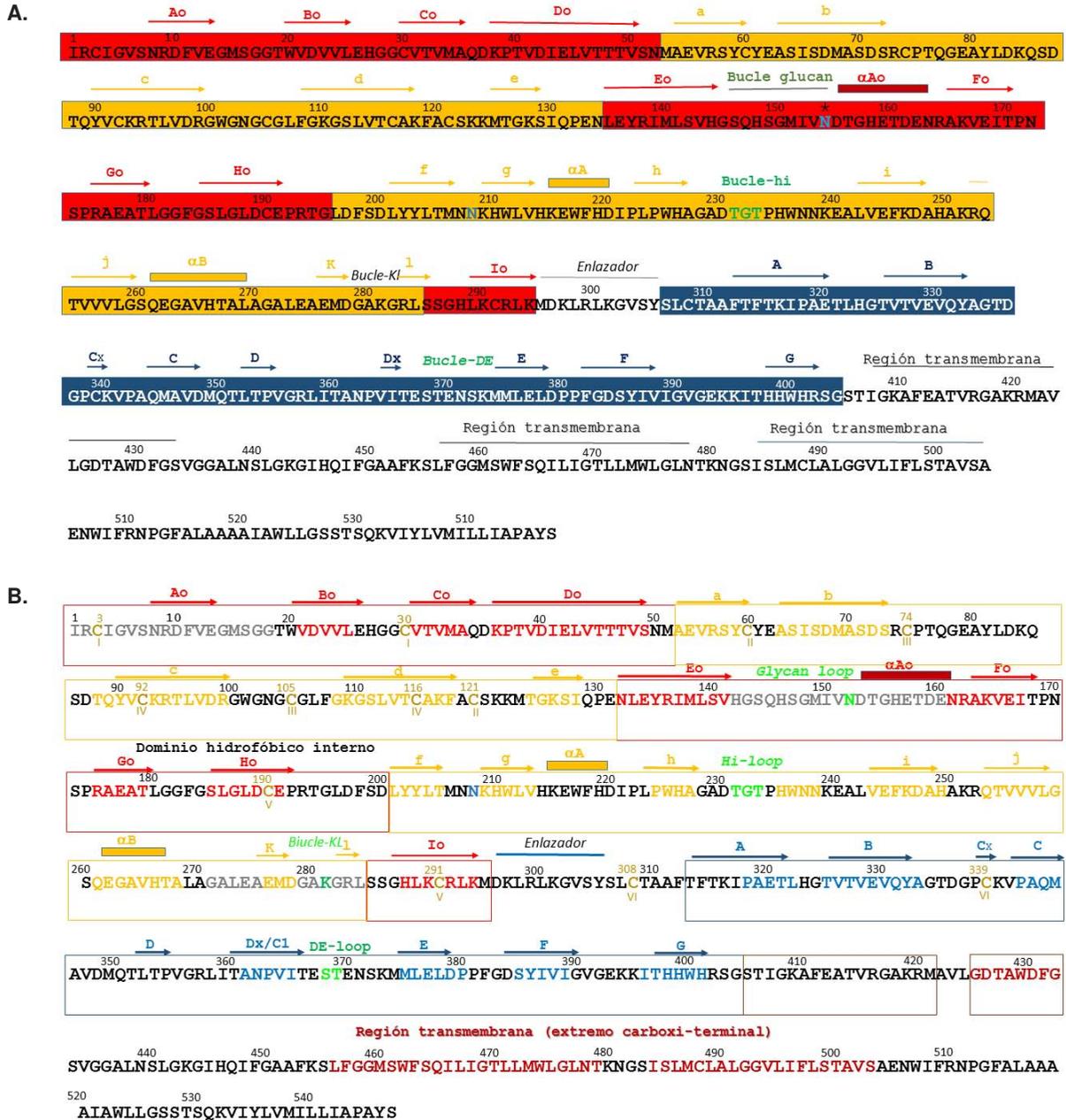


Figura 2. Localización de dominios, cisteínas y puentes disulfuro en la proteína E-ZIK. **A.** Las flechas de colores muestran la localización de los dominios estructurales I, II y III de E-ZIKV y E1-RV, los cuales contienen esencialmente varias hojas beta antiparalelas. El dominio central, o dominio I, tiene ocho hojas beta; el dominio II contiene diez y, el dominio III, siete. También se señalan las regiones amino-terminal, central y carboxi-terminal y las regiones transmembrana de las proteínas E-ZIKV y E1-RV. **B.** Ubicación de las cisteínas y representación esquemática de los puentes disulfuro identificados en las proteínas E-ZIKV y E1-RV. Los residuos de cisteína se señalan por su posición (número en amarillo, parte superior de las cisteínas-C-) y los puentes disulfuro aparecen enumerados consecutivamente (números romanos de color amarillo en la parte inferior de las cisteínas-C-). Los potenciales puentes disulfuro de la E-ZIKV (entrada 5iZ7 de PDB) se alinearon por similitud estructural con los puentes disulfuro de la E1-RV (entrada 4ADG de PDB). En color verde se muestran, debajo de la punta del dominio II, las cisteínas 92 y 82 en las hojas beta C de las proteínas E-ZIKV y E1-RV, respectivamente, las cuales hacen parte del dominio hidrofóbico interno implicado directamente en eventos de fusión.

