



I-ISSN 2590-7379 (En línea)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, Suplemento No. 1, Enfermedades crónicas - Mayo de 2018
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Portada: Adenocarcinoma ductal de páncreas, moderadamente diferenciado. Se evidencia un conglomerado de células ductales que presenta tridimensionalidad y superposición nuclear. Hematoxilina y eosina, 40X.

Microscopio AmScope B120C-E1 con cámara AmScope MU300.

Andrés Eduardo Duque

Grupo de Citología y Anatomía Patológica, Hospital Dr. José María Vargas, Caracas, Venezuela

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, Suplemento No. 1, Enfermedades crónicas - Bogotá, D.C., Colombia - Mayo de 2018

Comité Editorial

EDITORES

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

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ
Instituto Nacional de Salud
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

JOSÉ DE JESÚS MORENO-MONTOYA
Universidad El Bosque
Bogotá, D.C., Colombia

JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ-NIÑO
Universidad del Norte
Barranquilla, Colombia

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

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

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

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

RAÚL PARDO
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

GUSTAVO ALONSO CABRERA
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

CARLOS ANDRÉS FANDIÑO
Universidad del Valle
Cali, 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

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

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

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

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

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
Medellín, Colombia
Universidad de la Sabana
Chía, Colombia

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

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

Contenido

Editorial

Las enfermedades crónicas <i>Enrique Ardila</i>	5
--	---

Imágenes en biomedicina

Citología por punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas <i>Andrés Eduardo Duque</i>	7
--	---

Presentación de caso

Síndrome de seudotumor cerebral en una mujer embarazada y con lupus eritematoso sistémico <i>Mauricio Restrepo, Liliana María Giraldo, Luisa Fernanda Montoya, Adriana Lucía Vanegas, Carlos Horacio Muñoz, Gloria María Vásquez, Luis Alonso González</i>	10
Síndrome del bebé bronceado, una complicación impredecible de la fototerapia <i>Juan Sebastián Peinado-Acevedo, Estephanía Chacón-Valenzuela, Laura Liliana Rodríguez-Moncada</i>	15

Artículo original

Contaminación por mercurio de leche materna de madres lactantes de municipios de Antioquia con explotación minera de oro <i>Carlos Federico Molina, Catalina María Arango, Hernán Sepúlveda</i>	19
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular <i>Carolina Mantilla, Mónica Toro, María Elsy Sepúlveda, Margarita Insuasty, Diana di Filippo, Juan Álvaro López, Carolina Baquero, María Cristina Navas, Andrés Augusto Arias</i>	30
Vitamina D y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis <i>Norma Cecilia Serrano-Díaz, Edna Magaly Gamboa-Delgado, Clara Lucía Domínguez-Urrego, Andrea Liliana Vesga-Varela, Sergio Eduardo Serrano-Gómez, Doris Cristina Quintero-Lesmes</i>	43
Dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables y calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable en Colombia <i>Ismael de Jesús Yepes, María Nicol Múnera, Carlos Martelo</i>	54
La quercetina disminuye la inflamación en la región CA1 del hipocampo en un modelo de ratón triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer. <i>Felipe Vargas-Restrepo, Angélica María Sabogal-Guáqueta, Gloria Patricia Cardona-Gómez</i>	62

Trastornos mentales y consumo de drogas en la población víctima del conflicto armado en tres ciudades de Colombia <i>Guillermo Castaño, Gloria Sierra, Daniela Sánchez, Yolanda Torres, Carolina Salas, Carolina Buitrago</i>	70
--	----

Estudio de mutaciones en los genes <i>IDH1</i> e <i>IDH2</i> en una muestra de gliomas de población colombiana <i>Orlando Ricaurte, Karina Neita, Danyela Valero, Jenny Ortega-Rojas, Carlos E. Arboleda-Bustos, Camilo Zubieta, José Penagos, Gonzalo Arboleda</i>	86
--	----

Impacto metabólico e inflamatorio de una comida rica en grasas saturadas y su relación con la obesidad abdominal <i>Alicia Norma Alayón, Ana Patricia Rivadeneira, Carlos Herrera, Heidy Guzmán, Dioneris Arellano, Isabella Echeverri</i>	93
---	----

Índice de vulnerabilidad de adultos mayores en Medellín, Barranquilla y Pasto <i>Doris Cardona, Ángela Segura, Alejandra Segura, Diana Muñoz, Daniel Jaramillo, Douglas Lizcano, Maite Catalina Agudelo, Catalina Arango, Santiago Morales</i>	101
---	-----

Adaptación al español y validación de criterio de una escala para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia <i>Luz Helena Cano, María Natalia Acosta, Adriana Pulido</i>	114
--	-----

Prevalencia de síntomas depresivos e invarianza factorial de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población indígena mexicana <i>Karen Lizbeth Franco-Díaz, Julián Alfredo Fernández-Niño, Claudia Iveth Astudillo-García</i>	127
--	-----

Comunicación breve

Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia? <i>Stefano Tassinari, Samuel Martínez-Vernaza, Nicole Erazo-Morera, María Camila Pinzón-Arciniegas, Gloria Gracia, Ignacio Zarante</i>	141
---	-----

Instrucciones a los autores

Contents

Editorial		
Chronic diseases		
<i>Enrique Ardila</i>	5	
Images in biomedicine		
Fine needle aspiration cytology guided by ultrasound endoscopy in the diagnosis of ductal adenocarcinoma of the pancreas		
<i>Andrés Eduardo Duque</i>	7	
Case presentation		
Pseudotumor cerebri syndrome in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus		
<i>Mauricio Restrepo, Liliana María Giraldo, Luisa Fernanda Montoya, Adriana Lucía Vanegas, Carlos Horacio Muñoz, Gloria María Vásquez, Luis Alonso González</i>	10	
Bronze baby syndrome, an unpredictable complication of phototherapy: A case report		
<i>Juan Sebastián Peinado-Acevedo, Estephanía Chacón-Valenzuela, Laura Liliana Rodríguez-Moncada</i>	15	
Original articles		
Mercury contamination in breast milk of nursing mothers in gold mining municipalities of Antioquia, Colombia		
<i>Carlos Federico Molina, Catalina María Arango, Hernán Sepúlveda</i>	19	
Molecular and clinical characterization of Colombian patients suffering from type III glycogen storage disease		
<i>Carolina Mantilla, Mónica Toro, María Elsy Sepúlveda, Margarita Insuasty, Diana di Filippo, Juan Álvaro López, Carolina Baquero, María Cristina Navas, Andrés Augusto Arias</i>	30	
Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis		
<i>Norma Cecilia Serrano-Díaz, Edna Magaly Gamboa-Delgado, Clara Lucía Domínguez-Urrego, Andrea Liliana Vesga-Varela, Sergio Eduardo Serrano-Gómez, Doris Cristina Quintero-Lesmes</i>	43	
Diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, and quality of life in patients with irritable bowel syndrome in Colombia		
<i>Ismael de Jesús Yepes, María Nicol Múnera, Carlos Martelo</i>	54	
Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model.		
<i>Felipe Vargas-Restrepo, Angélica María Sabogal-Guáqueta, Gloria Patricia Cardona-Gómez</i>	62	
Mental disorders and drug use in victims of the armed conflict in three cities in Colombia		
<i>Guillermo Castaño, Gloria Sierra, Daniela Sánchez, Yolanda Torres, Carolina Salas, Carolina Buitrago</i>	70	
Study of mutations in <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> genes in a sample of gliomas from Colombian population		
<i>Orlando Ricaurte, Karina Neita, Danyela Valero, Jenny Ortega-Rojas, Carlos E. Arboleda-Bustos, Camilo Zubieta, José Penagos, Gonzalo Arboleda</i>	86	
Metabolic and inflammatory postprandial effect of a highly saturated fat meal and its relationship to abdominal obesity		
<i>Alicia Norma Alayón, Ana Patricia Rivadeneira, Carlos Herrera, Heidy Guzmán, Dioneris Arellano, Isabella Echeverri</i>	93	
Index of vulnerability of elderly people in Medellín, Barranquilla, and Pasto		
<i>Doris Cardona, Ángela Segura, Alejandra Segura, Diana Muñoz, Daniel Jaramillo, Douglas Lizcano, Maite Catalina Agudelo, Catalina Arango, Santiago Morales</i>	101	
Adaptation to Spanish and criterion validity of a scale for the screening of emotional and behavioral problems in early childhood		
<i>Luz Helena Cano, María Natalia Acosta, Adriana Pulido</i>	114	
Prevalence of depressive symptoms and factorial invariance of the Center for Epidemiologic Studies (CES-D) Depression Scale in a group of Mexican indigenous population		
<i>Karen Lizbeth Franco-Díaz, Julián Alfredo Fernández-Niño, Claudia Iveth Astudillo-García</i>	127	
Brief communication		
Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2014: Improved surveillance or increased prevalence?		
<i>Stefano Tassinari, Samuel Martínez-Vernaza, Nicole Erazo-Morera, María Camila Pinzón-Arciniegas, Gloria Gracia, Ignacio Zarante</i>	141	
Instructions for authors		

Editorial

Las enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas se definen como procesos patológicos de evolución prolongada que no se resuelven espontáneamente, rara vez alcanzan una curación completa y, además, generan una gran carga social desde el punto de vista económico, así como desde la perspectiva de la dependencia social y la discapacidad. Tienen una etiología múltiple, su desarrollo es poco predecible, presentan múltiples factores de riesgo y, con algunas excepciones, su origen no es infeccioso (1). Por todo ello, representan un problema nacional e internacional de salud pública que afecta a la mayoría de las naciones, con un gran impacto en las poblaciones de los países en desarrollo (2).

Entre las enfermedades crónicas más importantes se cuentan la hipertensión arterial sistémica, la diabetes, las hiperlipidemias, el sobrepeso y la obesidad, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica, muy ligadas a malos estilos de vida –como las dietas inadecuadas, la ingestión exagerada de alcohol y tabaco, y la vida sedentaria–, así como las discapacidades visuales y auditivas. Actualmente, también se incluye en esta categoría de enfermedades crónicas el HIV/sida.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor del 80 % de todas las enfermedades crónicas ocurren en países de bajos y medianos ingresos, donde vive la mayoría de la población mundial y, por supuesto, afectan la calidad de vida de sus ciudadanos y los presupuestos destinados a la salud (3).

Según las estadísticas del Instituto Nacional de Salud y del Ministerio de Salud y Protección Social, en Colombia la mortalidad por dichas enfermedades, especialmente por enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes mellitus, está por encima de la ocasionada por homicidios y accidentes.

Según el estudio del 2013 llevado a cabo por el Ministerio de Salud y Protección Social y el Centro para el Desarrollo de la Salud Integral Materno, Perinatal Infantil y de la Adolescencia de la Universidad del Valle (CEDETES), la correlación entre la mortalidad cardiovascular y los indicadores de necesidades básicas insatisfechas por departamentos del país reveló que, en la medida en que estas disminuían, la mortalidad cardiovascular aumentaba, lo cual estaría asociado con el consumo de alimentos poco saludables, registrándose una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en Atlántico, Antioquia y Bogotá (4).

En ese mismo estudio se evidenció que los tipos de cáncer más frecuentes en el país son el de estómago y el de cuello uterino en los adultos, y la leucemia en los niños, con una mayor mortalidad por cáncer de estómago, pulmón, próstata y recto entre los hombres, y de cuello uterino, mama, estómago y pulmón en las mujeres. En cuanto a la distribución geográfica, el cáncer de estómago prevaleció en la zona andina, el de mama en los centros urbanos y el de cuello uterino en las zonas de frontera alejadas y en las riberas de los grandes ríos.

Todas estas enfermedades están relacionadas con factores de riesgo que podrían controlarse mejorando el estilo de vida de la población mediante acciones como el consumo de una dieta adecuada, la práctica frecuente de ejercicio físico y, por supuesto, evitar el uso de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco.

En el estudio del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar adelantado en el 2015 a nivel nacional (5), se encontraron cifras muy preocupantes en relación con la frecuencia de sobrepeso (37,7 %) y obesidad (18,7 %), es decir, que 56,4 % de nuestra población tendría trastornos ponderales, lo cual constituye un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, hiperlipidemia y diabetes mellitus.

En este contexto, se han expedido normas nacionales, como la ley de la obesidad del 2009 (aún no reglamentada), y hubo un frustrado intento de aumentar el costo de las bebidas gaseosas, propuesta liderada por el Ministerio de Salud, que fue rechazada por el Congreso de la República, aduciendo que estas bebidas representaban una fuente importante de calorías para la población más desfavorecida, sin tener en cuenta que, en realidad, son otro factor de riesgo para desarrollar algunas de las enfermedades crónicas enumeradas.

Por otra parte, el Instituto Nacional de Salud está a cargo del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), el cual ejerce la vigilancia de enfermedades crónicas como el cáncer de mama y el de cuello uterino, el cáncer en menores de 18 años, las enfermedades huérfanas y la exposición al flúor. Asimismo, es importante destacar la Encuesta Nacional de Demografía y Salud del 2015, liderada por el Ministerio de Salud y Protección Social y Profamilia, en la cual sobresalen aspectos relevantes sobre este tipo de enfermedades y su impacto en la población colombiana (6).

En cuanto a las enfermedades crónicas respiratorias, vale la pena destacar la Ley 1335 del 21 de julio de 2009, la cual reglamenta los lugares libres de humo de tabaco como medida que contribuye a la protección de la salud de los menores de edad y la población no fumadora, así como a la prevención del tabaquismo (7).

La ausencia o la escasez de programas de prevención y educación para los afiliados de las empresas prestadoras de servicios de salud, a pesar de su inclusión entre las funciones a su cargo y de la propia insistencia del Ministerio de Salud, es otro aspecto importante. Además, en este tipo de estrategias deberían estar involucradas las universidades mediante la formación de sus estudiantes en ese sentido.

Este panorama no mejorará mientras nuestro sistema de salud continúe centrado en el manejo de la enfermedad y no en la salud, y las entidades prestadoras de servicios de salud no reconozcan que es más rentable “prevenir que curar”.

Enrique Ardila
Editor asociado, revista *Biomédica*

Referencias

1. **World Health Organization.** The WHO stepwise approach non-communicable diseases and mental health surveillance of risk factors for non-communicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. **Robledo R.** Las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia. Boletín del Observatorio en Salud. 2010;3:1-9.
3. **World Health Organization.** Preventing chronic diseases: A vital investment. Geneva: World Health Organization, Public Health Agency of Canada; 2005.
4. **Bergonzoli G, Rodríguez A.** Lineamientos técnicos y operativos para el análisis de la situación de las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, CEDETES; 2013.
5. **Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo para la Prosperidad Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015. Fecha de consulta:10 de abril de 2018. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/bienestar/nutricion/encuesta-nacional-situacion-nutricional>.
6. **Ministerio de Salud y Protección Social, Profamilia.** Encuesta Nacional de Demografía y Salud, 2015. Fecha de consulta:10 de abril de 2018. Disponible en: <https://profamilia.org.co/docs/ENDS%20%20tomo%201.pdf>.
7. **República de Colombia.** Ley 1335 del 21 de julio del 2009. Diario Oficial N° 47.417 del 21 de julio del 2009.

IMÁGENES EN BIOMEDICINA

Citología por punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas

Andrés Eduardo Duque

Grupo de Citología y Anatomía Patológica, Hospital Dr. José María Vargas, Caracas, Venezuela

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos; en el mundo se asocia con 227.000 muertes anuales, aproximadamente. Es producto de múltiples factores, siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo.

La punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico es una técnica muy eficaz en el diagnóstico de lesiones neoplásicas del páncreas. El diagnóstico citológico mediante esta técnica debe hacerse según los lineamientos para el sistema pancreático-biliar de la *Papanicolaou Society of Cytopathology*. Dichos lineamientos incluyen las indicaciones, las técnicas, la terminología y la nomenclatura, así como los estudios auxiliares, el manejo posterior al procedimiento y los criterios citológicos para el diagnóstico.

La especificidad de una interpretación positiva o maligna para la punción-aspiración pancreática con aguja fina, es de 90 a 95 % en la mayoría de los estudios.

Palabras clave: adenocarcinoma; neoplasias pancreáticas; páncreas; biología celular; patología.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3671>

Fine needle aspiration cytology guided by ultrasound endoscopy in the diagnosis of ductal adenocarcinoma of the pancreas

Pancreatic cancer is the fourth cause of cancer deaths in the United States. Worldwide this type of cancer is responsible for 227,000 deaths per year.

Pancreatic cancer is multifactorial, with smoking being the main risk factor. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is a highly effective technique for the diagnosis of neoplastic lesions of the pancreas. Cytological diagnosis by this technique should be performed under the guidelines of the pancreatic-biliary system of the Papanicolaou Society of Cytopathology. These guidelines address indications, techniques, terminology and nomenclature, ancillary studies and post-procedure management, as well as cytological criteria for diagnosis.

The specificity of a positive or malignant interpretation for the pancreatic fine needle aspiration corresponds to 90-95% in most studies.

Key words: Adenocarcinoma; pancreatic neoplasms; pancreas; cell biology, pathology.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3671>

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos, y a nivel mundial se asocia con 227.000 muertes anuales, aproximadamente.

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen el tabaquismo, los antecedentes familiares de pancreatitis crónica, la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes mellitus, la obesidad, las exposiciones ocupacionales, el origen étnico afro-

americano, la dieta rica en grasas o en carne y con bajo consumo de verduras y folatos, y, probablemente, la infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad periodontal. Aunque el cáncer de páncreas responde a múltiples factores, el tabaquismo y los antecedentes familiares implican un mayor riesgo. Debe recordarse que cerca del 20 % de los tumores pancreáticos se asocian con el tabaquismo (1).

El ultrasonido endoscópico es una modalidad de imágenes diagnósticas de gran utilidad en la detección y el estudio de la extensión de las neoplasias pancreáticas. De hecho, es más sensible que la tomografía computadorizada en la detección de lesiones más pequeñas. Sin embargo, el uso

Correspondencia:

Andrés E. Duque, Urbanización Castillejo, Conjunto Residencial Villa Miravilla, Guatire, Zamora, Miranda, Venezuela
Teléfono: (58-412) 210 3667
andresdp95@gmail.com

Recibido: 16/11/16; aceptado: 06/09/17

exclusivo del ultrasonido endoscópico no siempre se puede distinguir entre procesos benignos y malignos. Por lo tanto, el diagnóstico morfológico es necesario para la confirmación.

La punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico ha evolucionado hasta convertirse en una técnica muy eficaz, con una sensibilidad y especificidad de 98 y 100 %, respectivamente, y ha desplazado otras formas diagnósticas, como la biopsia guiada por tomografía computadorizada, el cepillado endoscópico retrógrado guiado por colangiopancreatografía, y otras biopsias (2,3).

El diagnóstico citológico mediante la punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, debe realizarse bajo los lineamientos para el sistema pancreático-biliar de la *Papanicolaou Society of Cytopathology*. Dichos lineamientos incluyen las indicaciones, las técnicas, la terminología y la nomenclatura, los estudios auxiliares y el manejo posterior al procedimiento, además de los criterios citológicos para el diagnóstico de las enfermedades (4).

La categoría VI de este sistema de clasificación hace referencia a los diagnósticos positivos o malignos, e incluye un grupo de neoplasias que exhiben inequívocamente características citológicas malignas, incluido el adenocarcinoma ductal pancreático y sus variantes, el colangiocarcinoma, el carcinoma de células acinares, el carcinoma de alto gradiente neuroendocrino (células pequeñas y grandes células), el pancreatoblastoma, los linfomas, los sarcomas y las metástasis en el páncreas. Debido a que nueve de cada diez neoplasias malignas en el páncreas son adenocarcinomas ductales convencionales, la categoría “positiva” o “maligna” suele estar relacionada con esta neoplasia. La especificidad de una interpretación positiva o maligna de la punción-aspiración pancreática con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico y el cepillado biliar es muy alta, de 90 a 95 %, en la mayoría de los estudios (4).

Los criterios citológicos varían según el grado de diferenciación tumoral. El adenocarcinoma ductal bien diferenciado presenta un número variable de células con predominio de células ductales, láminas cohesivas de células de tamaño pequeño a mediano, bordes lisos y fragmentos tridimensionales con aumento moderado del tamaño nuclear con relación al núcleo o citoplasma relativamente bajo, apiñamiento celular y superposición, y pérdida

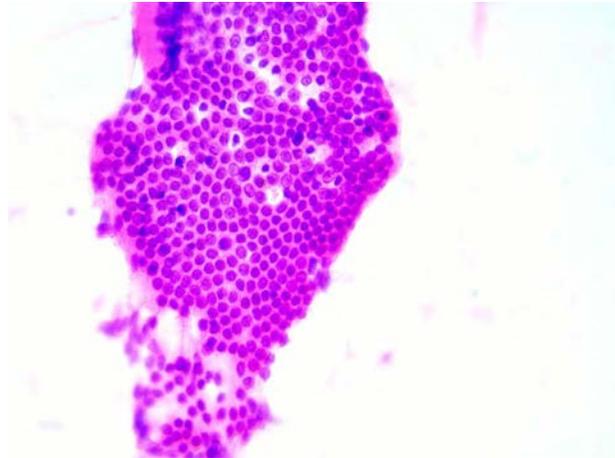


Figura 1. Células ductales pancreáticas benignas. Se evidencia una monocapa de células ductales pancreáticas, con aspecto de panal de abejas, núcleos redondeados y límites citoplásmicos bien definidos. Hematoxilina y eosina, 40X.

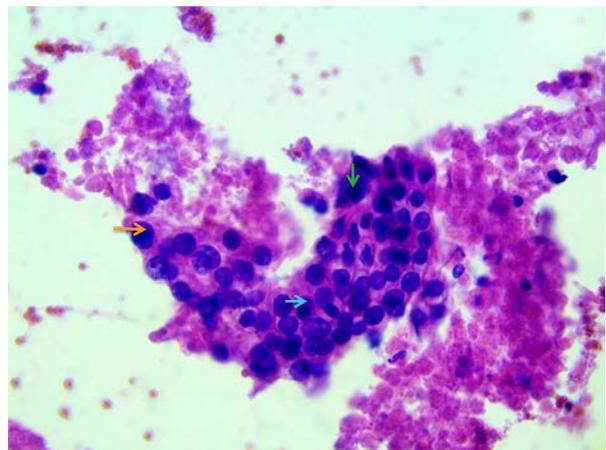


Figura 2. Adenocarcinoma ductal de páncreas moderadamente diferenciado. Se observa un grupo de células ductales con variación de los tamaños nucleares y ligero aumento de la relación núcleo-citoplasma (flecha azul), nucléolos (flecha anaranjada), espaciamiento irregular y contornos nucleares irregulares (flecha verde). Hematoxilina y eosina, 40X.

de la polaridad nuclear, y a menudo se observan núcleos pálidos con cromatina condensada con anisonucleosis leve a moderada, irregularidad de la membrana nuclear con hendiduras y muescas, y nucléolos ausentes u ocasionalmente prominentes. Las mitosis atípicas son raras y la necrosis es poco frecuente (5,6).

El adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado presenta características similares a las mencionadas, pero con fragmentos celulares mayores, de aspecto tridimensional o sincitial aglomerado, con mayor cantidad de células discohesivas, en

tanto que el pleomorfismo celular es más extenso, hay importante anisonucleosis y los nucléolos prominentes son escasos (6,7).

El adenocarcinoma ductal poco diferenciado presenta características llamativas, tales como el pleomorfismo extremo, con casi total ausencia de diferenciación glandular, fragmentos de tejido sincitial poco cohesivos y una población significativa de células malignas grandes y multinucleadas (6,8,9).

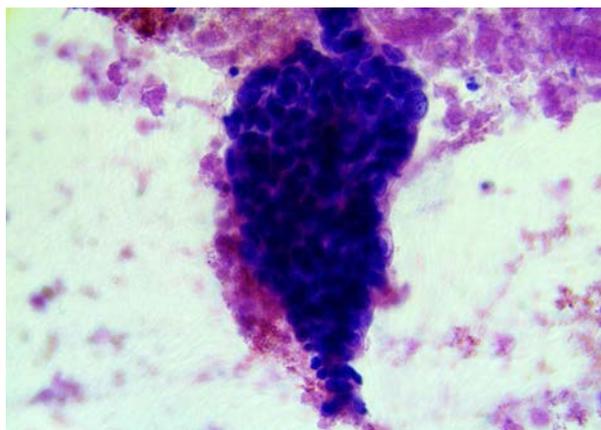


Figura 3. Adenocarcinoma ductal de páncreas moderadamente diferenciado. Se evidencia un conglomerado de células ductales que presenta tridimensionalidad y superposición nuclear. Hematoxilina y eosina, 40X.

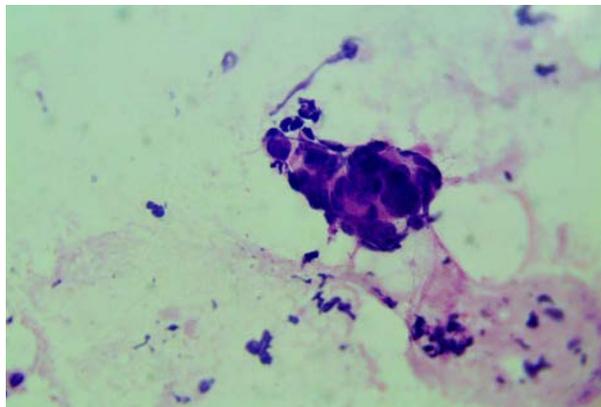


Figura 4. Adenocarcinoma ductal de páncreas moderadamente diferenciado. Se observa un conglomerado de células ductales con apariencia desordenada, marcada anisonucleosis, moderado pleomorfismo nuclear e hiper cromasia. Hematoxilina y eosina, 40X.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Financiación

El presente manuscrito no contó con financiación de ninguna institución.

Referencias

1. **Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M.** Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378:607-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62307-0)
2. **Yun SS, Remotti H, Vázquez MF, Crapanzano JP, Saqi A.** Endoscopic ultrasound-guided biopsies of pancreatic masses: Comparison between fine needle aspirations and needle core biopsies. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:276-82. <https://doi.org/10.1002/dc.20621>
3. **Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I.** Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;114:255-62. <https://doi.org/10.1002/cncr.23637>
4. **Pitman MB, Layfield LJ.** Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. *Cancer Cytopathol*. 2012;122:399-411. <https://doi.org/10.1002/cncy.21427>
5. **Lin F, Staerckel G.** Cytologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer*. 2003;99:44-50. <https://doi.org/10.1002/cncr.11012>
6. **Bardales RH, Stelow EB, Mallery S, Lai R, Stanley MW.** Review of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2006;34:140-75. <https://doi.org/10.1002/dc.20300>
7. **Hruban RH, Fukushima N.** Pancreatic adenocarcinoma: Update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol*. 2007;20:S61-70. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800685>
8. **Layfield LJ, Bentz J.** Giant-cell containing neoplasms of the pancreas: An aspiration cytology study. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:238-44. <https://doi.org/10.1002/dc.20785>
9. **Hoshimoto S, Matsui J, Miyata R, Takigawa Y, Miyauchi J.** Anaplastic carcinoma of the pancreas: Case report and literature review of reported cases in Japan. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8631-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8631>

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome de seudotumor cerebral en una mujer embarazada y con lupus eritematoso sistémico

Mauricio Restrepo¹, Lilliana María Giraldo², Luisa Fernanda Montoya¹, Adriana Lucía Vanegas^{1,3}, Carlos Horacio Muñoz^{1,3}, Gloria María Vásquez¹, Luis Alonso González¹

¹ Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² División de Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad CES-Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

³ Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria crónica que afecta múltiples sistemas orgánicos, incluido el sistema nervioso central. El seudotumor cerebral es un síndrome clínico que se caracteriza por aumento de la presión intracraneal en ausencia de lesiones que ocupen espacio u otra causa detectable, que afecta con frecuencia a mujeres jóvenes y obesas.

Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de seudotumor cerebral y lupus eritematoso sistémico diagnosticado *de novo* durante el embarazo.

Palabras clave: seudotumor cerebral; presión intracraneal; lupus eritematoso sistémico; papiledema; complicaciones del embarazo.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3586>

Pseudotumor cerebri syndrome in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus is a chronic multi-systemic autoimmune disease that affects multiple organ systems, including the central nervous system. Pseudotumor cerebri is a disorder associated with increased intracranial pressure in the absence of a space-occupying lesion or other identifiable cause that affects young and obese women.

We present the case of a pregnant woman with both pseudotumor cerebri and a new diagnosis of active systemic lupus erythematosus.

Key words: Pseudotumor cerebri; intracranial pressure; lupus erythematosus, systemic; papilledema; pregnancy complications.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3586>

El seudotumor cerebral, conocido como hipertensión intracraneal idiopática, o hipertensión intracraneal benigna, es un síndrome clínico caracterizado por el aumento de la presión intracraneal con un parénquima cerebral normal y en ausencia de ventriculomegalia, infección o neoplasia maligna de base (1,2). Es un trastorno raro, de causa desconocida, que se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes obesas (1).

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica autoinmunitaria y multisistémica que afecta especialmente a mujeres en edad fértil (3). El riesgo

de complicaciones obstétricas en las pacientes que lo sufren es significativo; entre tales complicaciones están los resultados desfavorables del embarazo, como el aborto espontáneo y la muerte intrauterina, el retardo del crecimiento intrauterino, el parto prematuro, la ruptura prematura de membranas, el lupus neonatal y la mortalidad perinatal, así como complicaciones en la madre como los brotes de actividad, la preeclampsia y la hipertensión arterial sistémica, especialmente si existe un compromiso renal (3).

El riesgo de brotes de actividad durante el embarazo depende de si ha habido antecedentes y de la actividad de la enfermedad materna (hipocomplementemia o positividad de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (*double-stranded DNA*, dsDNA) entre los seis y los 12 meses previos a la

Correspondencia:

Lilliana María Giraldo, Calle 20 sur N° 35-35, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 576 6666; extensión 1076
lilligiraldo@gmail.com

Recibido: 16/08/16; aceptado: 06/06/17

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la concepción, el diseño, la búsqueda de la bibliografía y la escritura del manuscrito.

concepción; sin embargo, la tasa de exacerbación del lupus eritematoso sistémico varía entre el 7 y el 33 %, y puede alcanzar hasta el 60 % si la enfermedad se encuentra activa en el momento de la concepción (3-5).

En pacientes no embarazadas, las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico son de mal pronóstico, incluidos el compromiso de múltiples órganos y la muerte temprana, y son responsables de hasta 13 % del total de las muertes por el lupus (5). En la mayoría de los reportes de la enfermedad durante el embarazo, se informa el compromiso renal, pero hay pocos registros sobre el pronóstico de la gestación en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas (5,6).

En el lupus eritematoso sistémico, la cefalea tiene una prevalencia variable, de entre 5,6 y 68 % según los diversos reportes (7,8). Además de la cefalea asociada a la actividad de la enfermedad (1,5 a 2 %), descrita como “grave, persistente, que puede ser de tipo migraña, y que no responde al manejo analgésico”, los pacientes pueden presentar cefaleas secundarias causadas por infecciones, hematomas subdurales o meningitis aséptica (7,8). En general, en la mayoría de los pacientes, la cefalea asociada a la enfermedad es de tipo tensional (38,6 a 75 %), seguida por la migraña (10 a 60 %), la producida por el aumento de la presión intracraneal (seudotumor cerebral o hipertensión intracraneal idiopática: 0,7 a 5 %) y la cefalea en racimos (2,5 %) (7,8).

Se reporta el caso de una mujer en embarazo con diagnóstico de seudotumor cerebral como manifestación neuropsiquiátrica del lupus activo diagnosticado *de novo*.

Presentación del caso

Una mujer de 22 años de edad sin enfermedades conocidas consultó al servicio de urgencias por un cuadro de dolor de cabeza intenso asociado con dificultad visual. Refirió varias semanas de edema generalizado, fiebre intermitente, dolor torácico, pérdida del apetito, fatiga y sensibilidad a la luz. Tenía antecedentes de episodios de dolor articular en muñecas y rodillas de dos años de evolución, así como de lesiones cutáneas intermitentes.

En el examen físico general, se encontró alopecia, erupción malar, máculas en las áreas de la piel expuestas al sol y sinovitis simétrica en muñecas y rodillas, en tanto que la evaluación neurológica reveló papiledema bilateral.

Los exámenes serológicos de laboratorio evidenciaron anemia hemolítica con linfopenia y embarazo de nueve semanas. No se practicó tomografía de cráneo y, en la imagen de resonancia magnética tomada sin medio de contraste, no se evidenció ninguna lesión estructural, ni trombosis de senos venosos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal, con una presión de apertura de 30 cm H₂O.

Los estudios analíticos complementarios revelaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en proporción de 1:160 con patrón homogéneo; anticuerpos anti-dsDNA positivos en proporción de 1:40, y 40 UI de anticuerpos anti-Smith (anti-SM) (negativo: <15 IU). Los anticuerpos anticardiolipinas (IgG, IgM) y el anticoagulante lúpico resultaron negativos, y los niveles de complemento se encontraron disminuidos: C3, 39 mg/dl (normal: 90-180), y C4, 4 mg/dl (normal: 10-40). En el uroanálisis se reportaron más de 60 células rojas, la excreción de proteínas fue de 10 g en 24 horas y en la biopsia renal se evidenció una nefritis proliferativa difusa de clase IV con un índice de actividad de 17/24 y un índice de cronicidad de 0/12, asociada con un infiltrado intersticial grave de células inflamatorias.