La estructura del dominio II de la E-ZIKV conservó las diez hojas beta (señaladas en la figura 3 con letras minúsculas de la a a la i, en tanto que los

aminoácidos aparecen en amarillo). En este dominio, se diferenciaron dos regiones: una región proximal del dominio I, cuyo eje central estuvo configurado

por las hojas beta “gfeah”, y una región distal de dicho dominio con el bucle de fusión (FL) en la posición más alejada del dominio (figura 2). La región distal del dominio II contenía una estructura tridimensional de hojas beta “bdc”, conservada en las dos proteínas E-ZIKV y E1-RV (figuras 3 y 4). Sin embargo, en la proteína E1-RV se observó contra la horquilla beta-ij un bucle “cd” que hacía parte del lazo de fusión (FL1) (figuras 3 y 4). El dominio III de E-ZIKV presentó las siete hojas beta, de la A a la G (figura 3, aminoácidos marcados en color azul), conservadas en E1-RV y se conectó al dominio I a través de una región enlazadora (*linker*) corriente abajo de la cadena I₀ (figura 3, aminoácidos marcados en color azul claro). La estructura del segmento entre los residuos 295

y 304 de ZIK-E1 (correspondientes al enlazador entre los dominios I y III), y del segmento entre los residuos 329 y 337 de RV-E1, fue similar (figura 3). Estos hallazgos sugieren que la predicción de la estructura molecular de la proteína E-ZIKV conservó las hojas beta estándar de las proteínas de fusión de clase II, de manera similar a como sucede en la estructura conocida de la glucoproteína E1 del virus de la rubéola.

Otros elementos comparados en la organización estructural de las dos proteínas fueron los enlaces disulfuro (figura 2B). La proteína E-ZIKV presentó 13 cisteínas que podían formar seis posibles puentes disulfuro entre las cisteínas C(3) y C(30), C(60) y C(121), C(74) y C(105), C(92) y C(116),