Al no evidenciarse otras causas del aumento de la presión intracraneal, se planteó el diagnóstico de seudotumor cerebral asociado a lupus eritematoso sistémico *de novo*, activo en una mujer en embarazo con nueve semanas de gestación. Se inició tratamiento con hidroxicloroquina oral y pulsos diarios de 1 g de metilprednisolona intravenosa durante tres días consecutivos.

Durante la hospitalización, no se observó mejoría de la alteración visual ni del compromiso renal, y en la punción lumbar de control se encontró una presión de apertura de 30 cm H₂O. Ante el riesgo de un resultado adverso de la alteración visual y de compromiso irreversible de la función renal, se procedió a la terminación del embarazo y se inició la administración de ciclofosfamida intravenosa.

La paciente no pudo continuar en la institución y la única información disponible señala que, al cabo de cuatro meses de tratamiento, fue admitida en otra institución por crisis epilépticas, psicosis y falla renal.

Consideraciones éticas

La información utilizada fue proporcionada por el Hospital San Vicente Fundación y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de esta institución.

Discusión

El síndrome de seudotumor cerebral puede clasificarse en primario, o hipertensión intracraneal idiopática, y en secundario, el cual responde a una causa de base o a un factor precipitante, como alteraciones venosas cerebrales (trombosis de senos venosos, infecciones del oído medio o mastoides, síndrome de la vena cava superior, fístulas arteriovenosas, estados de hipercoagulación), o al uso de ciertos medicamentos (hormona del crecimiento, tetraciclinas, vitamina A y sus derivados, ácido nalidíxico, sulfonamidas, anticonceptivos orales, esteroides anabólicos, así como al retiro abrupto de esteroides crónicos, litio o indometacina), o a trastornos médicos (obesidad, síndrome de ovario poliquístico, anemia, falla renal, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo o lupus eritematoso sistémico) (2).

La prevalencia anual del seudotumor cerebral en la población general varía entre 0,5 y 2 por 100.000, aumenta a 4 por 100.000 en mujeres obesas en edad fértil, y puede alcanzar 20 por 100.000 en mujeres cuyo peso exceda en 20 % el peso ideal (9,10). Su prevalencia durante el embarazo es similar a la reportada en la población general, entre 2 y 12 % (10), y puede ocurrir durante cualquier trimestre del embarazo, aunque usualmente aparece durante la primera mitad de la gestación (61 %) (10). Generalmente, mejora con el tratamiento conservador y tiene un pronóstico favorable, no aumenta el riesgo de recaídas posteriores, no tiene efectos perinatales y no implica una contraindicación para futuros embarazos (10).

El lupus eritematoso sistémico activo relacionado con el embarazo se asocia con un mayor compromiso renal (proteinuria o hematuria) y hematológico (trombocitopenia) y, a pesar de la administración de altas dosis de esteroides e inmunosupresores, suele afectar negativamente el resultado del embarazo (falla irreversible de órgano) (4). Son pocos

los estudios sobre el lupus neuropsiquiátrico en el embarazo, pero los pocos reportes que ha habido ilustran su gravedad, con manifestaciones como la mielitis transversa, la corea gravídica y la vasculitis necrosante sistémica y cerebral (5,6).

La prevalencia del lupus neuropsiquiátrico (código 1999 según el *American College of Rheumatology*) (11), el cual incluye los síndromes neurológicos del sistema nervioso central, del periférico y el autonómico, así como los trastornos psiquiátricos observados en los pacientes con lupus eritematoso sistémico en quienes se han descartado otras alternativas diagnósticas, varía entre 14 y 80 % (12), y específicamente en el seudotumor cerebral (incluido en la definición de cefalea), fluctúa entre 0,7 y 5 % (7,8).

El diagnóstico de seudotumor cerebral se establece utilizando los criterios de Dandy (revisados en 2013), en los que se describen también los criterios diagnósticos para pacientes sin papiledema (2,9) (cuadro 1).

Los síntomas típicos del seudotumor cerebral incluyen cefalea (75-94 %) (9), oscurecimientos visuales transitorios unilaterales o bilaterales (68-72 %) de corta duración (menos de 60 s) (9), diplopía horizontal (18 %) por parálisis del sexto par craneal (13) y *tinnitus* pulsátil (52-60 %) bilateral en dos tercios de los pacientes (13). El signo clave del seudotumor cerebral lo constituye el papiledema, presente en casi todos los pacientes (9), el cual generalmente es bilateral, aunque se ha descrito como unilateral en 3,6 a 10 % de los casos, e, incluso, puede llegar a estar ausente (9).

En casi la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, la causa del seudotumor cerebral parece estar relacionada con un estado de hipercoagulación que predispone a un mayor riesgo de trombosis y, en consecuencia, a la aparición de trombosis de senos venosos, lo cual conduce a un aumento de la presión intracraneal (14). En el

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de seudotumor cerebral

Criterios requeridos	Con papiledema	Sin papiledema*
Clínicos	Normal o alteraciones en nervios craneales	Alteración unilateral o bilateral del sexto nervio craneal
Imagen cerebral	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Líquido cefalorraquídeo	Análisis normal	Análisis normal
Presión de apertura en la punción lumbar (mm H ₂ O)	≥25	≥25

*En pacientes sin papiledema y sin alteración del sexto nervio craneal, el diagnóstico de seudotumor cerebral se puede sugerir, pero no confirmarse, si el paciente presenta al menos tres de los siguientes signos: silla turca vacía, aplanamiento del aspecto posterior del globo ocular, distensión del espacio subaracnoideo perióptico y estenosis del seno transversal.

seudotumor cerebral asociado al lupus eritematoso sistémico, no se conoce el mecanismo fisiopatológico (15); en algunos reportes se ha sugerido como mecanismo la disminución de la absorción del líquido cefalorraquídeo debido a una alteración mediada por el sistema inmunitario (complejos inmunitarios o anticuerpos, específicamente anti-ro) dirigidos contra las vellosidades aracnoideas (14).

En 1968, Bettman, *et al.* (16), fueron los primeros en reportar un paciente con lupus eritematoso sistémico y seudotumor. Desde entonces, en varios estudios se ha descrito la asociación entre una y otra condición en población adulta (cuadro 2). Sin embargo, no se encontraron reportes de seudotumor cerebral como manifestación neuro-psiquiátrica del lupus durante el embarazo.

Las dos metas del tratamiento del seudotumor cerebral son mejorar los síntomas (cefalea) y prevenir la pérdida visual (10). En las mujeres no embarazadas, la pérdida de peso y la acetazolamida son tratamientos efectivos (10). Durante el embarazo, más que la pérdida de peso, se recomienda una ganancia de peso controlada; la acetazolamida generalmente no se recomienda, aunque no hay información convincente sobre sus efectos adversos en humanos, pero sí de efectos teratogénicos en roedores (18,19). El uso de analgésicos (acetaminofén) y las punciones lumbares seriadas pueden ayudar a controlar los síntomas (18). Los esteroides sistémicos en dosis altas (hasta 2 mg/kg/día) se reservan para tratamientos

urgentes y durante periodos cortos en pacientes con pérdida visual inminente o progresiva, mientras se programa una intervención quirúrgica (10).

En las pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico, se recomienda la hidroxicloroquina durante toda la gestación, para disminuir el número de brotes y de trastornos hipertensivos (3). Los esteroides son el tratamiento de elección en casos de reactivación de la enfermedad: se recomiendan dosis bajas de 5 mg/día de prednisolona y, en casos de actividad grave, pulsos de 250 a 500 mg de metilprednisolona intravenosa (3). La azatioprina se considera el medicamento inmunosupresor de elección en la enfermedad materna grave o resistente a los esteroides (3). La ciclofosfamida, el micofenolato, la leflunomida y el metotrexato tienen efectos teratogénicos y no deben ser utilizados durante la gestación (3).

La paciente de este caso presentó manifestaciones clínicas de seudotumor cerebral similares a las reportadas en la población general y en casos de lupus eritematoso sistémico. La resonancia magnética permitió descartar trombosis de senos venosos y lesiones focales, y la punción lumbar, con un resultado normal en el análisis del líquido, evidenció hipertensión intracraneal. Además, los estudios de los factores procoagulantes fueron negativos. El seudotumor cerebral probablemente fue el resultado de la actividad del lupus eritematoso sistémico, con un compromiso renal importante. Sin embargo, a diferencia del seudotumor cerebral

Cuadro 2. Reportes de casos de seudotumor cerebral asociado con lupus eritematoso en población adulta no embarazada

Autor	N	Síntomas	Actividad de la enfermedad	Tratamiento	Pronóstico
Green, <i>et al.</i> , 1995 (12)	21	Cefalea: 66 pacientes Visión borrosa* Mareo*	Nefritis lúpica: 79 % Proteinuria: 47 % Estado de hipercoagulación clínico o paraclínico: 61 %	Esteroides	Favorable
Hershko, <i>et al.</i> , 2008 (17)	10	Cefalea: 100 % Alteraciones visuales: 50 %	Compromiso articular: 80 % Nefritis lúpica: 60 % Estado de hipercoagulación clínico o paraclínico: 66 % Niveles de C3 bajos: 60 %	Esteroides; acetazolamida	Recurrencia: 20 % Alteraciones visuales persistentes: 10 %
Barahona, <i>et al.</i> , 2009 (15)	34	Cefalea: 82,8% Alteraciones visuales: 45,7 %	Nefritis lúpica 59,3 % Estado de hipercoagulación clínico o paraclínico 60%	Esteroides	Favorable: 85,7 %
Kim, <i>et al.</i> , 2012 (1)	8	Cefalea: 100 % Vómito: 62,5 % Visión borrosa: 75 % Ninguna paciente con obesidad (definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²)	Índice de actividad ≥ 6 : 100 % Nefritis lúpica: 62 % Estado de hipercoagulación clínico o paraclínico: 25 % Niveles de C3 bajos: 100 %	Esteroides; Otros; ciclofosfamida; acetazolamida	Favorable sin compromiso visual residual: 100 %

* En el artículo no aparece el porcentaje.

en el embarazo, o asociado al lupus en pacientes no gestantes, en este caso fue necesario terminar con la gestación ante el riesgo para la madre.

Aunque el seudotumor cerebral se incluye entre los síndromes neuropsiquiátricos asociados al lupus eritematoso sistémico, su importancia se suele subestimar por ser un trastorno raro. Es importante estar alerta ante la posibilidad de que se presente en mujeres jóvenes con cefalea asociada con seudotumor cerebral cuya causa no se ha aclarado, y durante el embarazo en las pacientes con cefalea, alteraciones visuales, historia de lupus o diagnosticado *de novo* y activo, especialmente si existe un compromiso renal importante o los niveles de C3 son bajos.

Asimismo, frente a un resultado adverso, como el de esta paciente, y el desconocimiento del comportamiento del seudotumor cerebral asociado al lupus durante el embarazo, se recomienda mantener un umbral diagnóstico bajo durante la gestación, especialmente en aquellas con este seudotumor o con cefalea resistente al tratamiento, aunque no se evidencien trastornos que sugieran un compromiso sistémico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que en el presente artículo no hay ningún tipo de conflicto de intereses.

Financiación

No se requirió ningún tipo de financiación.

Referencias

1. Kim JM, Kwok SK, Ju J, Kim HY, Park SH. Idiopathic intracranial hypertension as a significant cause of intractable headache in patients with systemic lupus erythematosus: A 15-year experience. *Lupus*. 2012;21:542-7. <https://doi.org/10.1177/0961203311435267>
2. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159-65. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000200>
3. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, *et al.* Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:1-18. <https://doi.org/10.1155/2015/943490>
4. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, *et al.* Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: Clinical features, outcome and risk factors of disease flares — A case control study. *PLoS One*. 2014;9:e104375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104375>
5. de Jesus GR, Rodrigues BC, Lacerda MI, dos Santos FC, de Jesus N, Klumb EM, *et al.* Gestational outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26:537-42. <https://doi.org/10.1177/0961203317693929>
6. El-Sayed YY, Lu EJ, Genovese MC, Lambert RE, Chitkara U, Druzin ML. Central nervous system lupus and pregnancy: 11-year experience at a single center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12:99-103. <https://doi.org/10.1080/jmf.12.2.99.103>
7. Badry R, Gamal RM. Different types of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Neurosci*. 2015;125:357-60. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.951041>
8. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:943-6.
9. Wakerley B, Tan M, Ting E. Idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2015;35:248-61. <https://doi.org/10.1177/0333102414534329>
10. Kesler A, Kupferminc M. Idiopathic intracranial hypertension and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56:389-96. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31828f2701>
11. The American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608. [https://doi.org/10.1001/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1001/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
12. Green L, Vinker S, Amital H, Amir T, Bar Y, Levi Y, *et al.* Pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25:103-8. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(95\)80023-9](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(95)80023-9)
13. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: Mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15:78-91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00298-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00298-7)
14. Herrero A, Mera J, Zea A, Masjuan J. Pseudotumor cerebri and systemic lupus erythematosus. *Rev Clínica Esp*. 2003;203:74-6.
15. Barahona R, Ríos JJ, Méndez I, Pérez I, Soto CI, Noval S, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension and systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *Lupus*. 2009;18:1121-3. <https://doi.org/10.1177/0961203309104429>
16. Bettman JW, Daroff RB, Sanders MD, Joyt WF. Papilledema and asymptomatic intracranial hypertension in systemic lupus erythematosus. A fluorescein angiographic study of resolving papilledema. *Arch Ophthalmol*. 1968;80:189-93. <https://doi.org/10.1001/archophth.1968.00980050191007>
17. Hershko AY, Berkun Y, Mevorach D, Rubinow A, Naparstek Y. Increased intracranial pressure related to systemic lupus erythematosus: A 26-year experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:110-5. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.007>
18. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, Maxfield SD, Tanne E. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol*. 2013;33:9-12. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182594001>
19. O'Neal MA. Headaches complicating pregnancy and the postpartum period. *Pract Neurol*. 2017;17:191-202. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001589>

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome del bebé bronceado, una complicación impredecible de la fototerapia

Juan Sebastián Peinado-Acevedo, Estephanía Chacón-Valenzuela,
Laura Liliana Rodríguez-Moncada

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

El síndrome del bebé bronceado es una rara discromía que se presenta como una complicación de la fototerapia en recién nacidos con ictericia neonatal. Aunque el fenotipo común se ha descrito en pacientes con hiperbilirrubinemia directa secundaria a colestasis, también se conocen casos con hiperbilirrubinemia indirecta en quienes se invierte el patrón de hiperbilirrubinemia e, incluso, otros con hiperbilirrubinemia indirecta aislada.

La fisiopatología de la enfermedad sigue siendo motivo de controversia, por lo que no se ha establecido claramente cuál es la mejor aproximación diagnóstica y terapéutica.

En general, el síndrome se considera leve y se resuelve con la suspensión de la fototerapia; no suele prolongarse más allá del período neonatal y no tiene secuelas a largo plazo. Sin embargo, su aparición constituye una contraindicación absoluta para continuar la fototerapia. En caso de persistir, se recomienda disminuir los niveles de bilirrubina y recurrir a la exanguinotransfusión, pero dado que esta implica riesgos para el neonato, una conducta adecuada sería suspender la fototerapia y reiniciarla si la bilirrubina directa disminuye y se ha descartado el compromiso colestásico, aunque siempre evaluando en forma seriada posibles manifestaciones de encefalopatía aguda por bilirrubina.

El objetivo de este estudio fue presentar el caso de un recién nacido con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO que presentó el síndrome del bebé bronceado. El bebé respondió satisfactoriamente a la suspensión de la fototerapia y a su posterior reanudación, sin necesidad de recurrir a la exanguinotransfusión.

Palabras clave: ictericia; bronceado; hiperbilirrubinemia neonatal; fototerapia; recién nacido; *kernicterus*.
doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3593>

Bronze baby syndrome, an unpredictable complication of phototherapy: A case report

The bronze baby syndrome is an infrequent dyschromia resulting from phototherapy in newborn babies with neonatal jaundice. Even though the common phenotype has been described in patients with direct neonatal hyperbilirubinemia secondary to cholestasis, several cases of patients with indirect neonatal hyperbilirubinemia who have managed to reverse it have been reported, as well as patients with isolated hyperbilirubinemia.

Currently, the physiopathology of this condition is still a subject of controversy and, therefore, there is a lack of clear conducts for its correct diagnosis and treatment.

Generally, this syndrome has been considered as a mild condition that is resolved with the suspension of phototherapy. Its duration is usually not greater than the neonatal period, and it has no long-term sequelae. However, its occurrence is considered an absolute contraindication for the continuation of phototherapy. In case of persistence, the recommendation is to decrease bilirubin levels and proceed with exchange transfusion; this procedure, however, represents risks for the newborn, so our recommendation is to suspend phototherapy and reinitiate it if the direct bilirubin value decreases, and cholestasis compromise has been discarded. Serial evaluations of acute encephalopathy caused by bilirubin are absolutely recommended.

The objective of this paper was to describe the case of a newborn with ABO incompatibility who developed the bronze baby syndrome. This patient responded satisfactorily to the suspension and resumption of phototherapy without exchange transfusion.

Key words: Jaundice; suntan; hyperbilirubinemia, neonatal; phototherapy; infant, newborn; kernicterus.
doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3593>

Contribución de los autores:

Juan Sebastián Peinado-Acevedo: historia clínica del caso

Laura Liliana Rodríguez-Moncada, Estephanía Chacón-Valenzuela y Juan Sebastián Peinado-Acevedo: análisis del caso, búsqueda de la bibliografía, redacción y edición del manuscrito

El síndrome del bebé bronceado es una rara discromía que se presenta como complicación de la fototerapia en recién nacidos con ictericia neonatal. Fue descrito por primera vez por Kopelman, *et al.* (1), en 1972, quienes lo definieron como la presencia de decoloración cutánea oscura (tono grisáceo), que puede observarse también en el suero y la orina del recién nacido.

El fenotipo clásico del síndrome se presenta en neonatos con hiperbilirrubinemia directa secundaria a colestasis sometidos a fototerapia, aunque también se han reportado casos durante el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta por inversión de su patrón, e, incluso, en casos secundarios a leves elevaciones de la bilirrubina directa o hiperbilirrubinemia indirecta aislada (2,3).

Se presenta un caso clínico de este síndrome durante la aplicación de fototerapia continua para contrarrestar una hiperbilirrubinemia indirecta neonatal secundaria a incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO. El bebé evolucionó adecuadamente con la suspensión de la fototerapia y su posterior reinicio, sin necesidad de recurrir a la exanguinotransfusión.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido a término (edad de gestación 38 ± 4 semanas), grande para dicha edad (4.080 g), hijo de una madre de 26 años, con dos embarazos y un aborto previos (G2A1) y grupo sanguíneo O Rh⁺, quien tuvo ocho controles prenatales. En las ecografías obstétricas se observó macrosomía, la prueba de tamización para diabetes gestacional fue negativa y el resto de exámenes de control fueron normales, incluida la prueba de tamización para estreptococo del grupo B.

La cesárea programada debido a la macrosomía se realizó sin complicaciones para la madre o el bebé; hubo una adecuada adaptación neonatal, y el grupo sanguíneo del bebé se clasificó como A Rh⁺. El neonato presentó ictericia en las primeras 24 horas de vida, por lo que se hizo bilirrubinometría transcutánea y se encontraron niveles elevados. Este resultado se confirmó, registrándose los siguientes niveles en suero a las 18 horas

de vida: bilirrubina total: 8,91 mg/dl; bilirrubina indirecta: 8,27 mg/dl; bilirrubina directa: 0,64 mg/dl; hemoglobina: 12 g/dl, y resultado positivo en la prueba directa de Coombs.

Dados estos resultados, se diagnosticó hiperbilirrubinemia indirecta neonatal secundaria a incompatibilidad del grupo ABO, y se inició fototerapia continua. El bebé presentó aumento progresivo de bilirrubinas, por lo cual se requirió fototerapia prolongada; en el séptimo día se presentó una elevación marcada de la bilirrubina directa y, por ello, se decidió suspender la fototerapia.

Una vez confirmados los valores de bilirrubina, y después de verificar la ausencia de alteraciones en las pruebas de función hepática, se tomó una ecografía abdominal con la cual se descartó una etiología obstructiva.

En el octavo día, el bebé presentó coloración cutánea grisácea, predominantemente en las zonas expuestas a la fototerapia, con un compromiso aproximado de 40 % de la superficie corporal (figuras 1 y 2).

Al día siguiente, tras la suspensión de la fototerapia, hubo una disminución importante de la bilirrubina directa, por lo que se decidió reiniciar la fototerapia



Figura 1. Coloración grisácea de la piel con predominio en el abdomen por ser la zona de mayor exposición a la luz emitida por la lámpara de fototerapia

Correspondencia:

Juan Sebastián Peinado-Acevedo, Carrera 25 N° 19-19, apartamento 304 sur, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (57) (318) 366 2985
jpeinado@unab.edu.co

Recibido: 07/09/16; aceptado: 29/11/17



Figura 2. Ictericia de la cara y coloración grisácea en el tórax

y continuarla durante dos días más, y aunque no se presentaron nuevos aumentos de la bilirrubina directa (figura 3), la coloración cutánea persistió durante la hospitalización.

El día en que se dio de alta, la madre reportó la presencia de orina grisácea, lo cual no pudo ser comprobado por el personal clínico. La coloración cutánea disminuyó progresivamente según lo referido por la madre y en el control del primer mes de vida el bebé ya no la presentaba ni en la piel ni en las mucosas, y su desarrollo físico y neurológico era adecuado.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la autorización de los padres para el uso de las fotografías.

Discusión

El síndrome del bebé bronceado es una entidad clínica de suma importancia, especialmente para el personal de las unidades de neonatología en casos de aplicación de fototerapia, ya que la frecuencia de los efectos secundarios es baja y es poco lo que se conoce sobre la fisiopatología del síndrome, lo cual significa que no se cuenta con guías para su manejo clínico y terapéutico, ni para los exámenes de laboratorio que deben hacerse a estos recién nacidos.

La fisiopatología del síndrome sigue siendo motivo de controversia. Rubaltelli, *et al.*, en 1983, plantearon la teoría de la acción conjunta del cobre y la porfirina, la cual señala que la elevación simultánea de las porfirinas séricas y del nivel de cobre debido a la colestasis, conducía a la formación de derivados de cobre-porfirina (Cu²⁺-porfirina) que se convierten en productos fotoquímicos y son sometidos a fotodestrucción, probablemente sensibilizados por la bilirrubina (4); además, registran un ligero aumento en la absorbancia de la luz ultravioleta, alrededor de 520 a 600 nm, en regiones espectrales cercanas al rojo, así como una coloración marrón, lo que conlleva aumento en la concentración y la acumulación dérmica de estos derivados, y condiciona la aparición de la hiperpigmentación en el síndrome del

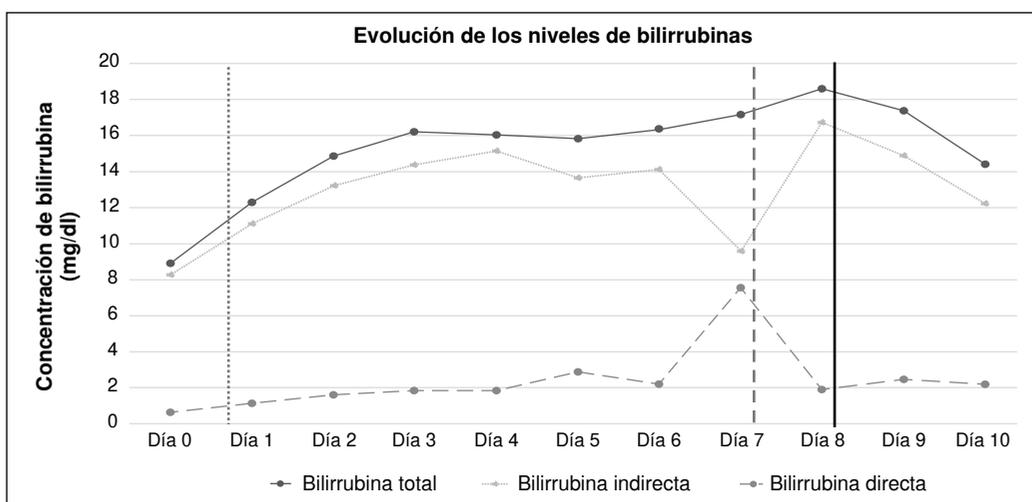


Figura 3. En el eje vertical aparecen las concentraciones de bilirrubinas en miligramos por decilitro (mg/dl) y, en el eje horizontal, el tiempo en días. Las líneas verticales representan el inicio de la fototerapia (línea de puntos), su suspensión (línea de rayas) y su reinicio y la aparición de la coloración grisácea en la piel (línea continua). Las líneas horizontales representan la bilirrubina total (línea continua), la bilirrubina indirecta (línea de puntos) y la bilirrubina directa (línea de rayas).

bebé bronceado (5). Con base en los resultados obtenidos, estos autores concluyeron que la condición se presentaba cuando había presencia simultánea de hiperporfirinemia, hiperbilirrubinemia y colestasis, y se recurría a la fototerapia (4).

Sin embargo, no todos los recién nacidos con colestasis y niveles plasmáticos elevados de bilirrubina directa e indirecta, desarrollan el síndrome durante la fototerapia; de hecho, el paciente en cuestión solo presentó elevación de las bilirrubinas durante la manifestación clínica de su hiperpigmentación.

En el 2011, en el estudio realizado por McDonagh con base en experimentos de laboratorio, así como en el hecho de que las moléculas de cobre-porfirinas son químicamente grandes y que la bilirrubina es un fotosensibilizador poco eficiente que pierde fácilmente la energía de fotoexcitación debido a otros procesos de isomerización no radiantes, solo se observó una ligera pérdida de absorbancia, de alrededor de 400 nm, de la bilirrubina en presencia de concentraciones altas de cobre, pero no se registraron cambios espectrales en la coloración. El autor concluyó que la hipótesis resultaba fotoquímicamente inverosímil a nivel molecular, dado que las mediciones controladas mediante espectroscopias *in vitro* habían evidenciado que la bilirrubina no lograba fotosensibilizar la degradación de cobre-porfirinas, y era poco probable que fueran sus derivados los causantes del bronceado, pues su absorbancia molar es muy pequeña y por ello no podrían generar la coloración (5).

En conclusión, la etiología del síndrome sigue siendo un enigma. De todas maneras, es importante resaltar que los estudios moleculares fueron experimentales y todavía no hay estudios clínicos en recién nacidos que comprueben estas teorías.

El caso presentado aporta nueva información con respecto al hecho de que no siempre la hiperbilirrubinemia directa secundaria a colestasis precede el desarrollo del síndrome del bebé bronceado. La fototerapia podría provocar una inversión del patrón de hiperbilirrubinemia, ya que genera cambios moleculares del cobre que facilitarían la liberación del pigmento en la dermis, lo cual es totalmente reversible con el retiro del estímulo.

El síndrome sigue considerándose una condición leve que se resuelve con la suspensión de la fototerapia (6). En este sentido, se han reportado casos en los que la coloración ha desaparecido al cabo de

una semana, o, como máximo, al mes de vida, sin dejar secuelas a largo plazo, como en el presente caso. Debe anotarse, sin embargo, que la aparición del síndrome se considera una contraindicación absoluta para continuar la fototerapia (7).

Conclusión

Aunque el síndrome del bebé bronceado exige la suspensión de la fototerapia y practicar la exanguinotransfusión, debe recordarse que esta última implica una mayor morbilidad y requiere procedimientos invasivos que, en sí mismos, implican un riesgo para el neonato. Por lo tanto, se sugiere que lo adecuado podría ser suspender la fototerapia y reiniciarla si la bilirrubina directa disminuye, siempre practicando exámenes seriados físicos y neurológicos completos, debido al riesgo teórico de una mayor neurotoxicidad en estos pacientes. Además, la bilirrubina directa debe controlarse en suero en lugar de mediante bilirrubinetría transcutánea, ya que la medición sérica permite diferenciar entre bilirrubina directa e indirecta y no se altera por la exposición a la fototerapia.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Financiación

La elaboración de este reporte no obtuvo financiación de ninguna fuente diferente a los autores.

Referencias

1. **Ottinger D.** Bronze baby syndrome. *Neonatal Netw.* 2013; 32:200-2. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.32.3.200>
2. **Kopelman AE, Brown RS, Odell GB.** The "bronze" baby syndrome. A complication of phototherapy. *J Pediatr.* 1972; 81:466-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80172-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80172-0)
3. **Ngoc Le T, Reese J.** Bronze baby syndrome. *J Pediatr.* 2017;188:301. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.005>
4. **Rubaltelli FF, Jori G, Reddi E.** Bronze baby syndrome: A new porphyrin-related disorder. *Pediatr Res.* 1983;17:327-30. <https://doi.org/10.1203/00006450-198305000-00004>
5. **McDonagh AF.** Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr.* 2011;158:160-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.014>
6. **Ramachandran A.** Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatr Child Health.* 2016;26:162-8. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2015.12.002>
7. **American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>

ARTÍCULO ORIGINAL

Contaminación por mercurio de leche materna de madres lactantes de municipios de Antioquia con explotación minera de oro

Carlos Federico Molina^{1,2}, Catalina María Arango³, Hernán Sepúlveda¹

¹ Grupo en Salud y Seguridad en el Trabajo, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo de Investigación BISMA, Tecnológico de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La leche materna es esencial para el desarrollo del ser humano, pero puede contener sustancias tóxicas provenientes de la contaminación ambiental, especialmente en las áreas mineras.

Objetivo. Determinar la prevalencia de la contaminación con mercurio de la leche materna de mujeres lactantes residentes en los municipios con explotación minera de oro.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal de 150 madres lactantes de cuatro municipios mineros de Antioquia (El Bagre, Segovia, Remedios y Zaragoza), a quienes se les hizo una encuesta sobre factores sociodemográficos, ocupacionales y ambientales relacionados con el mercurio, y se les tomaron muestras de leche materna, de orina y de cabello. Se calculó el promedio de la concentración de mercurio y las prevalencias municipales de contaminación.

Resultados. El promedio de la concentración de mercurio en la leche materna fue de 2,5 (\pm desviación estándar 9,2) $\mu\text{g/L}$. La prevalencia de muestras de leche materna con niveles altos de mercurio fue de 11,7 %.

Conclusión. En este estudio se evidencia un grave problema en las regiones mineras auríferas de Antioquia por el efecto de la contaminación con mercurio en sectores de la población más vulnerable.

Palabras clave: mercurio; contaminación; leche humana; lactancia materna; minería; oro; Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3609>

Mercury contamination in breast milk of nursing mothers in gold mining municipalities of Antioquia, Colombia

Introduction: Breast milk is essential for human development, but it may contain toxics derived from environmental pollution, especially in mining areas.

Objective: To assess the prevalence of mercury contamination in breast milk and factors associated with its transfer to nursing mothers living in municipalities with gold mining.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study with 150 nursing mothers in four municipalities of Antioquia (El Bagre, Segovia, Remedios and Zaragoza) with a mining tradition. We surveyed these mothers to obtain information on their sociodemographic, occupational and environmental factors related to mercury, and we took breast milk, urine and hair samples. We calculated mercury level averages and the contamination prevalence per municipality.

Results: Mercury average in breast milk was 2.5 (\pm standard deviation: 9.2) mg/L . The prevalence of mercury contamination in samples with a high level of mercury was 11.7%.

Conclusion: This study shows that there is a serious problem of mercury contamination in gold mining regions of Antioquia, with significant involvement of the most vulnerable population.

Key words: Mercury; contamination; milk, human; breast feeding; mining; gold; Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3609>

Correspondencia:

Carlos Federico Molina, Calle 62 N° 52-59, Medellín, Colombia
Teléfono: (544) 219 6432; fax: (544) 219 6800
carlosfedericom@gmail.com

Recibido: 15/09/16; aceptado: 15/03/17

La exposición a mercurio tiene efectos neurológicos a corto y a largo plazo, especialmente durante el periodo de la vida en la que los sistemas se encuentran en formación y desarrollo (1-6). En diversos estudios se ha detectado mercurio y otros

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del manuscrito; al análisis e interpretación de los datos; a la redacción del manuscrito y a la revisión crítica del contenido intelectual.

metales pesados en mujeres gestantes y en la leche materna, la cual se ha determinado como la principal fuente de exposición a mercurio durante esta fase crítica del ciclo vital humano (6).