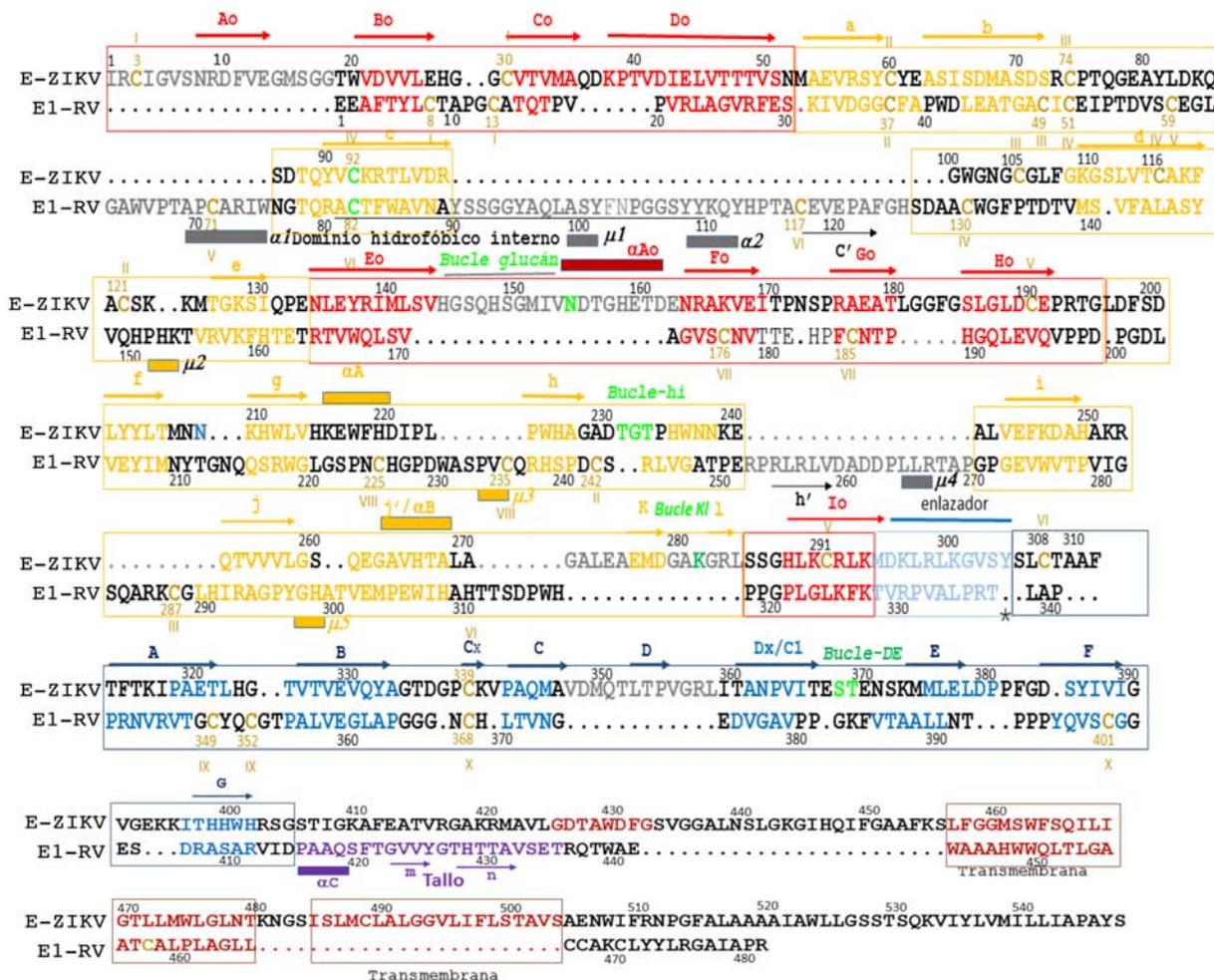


Figure 3. Comparación y alineación de los principales elementos de la estructura secundaria de la proteína E-ZIKV con los de la proteína E1-RV. El color de la caja indica los dominios correspondientes alineados por similitud estructural: en color rojo, el dominio I, en amarillo, el dominio II, y en azul oscuro, el dominio III. Las letras en color gris indican los aminoácidos que son específicos para las proteínas E-ZIKV y E1-RV. Los grupos de aminoácidos estructuralmente similares están en el color correspondiente (rojo, amarillo y azul). Los elementos de la estructura secundaria se determinaron como se describe en la sección de materiales y métodos, y la alineación estructural entre las dos proteínas se obtuvo mediante una comparación pareada de manera manual.

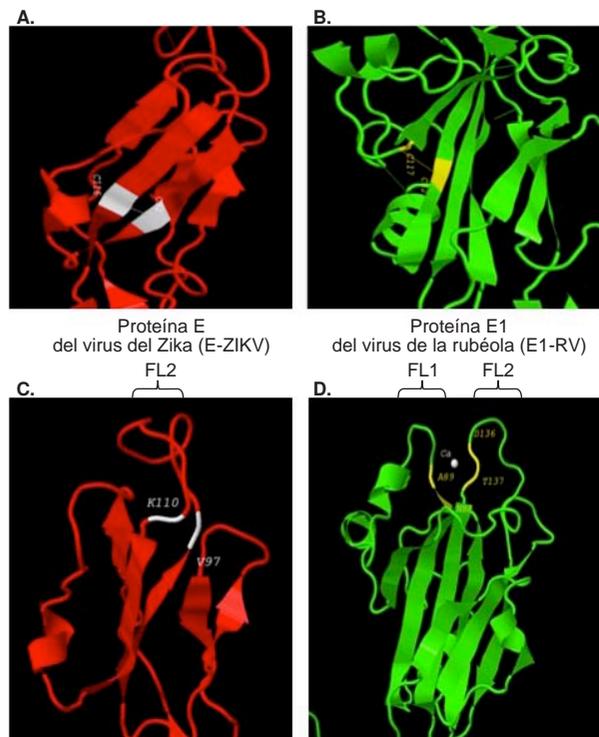


Figura 4. Estructura en 3D de la región distal del dominio II de las proteínas E-ZIKV y E1-RV. **A.** y **B.** Hojas beta, c y d, de la región distal de la proteína E-ZIKV (color rojo) y de la proteína E1-RV (color verde), respectivamente. En color blanco, se resalta la cisteína 92 en E-ZIKV y, en amarillo, la cisteína 82 de E1-RV. Se señalan los puentes disulfuro identificados utilizando el algoritmo RasMol del programa POSA. En blanco, se señalan los puentes disulfuro entre la Cys 92 y la Cys 117 de la proteína E-ZIKV, y en amarillo, entre la Cys 82 y la Cys 117, los de la proteína E1-RV, los cuales se organizan y acercan las hojas beta, c y d, en el dominio II. **C.** y **D.** Acercamiento a la región de los bucles de fusión FL1 y FL2, localizados en la punta del dominio II de las proteínas E-ZIKV y E1-RV. En color rojo, se identifica el bucle FL2 de E-ZIKV (**C.**) y, en color verde, los bucles FL1 y FL2 de E1-RV. En color blanco, aparece el bucle FL2 en la proteína E1-ZIKV, homólogo putativo del bucle FL2 de E1-RV, el cual se definió desde el residuo Val 97 hasta el residuo Lys 110. En **D.** se detalla el sitio ocupado por el ión de calcio y los aminoácidos que participan en el sitio de unión (32). Con un punto central en blanco, se representa el calcio entre los bucles FL1 y FL2, localizado entre los residuos Asn 88 y Asp 136 (en color amarillo) de los bucles FL1 y FL2, respectivamente.

C(190) y C(291), C(308) y C(33) (figura 2B). Por su parte, en la proteína E1-RV se observaron 24 cisteínas que formaron diez puentes disulfuro entre las cisteínas C(8) y C(13), C(37) y C(242), C(49) y C(287), C(51) y C(130), C(59) y C(71), C(82) y C(117), C(176) y C(185), C(225) y C(235), C(349) y C(352), C(368) y C(401) (figura 2B). También, se observó la conservación de algunas cisteínas, en especial de la cisteína 92 en la proteína E-ZIKV y de la cisteína 82 en la proteína E1-RV, que