En las zonas de explotación minera de oro, la exposición al mercurio se deriva del uso de este tóxico durante el proceso productivo y extractivo del metal, ya que el material extraído de la mina se amalgama con mercurio para separar el oro del material menos valioso; esta amalgama se somete después a calcinación para liberar el oro, pero, también, produce vapores de mercurio que son inhalados por los mineros (7-11), los compradores de oro y la comunidad en general, incluidas las mujeres. Estos vapores de mercurio metálico son transportados a la atmósfera para después precipitarse y depositarse en los cuerpos de agua (11,12), donde, por acción de los microorganismos, pasan por un proceso de metilación que los transforma en metilmercurio, el cual contamina los alimentos de consumo humano, especialmente el pescado (7,8,13).

La utilización de mercurio en la explotación de oro en los municipios de Segovia, Remedios, Zaragoza, El Bagre y Nechí, ha convertido al departamento de Antioquia en el lugar con la mayor contaminación de mercurio per cápita en el mundo (14). En estos municipios se ha estimado que hay entre 15.000 y 30.000 mineros artesanales de oro, además de los que trabajan con grandes compañías mineras, y que la producción fluctúa entre 10 y 20 toneladas de oro al año (2010), lo cual exige el uso de alrededor de 93 toneladas de mercurio (14). Se calcula, asimismo, que el 63 % de la producción total de oro de Colombia se deriva de la explotación que se lleva a cabo en el departamento de Antioquia (15). En las ciudades, los niveles de mercurio en el aire están entre 300 ng Hg/m³ y 1'000.000 ng Hg/m³ (mediciones hechas en los sitios de compra de oro), con un promedio de 10.000 ng Hg/m³ en las áreas residenciales (14), niveles peligrosamente altos si se comparan con los 1.000 ng Hg/m³ permisibles según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (14,16,17).

La leche materna es esencial para el desarrollo físico, mental y cognitivo del recién nacido, y previene un número significativo de enfermedades (18,19). La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida (20,21). Paradójicamente, a pesar de sus innegables beneficios, la leche materna puede contener sustancias tóxicas, como el mercurio, provenientes

de la contaminación ambiental a la que se exponen las madres durante la gestación y en el periodo de lactancia, tanto, que se ha establecido como la principal fuente de exposición a metales pesados durante el periodo neonatal (6,21). A pesar de la magnitud del problema de contaminación del aire por mercurio metálico en áreas de explotación de oro, en pocos estudios se ha valorado la presencia de esta sustancia tóxica en la leche materna en dichas zonas (22,23). La mayoría de los estudios en que se ha evaluado el papel del mercurio durante las fases de gestación y lactancia, no se han hecho en comunidades dedicadas a la explotación minera sino en comunidades de pescadores en las que la principal fuente de exposición al mercurio son los peces y los alimentos contaminados con metilmercurio (20-24).

En este contexto, el presente estudio buscó determinar las concentraciones de mercurio total en la leche materna, la orina y el cabello de mujeres en periodo de lactancia residentes en municipios con explotación minera de oro en el departamento de Antioquia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio de corte transversal en los municipios de Segovia, Remedios, Zaragoza y El Bagre, ubicados en zonas de explotación minera de oro a gran y pequeña escala en el departamento de Antioquia (Colombia). Segovia y Remedios están en el noroeste de Antioquia, y su principal actividad económica es la minería de oro, especialmente la minería de veta; en tanto que los municipios de El Bagre y Zaragoza están en el norte del departamento, a orillas del río Nechí, y su principal actividad económica es la minería de oro, especialmente la minería de aluvión (figura 1).

La población objeto de estudio estuvo constituida por mujeres en periodo de lactancia que llevaban residiendo en el área urbana de estos municipios durante, por lo menos, 12 meses y aceptaron participar en el estudio.

Muestra

Para la estimación del tamaño de la muestra, se consideraron los siguientes criterios: un nivel de confianza del 95 %, una proporción esperada de mujeres lactantes con concentraciones de mercurio por encima de lo permitido del 7 % y una precisión del 4 %. Los datos para el cálculo del tamaño de la muestra se basaron en un estudio realizado en

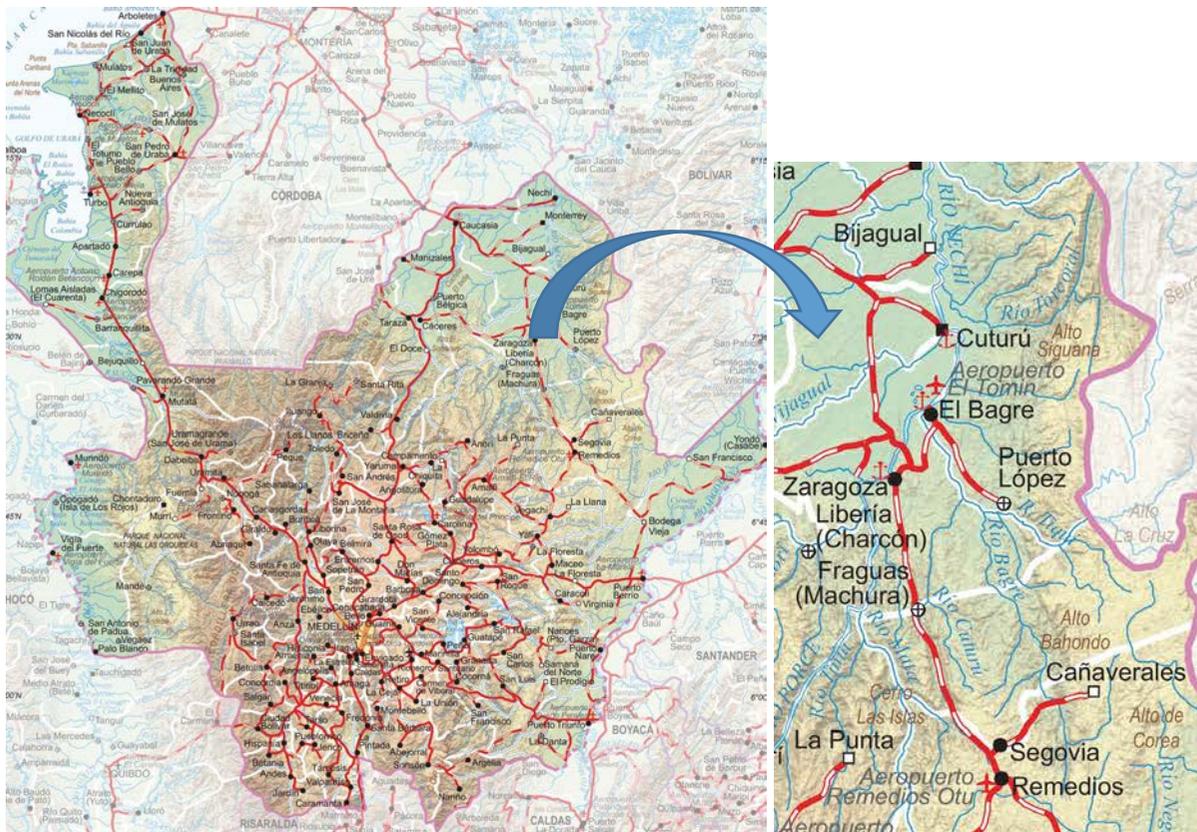


Figura 1. Mapa hidrográfico de la zona de estudio. Fuente: Instituto Geográfico Agustín Codazzi

tres áreas mineras de tres países diferentes (23). De este modo, el tamaño calculado de la muestra con el programa Epidat™, versión 4.0, fue de 150 mujeres.

El número de madres se asignó proporcionalmente por municipio, es decir, el porcentaje de participación de cada uno en el tamaño de la muestra fue igual a su participación en el tamaño de la población; así, se seleccionaron 55 madres en El Bagre, 50 en Segovia, 28 en Zaragoza y 17 en Remedios. Las 150 participantes se seleccionaron de manera directa con base en un censo en los hospitales de los cuatro municipios.

Recolección de la información

La recolección de los datos en campo se hizo mediante una encuesta de 80 preguntas sobre factores de riesgo de exposición relacionados con la ocupación o trabajo de las participantes y sobre factores ambientales. La encuesta sociodemográfica se ajustó a los criterios de encuestas similares utilizadas en los programas de evaluación del riesgo por exposición a mercurio de algunos programas de las Naciones Unidas (24,25).

El investigador principal, con formación en salud ocupacional y toxicología, recolectó la información entre los meses de enero y mayo de 2015.

Muestras de leche materna, orina y cabello

Para medir la concentración de mercurio en la leche materna, se tomó una muestra de leche en el transcurso de los tres primeros meses a partir del parto: se le pidió a la madre lactante que recolectara 15 ml de leche materna por escurrimiento a cualquier hora del día, en tubos de ensayo previamente tratados con ácido nítrico, procedimiento este utilizado en diversos estudios internacionales (26-32). Asimismo, las participantes tomaron las muestras de su orina según las instrucciones que se les impartieron, es decir, se recogió la primera orina de la mañana, en tanto que las muestras de cabello se tomaron en la región occipital siguiendo los procedimientos estándar de recolección de este tipo de muestras (33): se cortaron con tijeras de acero inoxidable entre 100 y 200 mg de cabello muy cerca del cuero cabelludo, las cuales se almacenaron en bolsas de polietileno individuales de cierre hermético de 5 x 10 cm.

Una vez recolectadas las muestras, las bolsas se rotularon y se almacenaron en las neveras de los centros hospitalarios de cada uno de los municipios, para luego ser trasladadas en neveras portátiles a una temperatura de 4 °C al Laboratorio de Toxicología y Gestión Ambiental de la Universidad de Córdoba en las siguientes 72 horas.

Las muestras de leche materna y de orina para el análisis de mercurio total, se homogeneizaron y se secaron, y las de cabello se lavaron y homogeneizaron. Posteriormente, las muestras se calcinaron a 650 °C en un horno de grafito; el mercurio liberado fue atrapado en un amalgamador de oro para, posteriormente, medirlo por espectrometría de absorción atómica, según el método EPA 7473 en un analizador directo de mercurio DMA 80 (34). El límite de detección de mercurio total en la leche materna y en la orina fue de 0,5 µg/L y, en el cabello, de 0,1 µg/kg.

Para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos en las distintas matrices, se establecieron diferentes criterios de control de calidad: una curva de calibración con un coeficiente mínimo de correlación de 0,999, el análisis de los blancos por cada lote de muestras, la verificación de los estándares de control, las pruebas por duplicado para evaluar la ausencia de vidrio en 10 % de las muestras, así como pruebas en el Laboratorio de Aguas de Cartagena (Acuacar) y en el Laboratorio de la Universidad de Cartagena, los cuales cuentan con la acreditación ISO 17025:2005 y son reconocidos en análisis toxicológico.

Los límites permisibles para las diferentes muestras fueron de 4 µg/L para la leche materna (35), de 1 µg/kg para el cabello (36) y de 20 µg/L para la orina (37).

Análisis de los datos

La concentración de mercurio total en leche materna y los datos sobre las características personales, ocupacionales y ambientales, se expresaron como distribuciones de frecuencias y porcentajes. Asimismo, se calcularon la media, la mediana y la desviación estándar, y se verificó el supuesto de distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors.

La correlación entre la concentración de mercurio total en la leche materna y la registrada en la orina y el cabello, se calculó en correlaciones bivariadas mediante la estimación de los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia. Las participantes aceptaron ser parte del estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Resultados

Se evaluaron 150 mujeres lactantes, residentes en los municipios de El Bagre, Segovia, Zaragoza y Remedios; 50 % de ellas había residido en el municipio durante 17 años o menos, 55,3 % vivía en zonas de minería de aluvión y, 44,7 %, en zonas de minería de socavón. El 50 % de las mujeres tenía 22 años de edad o menos, y la mayoría solo había estudiado hasta la secundaria; 78 % de ellas estaban casadas o vivían en unión libre (cuadro 1).

Con respecto a las características de salud de las participantes, se observó que 56,7 % eran multiparas y 18,7 % tenían antecedentes de abortos. Cabe señalar que 38 % de ellas había sufrido un episodio de malaria en el pasado y en el 44 % se registró una mediana de tres amalgamas dentales.

En relación con los hábitos de salud, ninguna madre refirió fumar cigarrillos en el momento de la encuesta; 22 % de ellas consumía licor y 27 % hacía ejercicio regularmente, con una mediana de tiempo dedicado al ejercicio de tres días por semana (cuadro 1).

Al indagar por las condiciones ambientales y habitacionales en las que vivían las mujeres lactantes, se encontró que el material predominante de construcción de las viviendas era el ladrillo en las paredes, y la baldosa y el cemento en los pisos. La mayoría de las viviendas (68 %) contaba con todos los servicios domiciliarios básicos: energía eléctrica, acueducto y alcantarillado; sin embargo, 18,7 % de las mujeres manifestó que su vivienda no disponía de acueducto ni alcantarillado, 11,3 % de las viviendas solo contaba con energía eléctrica y tan solo 2 % carecía de todos los servicios básicos.

En cuanto a la cercanía de la vivienda a los lugares de compra y de beneficio del oro, se evidenció que 15,3 % de las mujeres vivía a menos de 50 metros de un lugar de compra de oro, 24 %, a dicha distancia de un lugar de beneficio del oro, y la mayoría de ellas pasaba todo el día en su hogar (cuadro 1).

En relación con la exposición ocupacional al mercurio en las madres lactantes, se determinó que 18,7 % de ellas había trabajado con mercurio

Cuadro 1. Características sociodemográficas, ocupacionales y ambientales de mujeres lactantes de los municipios de estudio

Variable	n (%)
Municipio de residencia	
El Bagre	55 (36,7)
Zaragoza	28 (18,7)
Segovia	49 (32,7)
Remedios	18 (12)
Estado civil	
Casada/unión libre	117 (78)
Soltera/separada	33 (22)
Escolaridad	
Estudios primarios	34 (22,7)
Estudios secundarios	105 (70)
Estudios tecnológicos y universitarios	11 (7,3)
Consume licor	
Sí	33 (22)
No	117 (78)
Hace ejercicio	
Sí	27 (18)
No	123 (82)
Presencia de amalgamas dentales	
Sí	66 (44)
No	84 (56)
Número de embarazos	
Primípara	65 (43,3)
Múltipara	85 (56,7)
Antecedentes de aborto	
Sí	28 (18,7)
No	122 (81,3)
Antecedentes de malaria	
Sí	57 (38)
No	93 (62)
Distancia entre la casa y el lugar de compra de oro más cercano (metros)	
A menos o igual a 50	23 (15,3)
Más de 50	127 (84,7)
Distancia entre la casa y beneficiario del oro más cercano (metros)	
A menos o igual a 50	36 (24)
Más de 50	114 (76)
Trabaja fuera del hogar	
Sí	17 (11,3)
No	133 (88,7)
Antecedentes de trabajo con mercurio	
Sí	28 (18,7)
No	122 (81,3)
Oficio del compañero o jefe de hogar	
Minero	91 (60,7)
No minero	59 (39,3)
Quema mercurio en la casa	
Sí	39 (26)
No	111 (74)
Almacena mercurio en la casa	
Sí	28 (18,7)
No	122 (81,3)

en el pasado, pero ninguna lo manipulaba en el momento de la encuesta; la mayoría de ellas había suspendido hacía un año los oficios relacionados con la manipulación de este metal. Además, se evidenció que el oficio más común en los compañeros permanentes o jefes del hogar era el de minero (60,7 %) y que 8 % de las mujeres los

ayudaban en sus labores. El 46 % de las mujeres lavaba la ropa de toda la familia y solo 11,3 % trabajaba fuera del hogar ocho horas diarias durante los siete días de la semana. Es importante resaltar que en 26 % de los hogares de las mujeres se hacía quema de mercurio dentro de la vivienda y 18,7 % lo almacenaba en sus casas (cuadro 1).

Mercurio total en la leche materna

La concentración promedio de mercurio total en la leche materna fue de 2,11 µg/dl (±7,17). En 11,3 % de las muestras de leche materna se encontraron niveles por encima de los permisibles (35). La concentración promedio de mercurio total en la leche materna en los municipios de El Bagre, Zaragoza, Segovia y Remedios, fue de 3,42 µg/dl (±11,34), 0,8 µg/dl (±0,63), 1,76 µg/dl (±3,35) y 1,12 µg/dl (±0,71), respectivamente. En el municipio de El Bagre, 16,4 % de las muestras de leche materna superaba los niveles permisibles de mercurio (35), en tanto que en Zaragoza fue de 7,1 %, en Segovia de 10,2 % y en Remedios de 5,6 % (cuadro 2).

Mercurio total en la orina

La concentración promedio de mercurio total en la orina fue de 3,88 µg/dl (±4,41) y el 6,7 % de las muestras superó el límite tolerado (37), el cual fue mayor en las mujeres lactantes residentes en el municipio de Segovia (4,56 µg/dl ± 4,88), seguido de El Bagre (4,1 µg/dl ± 4,7), de Zaragoza (2,82 µg/dl ± 3,92), y, por último, de Remedios (3,04 µg/dl ± 2,05). El porcentaje de muestras de orina que superaron los límites permisibles de mercurio varió entre 12,2 %, en el municipio de Segovia, y 3,6 % en Zaragoza; sin embargo, en Remedios ninguna de las muestras superó el límite permisible (37) (cuadro 2).