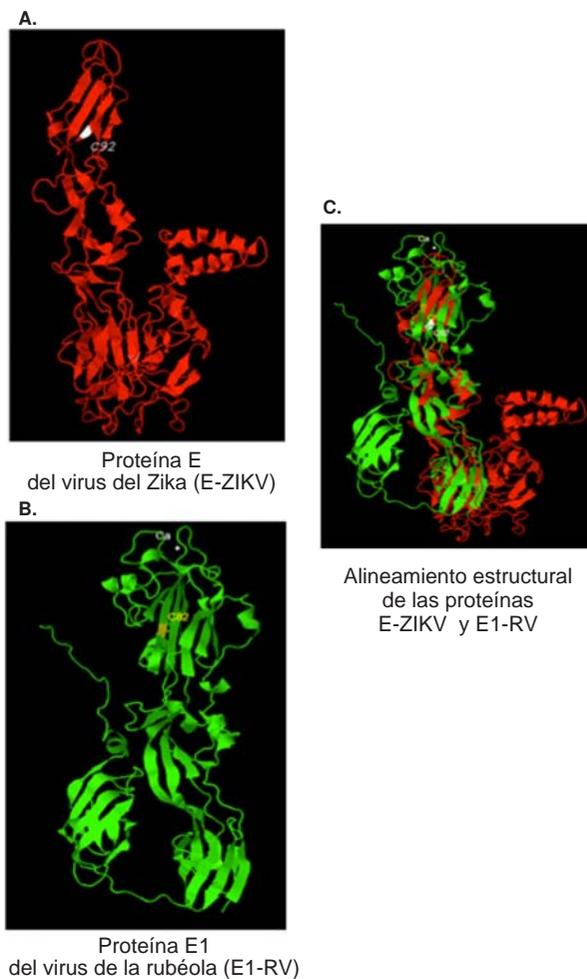


Figura 5. Estructura y alineamiento estructural en 3D de las proteínas virales E1-ZIKV y E1-RV a partir de los primeros 200 aminoácidos que componen cada proteína usando el programa POSA. **A.** Estructura en 3D de la proteína E-ZIKV (en rojo). **B.** Estructura en 3D de la proteína E1-RV (en verde) **C.** Superposición de las estructuras en 3D de las proteínas E-ZIKV (en rojo) y E1-RV (en rojo)

formaron un puente disulfuro con las cisteínas 116 y 117, respectivamente, y que se localizaron entre las hojas beta, c y d, del bucle de fusión hidrofóbico interno conservado en el dominio II de ambas proteínas (figuras 3 y 4 A y B).

Por otra parte, la comparación de las estructuras de E-ZIKV y E1-RV mostró también algunas diferencias. Los dominios I y III de E-ZIKV eran más grandes, alrededor de 46 y 19 residuos, respectivamente (122 para E-ZIKV Vs. 80 para E1-RV 80 en el dominio I; y 76 para E-ZIKV Vs. 61 para E1-RV en el dominio III). Asimismo, los residuos de las regiones transmembrana (cuatro para E-ZIKV y dos para R1-RV) abarcaron alrededor de 55 residuos para E-ZIKV y 25 para E1-RV (figura 3).

Por el contrario, el dominio II de E-ZIKV era más pequeño que su contraparte en E1-RV, y en él se observó una hélice alfa corta anfipática ($\alpha 2$) y una vuelta de hélice $\mu 1$ (figura 3). Flanqueando esta región de E1-RV, se localizaron los bucles 1 y 2 (FL1 y FL2: residuos 88-93 y 131-137, respectivamente) (figura 4 A y B). El bucle FL1 no se observó en la proteína E-ZIKV (figuras 4 C y D), sin embargo, el bucle entre los residuos 100 y 108 de E-ZIKV era similar al FL2 (figuras 3, 4 y 5). También, se observó un sitio de glucosilación (NGS) en el aminoácido Asn (N) 154 de la proteína E-ZIKV, en tanto que en la proteína E1-RV se observaron tres de dichos sitios: uno en el aminoácido N 209 y los otros dos en el dominio II (N76) y en el dominio I (N177), así como residuos para N-acetil glucosamina (NAG) en los residuos T429 y T430 en la proteína E1-RV, los cuales no se observaron en la proteína E-ZIKV (figura 3, tallo). Se ha sugerido que el sitio de glucosilación N154 de E-ZIKV, el cual también se encuentra en otros flavivirus, es un factor determinante de la neurovirulencia del WNV, pero no en los virus del dengue que conservan este sitio de glucosilación (27).

A diferencia de la proteína E1-RV, la E-ZIKV presentó las siguientes inserciones: un bucle glucano entre los residuos 144 a 153 y una hélice $\alpha A o$ entre los residuos 154 a 161, y entre las hojas beta, Eo y Fo, en el dominio I, que también se conserva en los virus WNV y JEV (no se presentan los datos)(12). Otras inserciones de E-ZIKV comparadas con la E1-RV fueron el *Hi-loop* entre los residuos 230 y 234 y el bucle KI entre los residuos 271 a 284 del dominio II (figuras 2 y 3, aminoácidos marcados en color verde), los cuales se conservan en los virus WNV, TBE y YFV (no se presentan los datos). Además, E-ZIKV presentó el bucle CD entre los residuos 346 y 351 y el bucle Dx/D1 entre los residuos 352 y 359 en el dominio III, los cuales se han asociado con una superficie más compacta del virus (figura 5), que le conferiría más estabilidad y más resistencia a la temperatura, comparadas con las de otros virus con envoltura, y podría explicar, en parte, la presencia del ZIKV en diferentes fluidos, incluidos la orina, la saliva, el semen y el líquido cefalorraquídeo, entre otros (12).

Discusión

El virus del Zika afecta el sistema nervioso y puede generar malformaciones en el feto, y el síndrome de Guillain-Barré en el adulto (28,29). Un efecto directo del ZIKV en las células del sistema nervioso implicaría mecanismos moleculares neurotrópicos

y de entrada mediados por receptores (29). La mayoría de los virus con envoltura de membrana, como el ZIKV, entran en las células a través de las proteínas de fusión de la membrana viral y de las membranas celulares transportadas por endosomas celulares (13). Existen tres clases de proteínas de fusión de membranas virales clasificadas con base en criterios estructurales y mecanismos que desencadenan la fusión (13). Las proteínas de fusión de clase II están ancladas en la bicapa lipídica de la membrana a través de su dominio transmembrana, y están compuestas principalmente por hojas beta, con uno o dos bucles de fusión en la punta del dominio II, y por un dominio de hoja beta extendido (14).

La similitud de la estructura molecular de las proteínas E-ZIKV y E1-RV (figuras 3-5), determinada por el alto contenido de hojas beta, la conservación de algunas cisteínas y de algunos puentes disulfuro, en especial el puente disulfuro entre las hojas beta, c y d, en el bucle hidrofóbico interno de fusión del dominio 2 (figuras 2-4), así como un posible patrón de glucosilación similar en los aminoácidos N-154 en E-ZIKV y N-209 en E1-RV, la ausencia del sitio de glucosilación en el aminoácido N-67 de E-ZIKV y su homólogo en E1-RV, y su reemplazo por dos aminoácidos de polaridad y carga similar, el D-67 en ZIKV-E y el E-44 en RV-E1 (30-32), sugieren que la proteína E-ZIKV es una glucoproteína de envoltura de fusión de clase II, y que tanto E-ZIKV como E1-RV pueden tener propiedades bioquímicas y funcionales similares en cuanto a la fusión y la entrada de estos virus mediada por receptores celulares específicos.

Se ha descrito que los bucles FL1 Y FL2 de E1-RV se unen a átomos de calcio, unión que se ha asociado con un mecanismo de fusión a la célula huésped mediada por calcio en el RV (32). La estructura del FL1 de E1-RV se da por una inserción de aminoácidos que no se encuentra en la E1-ZIKV (figuras 3-5). No obstante, en la E-ZIKV el bucle similar al FL2, y el dominio hidrofóbico interno (cd) compartido por las dos proteínas podrían contribuir con una superficie de fusión a las membranas de las células huéspedes como se ha propuesto para E1-RV (32).

Por otra parte, el bucle glucano entre los residuos 144 a 153 y la hélice $\alpha A o$ entre los residuos 154 y 161 en el dominio I de la proteína E-ZIKV, también se conservan en los virus neuropáticos WNV y JEV (12,33); asimismo, el bucle KI entre los residuos 271 y 284 del dominio II (figuras 2 y 3), también

se conserva en los virus WNV, TBE y YFV. El bucle CD entre los residuos 346 y 351 y el Dx/D1 entre los residuos 352 y 359 en el dominio III de E-ZIKV se han asociado con una superficie más compacta, más estable y más resistente a la temperatura (12,15), comparada con la de otros virus con envoltura, lo cual explicaría, en parte, la viremia prolongada, su presencia en diferentes fluidos como la orina, la saliva, el semen y el líquido cefalorraquídeo, entre otros (34-36).

Estas y otras comparaciones de las proteínas de fusión de membrana en alfavirus y algunos flavivirus, incluidos los DENV 1 a 4, el YFV y el WNV, todos con elementos estructurales de fusión muy conservados, revelan una posible selección evolutiva y funcional de este tipo de proteínas (32,36,37).

Los virus con envoltura, que contienen fosfatidilserina en sus membranas, pueden interactuar con receptores TAM, entre ellos, los miembros de las familias Tyro3, Axl y Mertk (38-40). Con base en los resultados de estudios en cultivos celulares, Nowakowski, *et al.* (41), han sugerido que los virus ZIKV, DENV y WNV pueden requerir receptores TAM para su fijación o entrada, y que la Axl actuaría como proteína de unión y receptor de entrada. La caracterización de la expresión de Axl en células madre neuronales fue el primer paso en la identificación de uno de los candidatos a ser el receptor de entrada del ZIKV (41). Se ha detectado este receptor Axl, con actividad tirosina cinasa, en la señalización mediada por los receptores TLR (*toll like receptors*), y resulta pertinente anotar que la vía de señalización TLR3 se ha asociado con el daño celular inducido por el ZIKV, lo cual sugiere una relación entre el receptor Axl y la patogenicidad del Zika (42).

Aunque la caracterización de la expresión de Axl en las células del sistema nervioso central puede explicar la entrada del ZIKV, es necesario adelantar más estudios para confirmar si dicho receptor determina el tropismo celular del virus en células neuronales cultivadas y en vivo, así como su capacidad para infectar fibroblastos de piel (43) y células epiteliales de cordón umbilical (44). Debe señalarse, además, que todavía no se han determinado completamente los receptores celulares del ZIKV.