Mercurio total en el cabello

Con respecto a la concentración de mercurio en el cabello, se determinó un promedio de 1,25 µg/

kg (± 1,61), y el 35,3 % de las muestras de cabello superó el límite permisible (36). En el municipio de El Bagre, la concentración de mercurio en el cabello registró un promedio de 1,26 µg/kg (± 1,86), y 32,7 % las muestras superó el límite permisible, en tanto que, en Zaragoza, el promedio fue de 1,10 µg/kg (± 1,48), y 35,7 % de las muestras superó el límite permisible (36). Además, en Zaragoza se evidenció una correlación positiva y significativa entre las concentraciones de mercurio en el cabello y la de mercurio total en la leche materna, pero no así con las concentraciones de mercurio en la orina (cuadro 2).

En el municipio de Segovia, la concentración promedio de mercurio en el cabello fue mayor que en los demás municipios (1,58 µg/kg, ± 1,65), y 49 % de las muestras superó el límite permisible. Asimismo, se evidenció una correlación positiva y significativa entre las diferentes matrices evaluadas (orina y cabello) con la concentración de mercurio total en la leche materna (cuadro 2).

Las mujeres residentes en el municipio de Remedios presentaron una concentración promedio de mercurio en cabello de 0,65 µg/kg (± 0,29), asimismo, el 11 % de las muestras de cabello superó los límites permisibles. A diferencia de lo observado en los demás municipios, no se evidenció una correlación entre las diferentes matrices evaluadas (orina y cabello) y la concentración de mercurio total en la leche materna (cuadro 2).

Sin embargo, en general se evidenció una correlación positiva y significativa entre las diferentes

Cuadro 2. Concentraciones de mercurio en las diferentes matrices evaluadas en mujeres lactantes de dos municipios auríferos de Antioquia

		Media (desviación estándar)	Mediana (rango intercuartílico)	% (n)*	Correlación con leche materna**	p
General	Concentración de mercurio en el cabello	1,25 (1,61)	0,83 (0,7)	53 (35,3)	0,280**	0,001
	Concentración de mercurio en la orina	3,88 (4,41)	2,69 (3,18)	6,7 (10)	0,618**	0,000
	Concentración de mercurio en la leche madre	2,11 (7,17)	0,8 (0,7)	11,3 (17)	1	
El Bagre	Concentración de mercurio en el cabello	1,26 (1,86)	0,68 (0,8)	32,7 (18)	0,273	0,044
	Concentración de mercurio en la orina	4,1 (4,7)	2,61 (2,93)	5,5 (3)	0,789**	0,000
	Concentración de mercurio en la leche madre	3,42 (11,34)	0,64 (0,9)	16,4 (9)	1	
Zaragoza	Concentración de mercurio en el cabello	1,10 (1,48)	0,67 (0,6)	32,1 (9)	0,436	0,020
	Concentración de mercurio en la orina	2,82 (3,92)	1,44 (2,55)	3,6 (1)	0,328	0,095
	Concentración de mercurio en la leche madre	0,8 (0,63)	0,75 (0,8)	7,1 (2)	1	
Segovia	Concentración de mercurio en el cabello	1,58 (1,65)	0,99 (0,6)	49 (24)	0,594**	0,000
	Concentración de mercurio en la orina	4,56 (4,88)	3,33 (4,39)	12,2 (6)	0,724**	0,000
	Concentración de mercurio en la leche madre	1,76 (3,35)	0,9 (0,6)	10,2 (5)	1	
Remedios	Concentración de mercurio en el cabello	0,65 (0,29)	0,57 (0,4)	11 (2)	0,035	0,890
	Concentración de mercurio en la orina	3,04 (2,05)	2,83 (3,62)	0	0,032	0,903
	Concentración de mercurio en la leche madre	1,12 (0,71)	0,99 (0,4)	5,6 (1)	1	

* Porcentaje de mujeres que superó el límite permisible de la concentración de mercurio en cada una de las matrices evaluadas

** Correlaciones de Spearman; la distribución no fue normal para ninguna de las concentraciones.

matrices evaluadas (orina y cabello) y la concentración de mercurio total en la leche materna (cuadro 2).

Discusión

Esta investigación es la primera en que se evalúan las concentraciones de mercurio en la leche materna en poblaciones mineras de Colombia, específicamente en las zonas de explotación de oro de Antioquia. Es importante resaltar que la revisión sistemática de la literatura científica permitió detectar únicamente tres estudios (23,38,39) que evaluaron las concentraciones de mercurio en leche materna en zonas mineras: uno de ellos en Brasil (38), otro en áreas mineras de Indonesia, Tanzania y Zimbabue (23), y el tercero en Filipinas (39).

Los resultados de este estudio sugieren el siguiente perfil de las características de las mujeres lactantes con altas concentraciones de mercurio en la leche materna: mujeres solteras o separadas, con estudios primarios, primíparas y sin antecedentes de aborto, que han tenido malaria, y llevan amalgamas en los dientes, y que, además, habitan viviendas con condiciones precarias y no tienen servicios públicos domiciliarios, viven a menos de 50 m de un sitio de compra o un beneficiadero, y en algunas de sus viviendas se quema oro y se almacena mercurio.

Los hallazgos del presente estudio ponen en evidencia la transferencia de mercurio inorgánico (Hg metálico) y orgánico (metilmercurio) del ambiente (entendido este como el microambiente y el mesoambiente) a los alimentos que consumen las madres y, en consecuencia, a la leche materna. La transferencia de mercurio inorgánico ocurre cuando la madre se expone a altas concentraciones de vapores de mercurio metálico debido a la cercanía de la vivienda a lugares de compra de oro, así como a la quema de amalgama de mercurio dentro de la vivienda. Por otra parte, la transferencia de mercurio orgánico se asocia con el consumo de alimentos, en especial el pescado, el cual constituye la principal fuente de proteína en la dieta materna, así como con la poca variedad en la alimentación, especialmente la escasa ingestión de otros alimentos cárnicos y de frutas.

En el presente estudio, el promedio (2,11 µg/L, ± desviación estándar, 5,17) y la mediana (0,8 µg/L) de la concentración de mercurio total en la leche materna estuvieron por debajo de lo reportado en estudios anteriores realizados en Brasil, Indonesia, Tanzania, Zimbabue y Filipinas; sin embargo,

la diferencia en las escalas usadas para medir la concentración de mercurio puede dificultar la comparación de estos hallazgos.

En el caso de la investigación en Brasil, realizada con un grupo de 47 mujeres lactantes que vivían en diferentes poblaciones y casas alrededor de río Madeira en la Amazonia (38), se observó un promedio de mercurio en la leche materna de 5,8 ng/g (+5,9), en tanto que en Indonesia, Tanzania y Zimbabue, se evaluaron 46 mujeres lactantes que vivían en las áreas mineras de Kalimantan y Sulawesi (Indonesia), Geita (Tanzania) y Kadoma (Zimbabue) seleccionadas de manera aleatoria, y se encontró que 40 % de ellas superaba los límites permisibles de mercurio en leche materna (23) establecidos por la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) del Departamento de Salud de los Estados Unidos (35), porcentaje superior al observado en el presente estudio (11,3 %), con una mediana igualmente superior (1,87 µg/L).

En el estudio de Filipinas se evaluaron 78 madres habitantes de la zona minera de Tagum y sus hijos, cuya concentración promedio de mercurio fue de 36 ppb, cifra que no es comparable con la del presente estudio, pues las mediciones se hicieron con escalas diferentes (39).

La mayoría de los estudios que evalúan las concentraciones de mercurio en la leche materna, se han hecho en poblaciones pesqueras, no en comunidades mineras; en estas se ha observado una gran variabilidad de las concentraciones, pero, en general, han sido inferiores (21,40-45) a las concentraciones encontradas en el presente estudio. Solo en el caso de Al-Saleh, *et al.*, en Arabia Saudita (20), y en zonas pesqueras de áreas con uso intensivo de mercurio en Brasil (12), se han registrado cifras mayores.

En el presente estudio se observó que las concentraciones de mercurio total en la orina de las madres lactantes superaron las concentraciones reportadas por Al-Saleh, *et al.* (46,47), en Arabia Saudita (2013 y 2016) y Vimy, *et al.* (48), en Canadá, diferencias que pueden deberse a que la población de estos reportes estaba constituida por mujeres lactantes que residían en zonas pesqueras y no en zonas mineras.

Por el contrario, los hallazgos de Gaxiola-Robles, *et al.* (49), en México y de Bose-O'Reilly, *et al.* (23), en Indonesia, Tanzania y Zimbabue son superiores a las concentraciones halladas en las mujeres

lactantes del presente estudio, lo cual se explicaría porque, aunque estos estudios se llevaron a cabo en zonas mineras, las madres lactantes estaban expuestas de forma directa a los vapores de mercurio, ya que trabajaban en labores mineras y de quema de amalgama, mientras que en el presente estudio ninguna mujer lactante trabajaba en tales labores en el momento de la encuesta.

La excreción de mercurio en la leche materna pone en riesgo la salud del niño lactante, pues el sistema nervioso en desarrollo es más vulnerable a los efectos del metilmercurio, incluso cuando se trata de dosis bajas (5,50). Después de una exposición prenatal y posnatal temprana al metilmercurio se han detectado efectos en procesos tan críticos como la división celular (induce la detención mitótica) y la migración celular (alteración del patrón de movimiento de las células) (51). Los efectos del metilmercurio en el sistema nervioso en desarrollo pueden variar desde retrasos sutiles de desarrollo cognitivo y motor hasta la parálisis cerebral, según la dosis y el tiempo de exposición de la madre durante el embarazo (5).

La exposición leve a moderada al metilmercurio durante la gestación y la lactancia puede resultar en síntomas tardíos que no se observan en el momento del nacimiento, tales como dificultad para caminar y hablar, y la persistencia de los reflejos perinatales anormales (19,31), aunque en algunos estudios no se han encontrado efectos en el desarrollo neurológico cuando la exposición ha sido baja (18,52,53), lo cual evidencia la gran variabilidad de los efectos (54). Por otro parte, la exposición elevada genera alteraciones como microcefalia, hiperreactividad bronquial, deficiencias en la motricidad gruesa, deficiencias mentales, ceguera, sordera, parálisis cerebral con retraso mental, dificultades en la alimentación y déficit motor importante (55).

En cuanto a la relación entre la toxicidad del mercurio metálico y el desarrollo neurológico, las evidencias son escasas; se ha evidenciado que en niños que viven en áreas de explotación minera de oro y uso extensivo de mercurio aparecen alteraciones en el neurodesarrollo y en la respuesta evocada a estímulos auditivos (56).

Con respecto a las concentraciones de mercurio total en el cabello de la madre, estas fueron más altas que las evidenciadas en los estudios de Gundacker, *et al.* (57), en Austria, y de Miklavčič, *et al.* (42,58), en Italia, Eslovenia y Croacia, pero más bajas que las observadas por Barbosa, *et al.*

(38), y Vieira, *et al.* (12), en Brasil, Miklavčič, *et al.* (58), en Grecia y Bose-O'Reilly, *et al.* (23), en Indonesia, Tanzania y Zimbabue. Estos hallazgos se relacionan con el grado de contaminación con metilmercurio en peces y ríos, lo cual sugiere que, en las zonas mineras de estos países, se registra una gran contaminación generada por la producción de lixiviados con altas concentraciones de mercurio, la precipitación de vapores de mercurio con las lluvias, los procesos de escorrentía y de acumulación en los sedimentos de ríos y lagunas, donde el material orgánico permite su transformación y acumulación tanto en los peces como en las plantas regadas o rociadas con estas aguas o por ellas.

En cuanto a las correlaciones observadas en este estudio entre la concentración de mercurio en la leche materna y la registrada en el cabello y la orina, estas concuerdan con lo encontrado en estudios en Arabia Saudita (47), Indonesia, Italia (43), Tanzania, Zimbabue (23), Filipinas, Japón (59) y Canadá (48), pero no así con las registradas en China (44), en otro estudio en Japón (49) y en la zona minera de Brasil (38), en los cuales no se apreció ninguna correlación entre las diferentes matrices evaluadas y la concentración de mercurio en la leche materna.

Los hallazgos del presente estudio ponen en evidencia una correlación positiva y significativa entre las diferentes matrices evaluadas (orina y cabello) y la concentración de mercurio total en leche materna. El promedio de mercurio en la leche materna, la orina y el cabello fueron de 2,11 µg/dl ($\pm 7,17$), 3,88 µg/dl ($\pm 4,41$), y 1,25 µg/kg ($\pm 1,61$), respectivamente, lo cual permitiría concluir que se registró la transferencia de mercurio inorgánico (Hg metálico) y orgánico (metilmercurio) a la leche materna desde el ambiente y mediante los alimentos consumidos por las madres.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos que no tenemos ningún conflicto de intereses con respecto al contenido del manuscrito.

Financiación

Esta publicación es resultado de la investigación realizada con el apoyo financiero de la estrategia de sostenibilidad 2013-2014 del Comité para el Desarrollo de la Investigación, CODI, para los grupos de Seguridad y Salud en el Trabajo y Epidemiología, adscritos a la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia.

Referencias

- Crespo-López ME, Herculano AM, Corvelo TC, Do Nascimento JL.** Mercurio y neurotoxicidad. *Rev Neurol.* 2005;40:441-7.
- Clarkson TW, Magos L.** The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36:609-62. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
- Clarkson TW, Magos L, Myers GJ.** The toxicology of mercury --current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003;349:1731-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022471>
- Clarkson TW.** The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect.* 2002;110(Suppl.1):11-23.
- Castoldi AF, Johansson C, Onishchenko N, Coccini T, Roda E, Vahter M, et al.** Human developmental neurotoxicity of methylmercury: Impact of variables and risk modifiers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51:201-14. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.01.016>
- Oskarsson A, Palminger Hallén I, Sundberg J, Petersson Grawé K.** Risk assessment in relation to neonatal metal exposure. *Analyst.* 1998;123:19-23.
- Castilhos ZC, Rodrigues-Filho S, Rodrigues APC, Villas-Bôas RC, Siegel S, Veiga MM, et al.** Mercury contamination in fish from gold mining areas in Indonesia and human health risk assessment. *Sci Total Environ.* 2006;368:320-5. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.01.039>
- Li P, Feng XB, Qiu GL, Shang LH, Li ZG.** Mercury pollution in Asia: A review of the contaminated sites. *J Hazard Mater.* 2009;168:591-601. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.03.031>
- Cortés-Maramba N, Reyes JP, Francisco-Rivera AT, Akagi H, Sunio R, Panganiban LC.** Health and environmental assessment of mercury exposure in a gold mining community in Western Mindanao, Philippines. *J Environ Manage.* 2006;81:126-34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2006.01.019>
- Drasch G, Böse-O'Reilly S, Beinhoff C, Roeder G, Maydl S.** The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 --assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *Sci Total Environ.* 2001;267:151-68. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00806-8](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00806-8)
- Steckling N, Boese-O'Reilly S, Gradel C, Gutschmidt K, Shinee E, Altangerel E, et al.** Mercury exposure in female artisanal small-scale gold miners (ASGM) in Mongolia: An analysis of human biomonitoring (HBM) data from 2008. *Sci Total Environ.* 2011;409:994-1000. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.11.029>
- Vieira SM, de Almeida R, Holanda IB, Mussu MH, Galvão RC, Crispim PT, et al.** Total and methyl-mercury in hair and milk of mothers living in the city of Porto Velho and in villages along the Rio Madeira, Amazon, Brazil. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216:682-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.011>
- Li P, Feng X, Shang L, Qiu G, Meng B, Zhang H, et al.** Human co-exposure to mercury vapor and methylmercury in artisanal mercury mining areas, Guizhou, China. *Eco-toxicol Environ Saf.* 2011;74:473-9. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2010.10.030>
- Cordy P, Veiga MM, Salih I, Al-Saadi S, Console S, García O, et al.** Mercury contamination from artisanal gold mining in Antioquia, Colombia: The world's highest per capita mercury pollution. *Sci Total Environ.* 2011;410:154-60. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.006>
- Cordy P, Veiga M, Crawford B, García O, González V, Moraga D, et al.** Characterization, mapping, and mitigation of mercury vapour emissions from artisanal mining gold shops. *Environ Res.* 2013;125:82-91. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.10.015>
- Ministerio de Minas y Energía.** Anuario estadístico minero de Colombia. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.minminas.gov.co/anuario-estadistico-minero>
- América Economía.** El lado oscuro y venenoso del boom del oro en Colombia. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.americaeconomia.com/negocios-industrias/el-lado-oscuro-y-venenoso-del-boom-del-oro-en-colombia>
- Jensen TK, Grandjean P, Jørgensen EB, White RF, Debes F, Weihe P.** Effects of breast feeding on neuropsychological development in a community with methylmercury exposure from seafood. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2005;15:423-30. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500420>
- Marques RC, Dórea JG, Bernardi JVE, Bastos WR, Malm O.** Prenatal and postnatal mercury exposure, breastfeeding and neurodevelopment during the first 5 years. *Cogn Behav Neurol.* 2009;22:134-41. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181a72248>
- Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A.** Heavy metal concentrations in the breast milk of Saudi women. *Biol Trace Elem Res.* 2003;96:21-37. <https://doi.org/10.1385/BTER:96:1-3:21>
- García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández MA, Pérez-Meixeira AM, Gil E, de Paz C, et al.** Mercury, lead and cadmium in human milk in relation to diet, lifestyle habits and sociodemographic variables in Madrid (Spain). *Chemosphere.* 2011;85:268-76. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.029>
- Yang J, Jiang Z, Wang Y, Qureshi IA, Wu XD.** Maternal-fetal transfer of metallic mercury via the placenta and milk. *Ann Clin Lab Sci.* 1997;27:135-41.
- Bose-O'Reilly S, Lettmeier B, Roeder G, Siebert U, Drasch G.** Mercury in breast milk - a health hazard for infants in gold mining areas? *Int J Hyg Environ Health.* 2008;211:615-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.09.015>
- Veiga MM, Baker RF.** Protocols for environmental and health assessment of mercury released by artisanal and small-scale gold miners. Vienna, Austria: GEF/UNDP/UNIDO; 2004. p. 77-155.
- United Nations Environment Programme (UNEP).** Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva: UNEP; 2010. p. 119-50.
- Oskarsson A, Schültz A, Skerfving S, Hallén IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ.** Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Arch Environ Health.* 1996;51:234-41. <https://doi.org/10.1080/00039896.1996.9936021>