La similitud del bucle hidrofóbico interno de fusión de los virus neurotóxicos, como el WNV, el RV y el ZIKV, entre otros, sugiere que la entrada de estos virus neuropáticos ocurre mediante receptores y vías semejantes. Las evidencias de que el

virus neurotóxico WNV puede adherirse a células con deficiencia de los receptores TAM (45), y que ratones genéticamente carentes de las proteínas Axl y Mertk exhibieron una mayor infección por el WNV en células de cerebro (38), sugieren que Axl y Mertk no serían receptores exclusivos de entrada de los virus neurotóxicos, por lo cual debería investigarse si esto también sucede con el ZIKV o si utiliza otro tipo de receptores.

La similitud de la estructura molecular de las proteínas E-ZIKV y E1-RV permite proponer otra posible explicación del neurotropismo del virus Zika, el cual se daría a través del bucle hidrofóbico interno y el bucle cd, ambos conservados en estas proteínas. La entrada del ZIKV a las células huésped mediada por otro tipo de receptores concuerda con las semejanzas estructurales halladas entre las proteínas E-ZIKV y E1-RV, en especial, la similitud del bucle hidrofóbico interno de fusión, sobre todo en la conservación de las cisteínas 92 y 82, las cuales forman un puente disulfuro que permitiría una organización estructural similar entre las hojas beta (cd) del dominio II y la posibilidad de que el virus Zika pueda ingresar a las células huésped a través de otro tipo de receptores celulares, como la MOG, al igual que sucede con el virus de la rubéola (21).

Esta hipótesis concordaría con la evidencia de que el cambio de la cisteína 82 por la alanina en la proteína E1-RV eliminó la capacidad de infección del virus (21), así como con el reciente hallazgo de que anticuerpos neutralizantes que reconocen un epítipo en el bucle de fusión de la proteína E-ZIKV, proporcionan protección contra la infección por el ZIKV en vivo e *in vitro* (16). Por lo tanto, es necesario evaluar experimentalmente si la cisteína 92 y la organización estructural entre las hojas beta (cd) del dominio II de la E-ZIKV también se requieren en el proceso de infección del ZIKV en las células neuronales mediado por este tipo de receptores.

La confirmación de la participación de diferentes receptores celulares de entrada del ZIKV proporcionaría una explicación plausible del neurotropismo diferencial y las alteraciones del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario y en el adulto. Dicho neurotropismo diferencial durante el desarrollo se ha observado en estudios recientes en ratones, los cuales evidenciaron altos grados de infección por el ZIKV en el cerebro, la médula espinal (6,46) y las células epiteliales (44,46).

Aunque no se sabe por qué algunas células epiteliales y neuronales son más propensas a la infección por el ZIKV que otras (por ejemplo, las

neuronas progenitoras lo son más que las corticales maduras) (5,8,47), se podrían presentar diferentes mecanismos de entrada mediados por distintos tipos de receptores (por ejemplo, Axl o TAR), así como tasas de infección diferentes debido a cambios en el grado de expresión de factores del huésped requeridos para la entrada (por ejemplo, TLR3), la replicación o el ensamblaje del ZIKV (42). Además, las diferencias específicas del tipo celular en los programas de defensa intrínseca de las células también podrían explicar la variación en la infección por el ZIKV en distintos tipos de células epiteliales y neurales (47,48).

En este momento, no es posible explicar con claridad las anomalías neurológicas y el síndrome de Guillain-Barré como efecto directo del virus; además, en el caso del síndrome, no es posible descartar una reacción cruzada entre algunos flavivirus, como el virus del dengue, y la ausencia de anticuerpos antiglicolípidos en pacientes en quienes dicho síndrome se manifestó tempranamente (4,49,50). Las diferencias observadas en los efectos de la infección por el ZIKV en el adulto y en el individuo en desarrollo sugieren que pueden existir diferentes factores que determinan el neurotropismo y la neurotoxicidad. Los datos disponibles sustentan la hipótesis de que el ZIKV podría generar una neurotoxicidad viral directa, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. El gran neurotropismo del ZIKV puede explicarse, no solo por la entrada y la señalización a través del receptor Axl, sino también, por un mecanismo de entrada mediado por la proteína E del ZIKV y un receptor celular como la MOG, de forma similar a lo observado con la proteína E1 del virus de la rubéola (21).

El desarrollo del fenotipo microcefálico y el síndrome de Zika congénito en el individuo en desarrollo, se explicaría por la participación de los receptores Axl en la infección por el ZIKV, lo cual induciría la muerte de progenitores neuronales (5,8). Esto concuerda con el hallazgo de que diversos tipos celulares en el cerebro adulto, incluidos los astrocitos, pueden estar infectados con el ZIKV y, sin embargo, sobrevivir durante largos períodos (47). En modelos de la infección por el ZIKV en ratones, las neuronas mantuvieron una morfología normal a pesar de estar infectadas por el virus, y sobrevivieron durante un período prolongado (6,46). Por otra parte, el mecanismo de desarrollo del fenotipo neuropático del adulto, es decir, el síndrome agudo de Guillain-Barré, sería diferente. La polineurorradiculopatía desmielinizante en el

adulto, asociada a la infección por el ZIKV, podría explicarse por el potencial tropismo de la proteína E-ZIKV hacia la glucoproteína MOG, un marcador para oligodendrocitos diferenciados “maduros” que se expresa de manera tardía en el desarrollo y aparece en oligodendrocitos de la médula espinal y en el tronco encefálico en la etapa posnatal, y se considera un autoantígeno en procesos de desmielinización primaria (51,52).

Considerando que en este trabajo se utilizó el prototipo de proteína E del virus ZIKV (entrada PDB 516Z7), y dada la existencia de diferentes aislamientos del ZIKV procedentes de Latinoamérica y Asia, es importante profundizar en las mutaciones o variantes de la secuencia y la estructura molecular del E-ZIKV que modifiquen el dominio hidrofóbico interno, el bucle de fusión u otros elementos estructurales que pueden sufrir modificación posterior a la traducción, incluidos los sitios de glucosilación (53), con lo cual se produciría un efecto en la capacidad de infección del ZIKV a otros tipos de células específicas (2,54,55).

Además, en un futuro también sería importante determinar, experimentalmente y en especímenes clínicos, si la infección por el ZIKV de las células neuronales progenitoras u otros tipos de células del sistema nervioso está mediada por la proteína E-ZIKV, si hay un neurotropismo diferencial en distintas fases del desarrollo y si la entrada del ZIKV a través de los receptores MOG y Axl puede explicar directamente la aparición del síndrome agudo de Guillain-Barré en el adulto, y la microcefalia y las anomalías en el cerebro en desarrollo.

En conclusión, la comparación de las proteínas E-ZIKV y E1-RV, y la similitud hallada entre ellas, son un paso necesario para la definición de otros factores moleculares determinantes del neurotropismo y la patogenia del ZIKV, así como para generar estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas inducidas por el ZIKV.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Nacional de Salud. Hernán Mauricio Rivera agradece a Colciencias por el apoyo como becario de doctorado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Esta investigación fue financiada con recursos del Instituto Nacional de Salud.

Referencias

- Fauci AS, Morens DM.** Zika Virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N Engl J Med.* 2016;374:601-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al.** Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR.** Zika virus and birth defects—Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016;374:1981-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs1604338>
- Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al.** Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016;375:1513-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1605564>
- Li H, Saucedo-Cuevas L, Regla-Nava JA, Chai G, Sheets N, Tang W, et al.** Zika virus infects neural progenitors in the adult mouse brain and alters proliferation. *Cell Stem Cell.* 2016;19:593-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.005>
- Lazear HM, Govero J, Smith AM, Platt DJ, Fernández E, Miner JJ, et al.** A mouse model of Zika virus pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2016;19:720-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.010>
- Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al.** Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016;352:816-8. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf6116>
- Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al.** Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387:1481. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00644-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00644-9)
- Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, Graham V, Cassotta A, Bianchi S, et al.** Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science.* 2016;353:823-6. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf8505>
- Lucchese G, Kanduc D.** Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev.* 2016;15:801-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.020>
- Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA.** Zika virus. *N Engl J Med.* 2016;374:1552-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1602113>
- Kostyuchenko VA, Lim EX, Zhang S, Fibriansah G, Ng TS, Ooi JS, et al.** Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature.* 2016;533:425-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nature17994>
- White JM, Whittaker GR.** Fusion of enveloped viruses in endosomes. *Traffic.* 2016;17:593-14. <http://dx.doi.org/10.1111/tra.12389>
- Kielian M.** Mechanisms of virus membrane fusion proteins. *Ann Rev Virol.* 2014;1:171-89. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085521>
- Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al.** The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science.* 2016;352:467-70. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf5316>
- Dai L, Song J, Lu X, Deng YQ, Musyoki AM, Cheng H, et al.** Structures of the Zika virus envelope protein and its complex with a flavivirus broadly protective antibody. *Cell Host Microbe.* 2016;19:696-704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.013>
- Cooper LZ, Krugman S.** Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophthalmol.* 1967;77:434-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.1967.00980020436004>
- Lee JY, Bowden DS.** Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:571-87. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.571-587.2000>
- Waxham MN, Wolinsky JS.** A model of the structural organization of rubella virions. *Rev Infect Dis.* 1985;7:S133-9.
- Battisti AJ, Yoder JD, Plevka P, Winkler DC, Prasad VM, Kuhn RJ, et al.** Cryo-electron tomography of rubella virus. *J Virol.* 2012;86:11078-85. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01390-12>
- Cong H, Jiang Y, Tien P.** Identification of the myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cellular receptor for rubella virus. *J Virol.* 2011;85:11038-47. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.05398-11>
- Bairoch A, Apweiler R.** The SWISS-PROT protein sequence data bank and its supplement TrEMBL. *Nucleic Acids Res.* 1997;25:31-6.
- Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ.** CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994;22:4673-80.
- Sussman JL, Lin D, Jiang J, Manning NO, Prilusky J, Ritter O, et al.** Protein Data Bank (PDB): Database of three-dimensional structural information of biological macromolecules. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 1998;54:1078-84.
- Kabsch W, Sander C.** Dictionary of protein secondary structure: Pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers.* 1983;22:2577-637. <http://dx.doi.org/10.1002/bip.360221211>
- Sander C, Schneider R.** Database of homology-derived protein structures and the structural meaning of sequence alignment. *Proteins.* 1991;9:56-68. <http://dx.doi.org/10.1002/prot.340090107>
- Ceccaldi PE, Lucas M, Despres P.** New insights on the neuropathogenicity of West Nile virus. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;233:1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.femsle.2004.01.035>
- Araujo AQ, Silva MT, Araujo AP.** Zika virus-associated neurological disorders: A review. *Brain.* 2016;139:2122-30. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww158>
- Miner JJ, Daniels BP, Shrestha B, Proenca-Modena JL, Lew ED, Lazear HM, et al.** The TAM receptor Mertk protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity. *Nat Med.* 2015;21:1464-72. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3974>
- Vidgren G, Takkinen K, Kalkkinen N, Kääriäinen L, Pettersson RF.** Nucleotide sequence of the genes coding for the membrane glycoproteins E1 and E2 of rubella virus. *J Gen Virol.* 1987;68:2347-57. <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-68-9-2347>