27. **da Costa SL, Malm O, Dórea JG.** Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasilia, Brazil. *Biol Trace Elem Res.* 2005;106:145-51. <https://doi.org/10.1385/BTER:106:2:145>
28. **Vahter M, Akesson A, Lind B, Björs U, Schütz A, Berglund M.** Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res.* 2000;84:186-94. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4098>
29. **Okati N, Sari AE, Ghasempouri SM.** Hair mercury concentrations of lactating mothers and breastfed infants in Iran (fish consumption and mercury exposure). *Biol Trace Elem Res.* 2012;149:155-62. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9424-7>
30. **Norouzi E, Bahramifar N, Ghasempouri SM.** Effect of teeth amalgam on mercury levels in the colostrums human milk in Lenjan. *Environ Monit Assess.* 2012;184:375-80. <https://doi.org/10.1007/s10661-011-1974-1>
31. **Chien L-C, Han B-C, Hsu C-S, Jiang C-B, You H-J, Shieh M-J, et al.** Analysis of the health risk of exposure to breast milk mercury in infants in Taiwan. *Chemosphere.* 2006;64:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.059>
32. **Behrooz RD, Esmaili-Sari A, Peer FE, Amini M.** Mercury concentration in the breast milk of Iranian women. *Biol Trace Elem Res.* 2012;147:36-43. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9283-7>
33. **McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et al.** Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: Reference range data from NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect.* 112:1165-71. <https://doi.org/10.1289/ehp.7046>
34. **United States Environmental Protection Agency - EPA.** Method 7473 (SW-846): Mercury in solids and solutions by thermal decomposition, amalgamation, and atomic absorption spectrophotometry | Homeland Security Research | US EPA. Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.epa.gov/homeland-security-research/epa-method-7473-sw-846-mercury-solids-and-solutions-thermal-decomposition>
35. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry.** ATSDR Tox Profiles 2004. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2004. p. 445.
36. **Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury.** Toxicological effects of methylmercury. National Academy of Sciences, 2000. Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225773/>
37. **American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®).** TLV® and BEI® guidelines. Cincinnati: ACGIH; 2015. p. 9-97.
38. **Barbosa AC, Silva SR, Dórea JG.** Concentration of mercury in hair of indigenous mothers and infants from the Amazon basin. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1998;34:100-5.
39. **Ramírez GB, Cruz MC, Pagulayan O, Ostrea E, Dalisay C.** The Tagum study I: Analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants' hair. *Pediatrics.* 2000;106:774-81. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.774>
40. **Sharma R, Pervez S.** Toxic metals status in human blood and breast milk samples in an integrated steel plant environment in Central India. *Environ Geochem Health.* 2005;27:39-45. <https://doi.org/10.1007/s10653-004-1628-0>
41. **Björnberg KA, Vahter M, Berglund B, Niklasson B, Blennow M, Sandborgh-Englund G.** Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1381-5. <https://doi.org/10.1289/ehp.7856>
42. **Miklavčič A, Cuderman P, Mazej D, Snoj Tratnik J, Krsnik M, Planinšek P, et al.** Biomarkers of low-level mercury exposure through fish consumption in pregnant and lactating Slovenian women. *Environ Res.* 2011;111:1201-7. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.07.006>
43. **Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, et al.** Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: A prospective cohort study in Italy. *J Epidemiol.* 2013;23:360-70. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20120168>
44. **Li M, Wu M, Xu J, Du J, Yan C.** Body burden of hg in different bio-samples of mothers in Shenyang city, China. *PLoS ONE.* 2014;9:e98121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098121>
45. **De Felip E, Bianchi F, Bove C, Cori L, D'Argenzio A, D'Orsi G, et al.** Priority persistent contaminants in people dwelling in critical areas of Campania Region, Italy (SEBIOREC biomonitoring study). *Sci Total Environ.* 2014;487:420-35. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.016>
46. **Al-Saleh I, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Elkhatib R, Alshabbaheen A, Shinwari N.** Mercury (Hg) exposure in breast-fed infants and their mothers and the evidence of oxidative stress. *Biol Trace Elem Res.* 2013;153:145-54. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9687-7>
47. **Al-Saleh I, Nester M, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Eltabache C, Al-Rajudi T, et al.** Mercury (Hg) exposure and its effects on Saudi breastfed infant's neurodevelopment. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219:129-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.10.002>
48. **Vimy MJ, Hooper DE, King WW, Lorscheider FL.** Mercury from maternal «silver» tooth fillings in sheep and human breast milk. A source of neonatal exposure. *Biol Trace Elem Res.* 1997;56:143-52. <https://doi.org/10.1007/BF02785388>
49. **Gaxiola-Robles R, Labrada-Martagón V, Celis de la Rosa A de J, Acosta-Vargas B, Méndez-Rodríguez LC, Zenteno-Savín T.** Interaction between mercury (Hg), arsenic (As) and selenium (Se) affects the activity of glutathione S-transferase in breast milk; possible relationship with fish and selffish intake. *Nutr Hosp.* 2014;30:436-46. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.2.7441>
50. **Boischio AA, Henshel DS.** Linear regression models of methyl mercury exposure during prenatal and early post-natal life among riverside people along the upper Madeira river, Amazon. *Environ Res.* 2000;83:150-61. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4050>
51. **Clarkson TW.** Metal toxicity in the central nervous system. *Environ Health Perspect.* 1987;75:59-64. <https://doi.org/10.2307/3430577>

52. **Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J, ALSPAC Study Team. University of Bristol Institute of Child Health.** Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*. 2004;15:394-402. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000151643.24743.40>
53. **Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, et al.** Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environ Res*. 2012;114:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.02.001>
54. **Pugach S, Clarkson T.** Prenatal mercury exposure and postnatal outcome: Clinical case report and analysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47:366-70. <https://doi.org/10.1080/15563650902866911>
55. **Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE.** Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med*. 2006;26:67-97. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2006.02.003>
56. **Counter SA.** Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners. *J Occup Environ Med*. 2003; 45:87-95. <https://doi.org/10.1097/00043764-200301000-00017>
57. **Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D, et al.** Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ*. 2010;408:5744-9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.079>
58. **Miklavčič A, Casetta A, Snoj Tratnik J, Mazej D, Krsnik M, Mariuz M, et al.** Mercury, arsenic and selenium exposure levels in relation to fish consumption in the Mediterranean area. *Environ Res*. 2013;120:7-17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.08.010>
59. **Iwai-Shimada M, Satoh H, Nakai K, Tatsuta N, Murata K, Akagi H.** Methylmercury in the breast milk of Japanese mothers and lactational exposure of their infants. *Chemosphere*. 2015;126:67-72. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.12.086>

ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular

Carolina Mantilla^{1,*}, Mónica Toro^{1,*}, María Elsy Sepúlveda^{1,2}, Margarita Insuasty¹, Diana di Filippo¹, Juan Álvaro López^{3,4}, Carolina Baquero², María Cristina Navas¹, Andrés Augusto Arias^{1,3,4}

¹ Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³ Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

* Carolina Mantilla y Mónica Toro contribuyeron en igual medida al desarrollo del presente estudio.

Introducción. La enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III es una alteración autosómica recesiva, en la cual las mutaciones del gen *AGL* causan una deficiencia en la enzima desramificadora de glucógeno. Se caracteriza por hipoglucemia, hepatomegalia y miopatías progresivas. El análisis molecular del gen *AGL* ha evidenciado mutaciones que difieren según la población estudiada. En la actualidad, no existen reportes que describan mutaciones en el *AGL* de pacientes colombianos con esta condición.

Objetivo. Describir las características clínicas y moleculares de diez pacientes colombianos con enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III.

Materiales y métodos. Se analizaron diez pacientes pediátricos colombianos con la enfermedad y se hizo su estudio genético mediante la secuenciación de las regiones que codifican y las intrónicas circundantes del gen *AGL* con el método de Sanger.

Resultados. Todos los pacientes tenían el fenotipo clásico de la enfermedad. El estudio genético reveló la mutación p.Arg910X en dos pacientes. Uno presentó la mutación p.Glu1072AspfsX36 y otro resultó heterocigoto compuesto con las mutaciones p.Arg910X y p.Glu1072AspfsX36. Asimismo, en tres pacientes se detectó la delección de los exones 4, 5 y 6 del gen *AGL*. Los estudios de simulación computacional predijeron que estos defectos eran patogénicos. En tres pacientes no se encontraron mutaciones en las regiones amplificadas.

Conclusión. Se encontraron mutaciones y delecciones que explican el fenotipo clínico de los pacientes. Este es el primer reporte en el que se describe el fenotipo clínico y el espectro de mutaciones en el gen *AGL* de pacientes colombianos, lo cual es importante para ofrecer un apropiado pronóstico, y asesoría genética al paciente y a su familia.

Palabras clave: enfermedad del almacenamiento de glucógeno de tipo III/diagnóstico; glucógeno; sistema de la enzima desramificadora del glucógeno; glucogenólisis.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3454>

Molecular and clinical characterization of Colombian patients suffering from type III glycogen storage disease

Introduction: Type III glycogen storage disease (GSD III) is an autosomal recessive disorder in which a mutation in the *AGL* gene causes deficiency of the glycogen debranching enzyme. The disease is characterized by fasting hypoglycemia, hepatomegaly and progressive myopathy. Molecular analyses of *AGL* have indicated heterogeneity depending on ethnic groups. The full spectrum of *AGL* mutations in Colombia remains unclear.

Objective: To describe the clinical and molecular characteristics of ten Colombian patients diagnosed with GSD III.

Materials and methods: We recruited ten Colombian children with a clinical and biochemical diagnosis of GSD III to undergo genetic testing. The full coding exons and the relevant exon-intron boundaries of the *AGL* underwent Sanger sequencing to identify mutation.

Contribución de los autores:

Andrés Augusto Arias, María Cristina Navas, María Elsy Sepúlveda y Carolina Mantilla: diseño de los experimentos

Diana di Filippo, Carolina Mantilla y Mónica Toro: realización de los experimentos

María Elsy Sepúlveda, Diana di Filippo, Juan Álvaro López, Carolina Baquero, Margarita Insuasty, María Cristina Navas, Carolina Mantilla y Andrés Augusto Arias: análisis de los datos

Andrés Augusto Arias y María Elsy Sepúlveda: recolección de la información clínica de los pacientes y escritura del manuscrito

Results: All patients had the classic phenotype of the GSD III. Genetic analysis revealed a mutation p.Arg910X in two patients. One patient had the mutation p.Glu1072AspfsX36, and one case showed a compound heterozygosity with p.Arg910X and p.Glu1072AspfsX36 mutations. We also detected the deletion of *AGL* gene 3, 4, 5, and 6 exons in three patients. The *in silico* studies predicted that these defects are pathogenic. No mutations were detected in the amplified regions in three patients.

Conclusion: We found mutations and deletions that explain the clinical phenotype of GSD III patients. This is the first report with a description of the clinical phenotype and the spectrum of *AGL* mutations in Colombian patients. This is important to provide appropriate prognosis and genetic counseling to the patient and their relatives.

Key words: Glycogen storage disease type III/diagnosis; glycogen; glycogen debranching enzyme system; glycogenolysis.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3454>

La enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III (glucogenosis de tipo III; #232400 en la base de datos de *Online Mendelian Inheritance in Man*[®], OMIM), también conocida como enfermedad de Cori o de Forbes, es un trastorno metabólico autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *AGL* que codifica la enzima desramificadora del glucógeno. Esta enzima, de 1.532 aminoácidos, tiene dos actividades catalíticas independientes: amilo-1,6-glucosidasa (EC3.2.1.33) y oligo-1,4-1,4-glucantransferasa (EC2.4.1.25), y cataliza el último paso en la conversión de glucógeno en glucosa (1-7). Por ello, su deficiencia provoca acumulación de una forma intermedia del glucógeno, la dextrina límite, en los órganos afectados (hígado, músculo esquelético y músculo cardíaco), y su disfunción secundaria (8,9).

Existen diferentes subtipos de la enfermedad en función de la pérdida de la actividad de esta enzima en el hígado o en los músculos, lo cual da lugar a diversos fenotipos clínicos con características heterogéneas (10). La enfermedad representa, aproximadamente, el 24 % de todos los casos de glucogenosis y su incidencia estimada en Europa es de un caso por cada 83.000 nacidos vivos, y de uno por cada 100.000 nacidos vivos en Norteamérica (2,8,11). En poblaciones especiales, como la de las Islas Feroe y la comunidad judía del norte de África, la prevalencia es de 1:3.600 y 1:5.400, respectivamente (11,12).

La enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo IIIa es el subtipo más común (78 %), y afecta el hígado, el músculo esquelético y el cardíaco; el subtipo IIIb afecta a 15 % de los pacientes e

involucra solo al hígado (13,14). Esporádicamente, se han detectado casos con pérdida selectiva de la actividad de la glucosidasa (subtipo IIIc) o de la actividad de la transferasa (subtipo IIIId) (14-16). Las características clínicas y moleculares más importantes de los subtipos de la enfermedad se presentan en el cuadro suplementario S1.

En la infancia, las principales características clínicas de esta enfermedad son la hipoglucemia, la hepatomegalia, las miopatías esqueléticas y las cardiomiopatías. En los análisis bioquímicos, se encuentra hipoglucemia desencadenada por el ayuno y aumento de los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, urea, creatina fosfocinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT).

El gen *AGL* está localizado en el cromosoma 1p21.2 y consta de 35 exones que incluyen una secuencia genómica de 85 kb (17-19). Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones del gen *AGL*, especialmente en poblaciones del norte de Europa y de Egipto, así como en hispanos y asiáticos (4-6,9,14,20-31).

Actualmente, el diagnóstico definitivo de la enfermedad se establece mediante estudios moleculares no invasivos que detectan las mutaciones del gen *AGL* en pacientes con sospecha clínica y bioquímica de la enfermedad. Esta tecnología ha desplazado los métodos utilizados en el pasado, como la biopsia hepática y la de músculo, con las cuales se evidencia la acumulación de glucógeno anormal (dextrina límite) en los hepatocitos y las alteraciones histológicas musculares (8,26).

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para las glucogenosis; sin embargo, la alimentación nasogástrica u oral nocturna frecuente, el suministro de maltodextrina (almidón de maíz) cruda y la alimentación a intervalos cortos de tiempo con restricción de sacarosa, ayudan

Correspondencia:

Andrés Augusto Arias, Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Calle 70 N° 52-21, oficina 530, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6471
aaugusto.arias@udea.edu.co

Recibido: 25/07/16; aceptado: 19/04/17

a controlar la hipoglucemia y la hepatomegalia. Este tipo de tratamientos también restaura el crecimiento de los niños afectados, y controla las alteraciones bioquímicas, lo cual mejora la función del músculo esquelético y el cardíaco (8).