31. **Gros C, Linder M, Wengler G, Wengler G.** Analyses of disulfides present in the rubella virus E1 glycoprotein. *Virology*. 1997;230:179-86. <http://dx.doi.org/10.1006/viro.1997.8462>
32. **DuBois RM, Vaney MC, Tortorici MA, Kurdi RA, Barba-Spaeth G, Krey T et al.** Functional and evolutionary insight from the crystal structure of rubella virus protein E1. *Nature*. 2013;493:552-6. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11741>
33. **Beasley DW, Whiteman MC, Zhang S, Huang CY, Schneider BS, Smith DR.** Envelope protein glycosylation status influences mouse neuroinvasion phenotype of genetic lineage 1 West Nile virus strains. *J Virol*. 2005;79:8339-47. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.79.13.8339-8347.2005>
34. **Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M.** Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:84-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2101.140894>
35. **Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM.** Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*. 2015;68:53-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>
36. **Burke RM, Pandya P, Nastouli E, Gothard P.** Zika virus infection during pregnancy: What, where, and why?. *Br J Gen Pract*. 2016;66:122-3. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp16X683917>
37. **Deng YQ, Zhao H, Li XF, Zhang NN, Liu ZY, Jiang T, et al.** Isolation, identification and genomic characterization of the Asian lineage Zika virus imported to China. *Sci China Life Sci*. 2016;59:428-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s11427-016-5043-4>
38. **Miner JJ, Daniels BP, Shrestha B, Proenca-Modena JL, Lew ED, Lazear HM, et al.** The TAM receptor Mertk protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity. *Nat Med*. 2015;21:1464-72. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3974>
39. **Meertens L, Carnec X, Lecoin MP, Ramdasi R, Guivel-Benhassine F, Lew E, et al.** The TIM and TAM families of phosphatidylserine receptors mediate dengue virus entry. *Cell Host Microbe*. 2012;12:544-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.08.009>
40. **Miner JJ, Diamond MS.** Understanding how Zika virus enters and infects neural target cells. *Cell Stem Cell*. 2016;18:559-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.009>
41. **Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR.** Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell*. 2016;18:591-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.03.012>
42. **Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al.** Zika virus depletes neural progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate immune receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016;19:258-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.014>
43. **Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al.** Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. 2015;89:8880-96. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00354-15>
44. **Chan JF, Yip CC, Tsang JO, Tee KM, Cai JP, Chik KK, et al.** Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: Implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerg Microbiol Infect*. 2016;5:e93. <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.99>
45. **Bhattacharyya S, Zagórska A, Lew ED, Shrestha B, Rothlin, CV, Naughton J, et al.** Enveloped viruses disable innate immune responses in dendritic cells by direct activation of TAM receptors. *Cell Host Microbe*. 2013;14:136-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.005>
46. **Rossi SL, Tesh RB, Azar SR, Muruato AE, Hanley KA, Auguste AJ, et al.** Characterization of a novel murine model to study Zika virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:1362-9. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0111>
47. **Onorati M, Li Z, Liu F, Sousa AM, Nakagawa N, Li M, et al.** Zikavirus disrupts phospho-TBK1 localization and mitosis in human neuroepithelial stem cells and radial glia. *Cell Rep*. 2016;16:2576-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.038>
48. **Tabata T, Pettitt M, Puerta-Guardo H, Michlmayr D, Wang C, Fang-Hoover J, et al.** Zika virus targets different primary human placental cells, suggesting two routes for vertical transmission. *Cell Host Microbe*. 2016;20:155-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.002>
49. **Shao Q, Herrlinger S, Yang SL, Lai F, Moore JM, Brindley MA, et al.** Zika virus infection disrupts neurovascular development and results in postnatal microcephaly with brain damage. *Development*. 2016;143:4127-36. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.143768>
50. **Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al.** Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*. 2016;387:1531-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
51. **Coffey JC, McDermott KW.** The regional distribution of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in the developing rat CNS: An in vivo immunohistochemical study. *J Neurocytol*. 1997;26:149-61.
52. **Gold R, Hartung HP, Toyka KV.** Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today*. 2000;6:88-91.
53. **Pettersson JH, Eldholm V, Seligman SJ, Lundkvist Å, Falconar AK, Gaunt MW, et al.** How did Zika virus emerge in the Pacific Islands and Latin America? *MBio*. 2016;7:e01239-16. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01239-16>
54. **Richard AS, Shim BS, Kwon YC, Zhang R, Otsuka Y, Schmitt K, et al.** AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flaviviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. pii: 201620558. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1620558114>
55. **Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al.** Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18:587-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>

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), 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, 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), 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), 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, 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.