No hay estadísticas claras y completas sobre la incidencia y el espectro de mutaciones del gen *AGL* relacionadas con esta enfermedad en Latinoamérica ni en la población colombiana.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue describir el fenotipo clínico e identificar las bases moleculares de la enfermedad por acumulación del glucógeno de tipo III en un grupo de diez niños colombianos con diagnóstico clínico, bioquímico e histológico de la enfermedad.

Materiales y métodos

Población de estudio

El estudio se hizo en diez pacientes pediátricos (seis niñas y cuatro niños) de diez familias no relacionadas, provenientes de varias regiones de Colombia, pero principalmente de Antioquia, con diagnóstico previo indicativo de la enfermedad, establecido con base en sus manifestaciones clínicas, el perfil bioquímico y el estudio histológico.

Todos los pacientes fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. Las pruebas de laboratorio clínico para determinar el diagnóstico bioquímico, incluyeron la determinación en suero de ALT, AST, bilirrubina total, bilirrubina directa, gamma glutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, triglicéridos, colesterol total, ácido úrico, creatina fosfoquinasa total (CPK) y la fracción MB (CPK-MB), y glucemia en ayuno, por lo menos, de cuatro horas.

Los pacientes presentaron efectos hepáticos, musculares y cardíacos evidenciados por las alteraciones bioquímicas, y mediante ecografía abdominal y ecocardiografía. La biopsia de tejido hepático se hizo mediante punción dirigida por ecografía. En el estudio histopatológico se utilizaron las tinciones de hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) y tricrómica, para evidenciar la acumulación de glucógeno en los hepatocitos y la fibrosis portal con formación de bandas delgadas de tejido conjuntivo.

Extracción del ADN de sangre periférica

Se obtuvo una muestra de sangre periférica por punción venosa de los pacientes del estudio y de un control sano adulto, utilizando tubos de 5 ml con suplemento de heparina sódica (BD Vacutainer).

Para la extracción del ADN genómico (ADNg) a partir de las muestras de sangre, se utilizó un estuche comercial (QIAamp DNA Blood Mini Kit™, Qiagen, USA).

La pureza y la concentración del ADNg obtenido se estimaron mediante espectrofotometría, utilizando el equipo NanoDrop 2000™ (Thermo Fisher Scientific, USA). La integridad y la cantidad de ADNg se analizaron en un gel de agarosa al 1 % y mediante espectrofotometría, respectivamente.

Reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación

Con el objetivo de detectar mutaciones del gen *AGL*, los exones 3 al 35 y las regiones intrónicas circundantes (aproximadamente 50 pb en la región 5' y 3' del exón) se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando ADNg como molde.

Se utilizó el estuche comercial PCR Master Mix 2X™ (Thermo Fisher Scientific, USA) en una reacción con un volumen final de 30 µl que contenía 150 ng de ADNg y 0,3 µM de cada uno de los oligonucleótidos. Para todas las reacciones, se utilizaron los oligonucleótidos y las condiciones de la PCR descritas previamente por Goldstein, et al. (26). Los oligonucleótidos y ciclos usados en cada una de las PCR se describen en los cuadros suplementarios 2S y 3S.

Todos los productos de PCR se purificaron y secuenciaron utilizando un secuenciador automático Applied Biosystems ABI 3730™ (Thermo Fisher Scientific, USA) con los oligonucleótidos de sentido y antisentido utilizados para cada una de las reacciones de PCR.

Los cromatogramas obtenidos se analizaron con el programa Vector NTI™ (Invitrogen), utilizando como referencia la secuencia de la isoforma 1 del gen *AGL* reportada en la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (NM_000028.2).

La posición de las variantes se determinó mediante el programa Alamut Visual™ (Interactive Biosoftware, Francia), versión 2.7.2, utilizando el genoma de referencia GRCh38, en tanto que el análisis de la patogenia de las mutaciones encontradas se hizo con los programas SIFT, PolyPhen y CADD (32-34).

La nomenclatura utilizada para nombrar las variantes y las mutaciones, se basó en las guías de nomenclatura de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) (35,36).

Matriz enfocada en exones basada en la hibridación genómica comparativa

Con el objetivo de identificar en una escala de alta resolución la ganancia o la pérdida de cromosomas completos o regiones subcromosómicas y cambios del número de copias en una resolución de exones individuales en la región 1p21.2 del cromosoma 1, se hizo un ensayo utilizando una matriz enfocada en el gen *AGL* de hibridación genómica comparativa basada en exones (*Exome Array Comparative Genomic Hybridization - Exon ArrayCGH*). El ensayo se hizo en la empresa GeneDx (GeneDx, Gaithersburg, Maryland, USA), siguiendo todas las recomendaciones técnicas sugeridas (37,38).

Consideraciones éticas

Los padres de los pacientes diligenciaron y firmaron el consentimiento informado para el estudio molecular según las recomendaciones y la aprobación previa del Comité de Bioética para Investigación en Humanos de la Universidad de Antioquia y del Hospital Pablo Tobón Uribe. Asimismo, el estudio fue revisado por el Comité de Bioética para

Investigación en Humanos de la Universidad de Antioquia y aprobado como investigación "sin ningún riesgo" según los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Resultados clínicos y bioquímicos

La población de estudio estaba conformada por pacientes pediátricos de sexo femenino (n=6) y masculino (n=4) que, en el momento del diagnóstico de la enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III, tenían un promedio de edad de 38 meses (rango de 5 meses a 12 años). En el cuadro 1 se muestran las características clínicas de cada uno de los pacientes, en las cuales predomina la hepatomegalia y las cardiopatías (100 % de los casos).

Los niños pertenecían a diez familias no relacionadas, provenientes de varias regiones de Colombia: siete de Antioquia (zona centro y noroccidental de Colombia), dos de Córdoba (zona norte de Colombia) y uno de Caldas (zona centro de Colombia). Los padres de tres de los pacientes (P4, P5 y P10) eran consanguíneos.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III

Paciente	Ciudad y departamento	Edad en el momento del diagnóstico	Sexo	Consanguinidad	Hepatomegalia	Cardiopatía	Biopsia	Signos
P1	Medellín (Antioquia)	5 meses	F	No	+	+	+	Convulsiones
P2	Carmen de Viboral (Antioquia)	12 años	F	No	+	+	+	Cansancio y compromiso muscular
P3	Venecia (Antioquia)	1 año	M	No	+	+	+	Convulsiones tónico-clónicas
P4	Medellín (Antioquia)	18 meses	F	Sí	+	+	+	Foco epileptiforme y retardo mental
P5	Riosucio (Caldas)	10 meses	F	Sí	+	+	+	Convulsiones
P6	Cereté (Córdoba)	5 años	M	No	+	+	+	Convulsiones y compromiso muscular
P7	Medellín (Antioquia)	11 meses	F	ND	+	+	+	Retardo del crecimiento
P8	Medellín (Antioquia)	3 años	M	No	+	+	+	Sin compromiso muscular
P9	Lorica (Córdoba)	15 meses	M	No	+	+	+	Compromiso muscular, con hermano con EAG III
P10	San Pedro (Antioquia)	6 años	F	Sí	+	+	+	Compromiso muscular

F: femenino; M: masculino; ND: no determinado; EAG III: enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III

En la biopsia de tejido hepático de todos los pacientes, se observaron hepatocitos agrandados con abundante material intracelular, positivo con el uso de PAS, correspondiente a glucógeno, así como fibrosis de varios grados, lo cual es un signo complementario de la enfermedad (figura 1).

En los análisis bioquímicos en suero de los parámetros de laboratorio, se evidenció un incremento de la concentración de CPK y de CPK-MB en 70 y 90 % de los casos, respectivamente (cuadro 2). Se encontró, asimismo, un incremento en la concentración sérica de la ALT, con un valor promedio de 457 UI/L, y de la AST, con un valor promedio de 488 UI/L en el 100 % de los casos, aunque se pudieron evidenciar diferencias entre los pacientes según el momento en que se hizo el estudio bioquímico.

En 60 % de los casos se encontraron valores de glucosa menores de 70 mg/dl (promedio: 59 mg/dl), lo cual corresponde a hipoglucemia.

Por último, se evidenciaron valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl (valor promedio: 318 mg/dl) en 80 % de los casos y, de colesterol total superiores a 240 mg/dl, en 30 % de los pacientes estudiados (valor promedio: 229 mg/dl).

Análisis de mutaciones

Como se observa en el cuadro 3, se identificaron varios tipos de mutaciones del ADN de los pacientes. Una de ellas, la mutación c.2728C>T en el exón 22 donde se genera un codón de terminación prematuro (p.Arg910X), se detectó en los pacientes P2 y P5 en condición homocigota. El paciente P5 es hijo de padres consanguíneos (figura 2a y cuadro 3). Del mismo modo, se encontró la delección c.3216_3217delGA en un paciente hijo de padres consanguíneos (caso P4). Esta delección homocigótica detectada en el exón 25, induce un cambio en el marco de lectura a partir del codón 1072 y, 36 codones corriente abajo, se origina un codón prematuro de terminación (p.Glu1072AspfsX36) (figura 2b y cuadro 3). El paciente P3 es un heterocigótico compuesto, lo que no se había reportado previamente en la literatura científica, ya que posee el cambio c.2728C>T en el exón 22 en estado heterocigótico y es igualmente heterocigótico para la delección c.3216_3217delGA en el exón 25 (figura 2c y cuadro 3), alelos no funcionales que explican el fenotipo del paciente. Los exones 22 y 25 del gen *AGL* se secuenciaron en los padres del paciente: en el padre solo se encontró el cambio c.2728C>T y, en la madre, solo la delección c.3216_3217delGA, en ambos casos en estado heterocigótico.

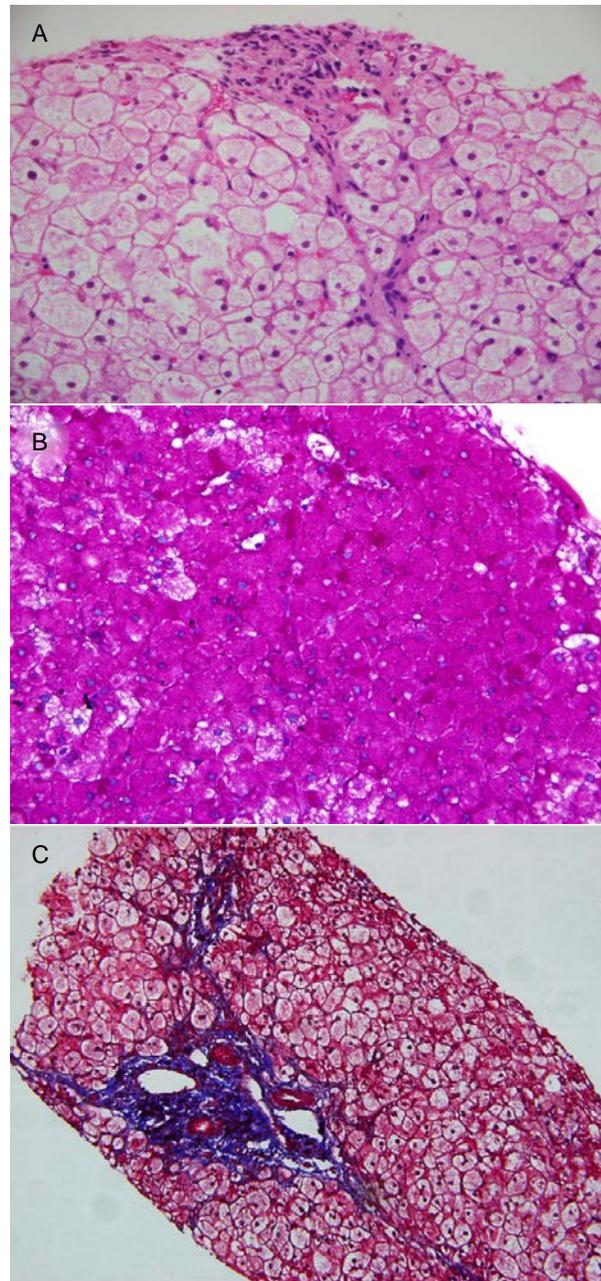


Figura 1. Estudio histopatológico de tejido hepático obtenido de pacientes con enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III. **A.** Hepatocitos con membrana celular bien definida, citoplasma amplio, claro, cargado de glucógeno y núcleos redondeados en forma de haba (célula vegetal), desplazados hacia la periferia en biopsia hepática. Hematoxilina y eosina, 400X. **B.** Hepatocitos con abundante glucógeno citoplásmico en biopsia hepática. Ácido peryódico de Schiff (PAS), 400X. **C.** Fibrosis portal con formación de bandas delgadas de tejido conjuntivo en biopsia hepática. Tinción tricrómica de Masson, 400X.

Los exones 4, 5 y 6 del gen *AGL* no se pudieron amplificar en las muestras provenientes de los casos P1, P7 y P10, aun cuando con el mismo

Cuadro 2. Características bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por el almacenamiento del glucógeno de tipo III

Paciente	CPK total (UI/L)	CPK-MB (UI/L)	Glucemia basal (mg/dl)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	GGT (UI/L)	TG (mg/dl)	CT (mg/dl)
P1	775	78	60	217	259	244	273	110
P2	1.705	90	53	291	320	82	127	206
P3	911	105	70	1.037	1.035	120	328	253
P4	1.108	62	ND	379	441	394	290	ND
P5	242	109	49	918	1.164	47	426	177
P6	1.791	113	30	409	319	132	202	165
P7	2.112	126	72	283	235	41	274	239
P8	20	12,7	53	220	219	171	457	483
P9	79	52,5	83	593	589	127	664	264
P10	2.321	169	58	223	307	88	139	170

ND: no determinado; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; TG: triglicéridos; CPK: creatina cinasa; CPK-MB: creatina cinasa y fracción MB; CT: colesterol total

Cuadro 3. Mutaciones del gen *AGL* caracterizadas en muestras de pacientes con diagnóstico de enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III

Paciente	Exones afectados	Descripción de la mutación	Condición	Efecto
P1	4, 5 y 6	Delección exones 4, 5 y 6 (confirmado por CGH)	Homocigótico	Patogénico
P2	22	g.99888024C>T, c.2728C>T, p.Arg910*	Homocigótico	Patogénico
P3	22 y 25	g.99888024C>T, c.2728C>T, p.Arg910* y g.99892564_99892565del, c.3216_3217del, p.Glu1072Aspfs*36	Heterocigótico compuesto	Patogénico
P4	25	g.99892564_99892565del, c.3216_3217del, p.Glu1072Aspfs*36	Homocigótico	Patogénico
P5	22	g.99888024C>T, c.2728C>T, p.Arg910*	Homocigótico	Patogénico
P6	ND	ND	ND	ND
P7	4, 5 y 6	Delección exones 4, 5 y 6	Homocigótico	Patogénico
P8	ND	ND	ND	ND
P9	ND	ND	ND	ND
P10	4, 5 y 6	Delección exones 4, 5 y 6	Homocigótico	Patogénico

ND: no determinado; CGH: hibridación genómica comparativa

protocolo estos exones amplificaron en las muestras del control sano y de los otros pacientes del estudio. En la figura 3 se presenta un gel representativo de los productos de PCR del exón 4 de los pacientes y del control; en este caso no se observan amplicones en los pacientes P1, P7 y P10. Estos resultados se repitieron al analizar los exones 5 y 6 del gen *AGL*, lo cual sugiere que estos pacientes poseen una delección que incluye los exones 4, 5 y 6 y sus regiones intrónicas; los exones restantes de estos pacientes se amplificaron normalmente mediante PCR. Este resultado se corroboró en el paciente P1 mediante hibridación genómica comparativa, con la cual se determinó la ausencia de los exones 4, 5 y 6 (figura 4).

Por último, en los pacientes P6, P8 y P9 no se encontraron mutaciones en los 35 exones y las regiones intrónicas próximas bajo estudio, por lo cual no se pudo ofrecer una explicación molecular para su fenotipo clínico.

Identificación de polimorfismos

Durante la secuenciación del gen *AGL*, se identificaron cinco polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) muy frecuentes en la población, ya reportados en la literatura y que no están asociados al fenotipo clínico de la enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III. Estos SNP son: c.-10A>G SNP (código dbSNP rs2307130), c.959-18G>A (rs634880), c.3259+37G>A (rs594249), c.3836+45G>A (rs2274570) y c.3836+53T>A (rs154104) (cuadro 4).

Discusión

El diagnóstico de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III exige la combinación de estudios clínicos, bioquímicos y moleculares. Actualmente, el estudio molecular de la enfermedad se facilita gracias a la clonación y a la caracterización molecular del gen *AGL*, que han

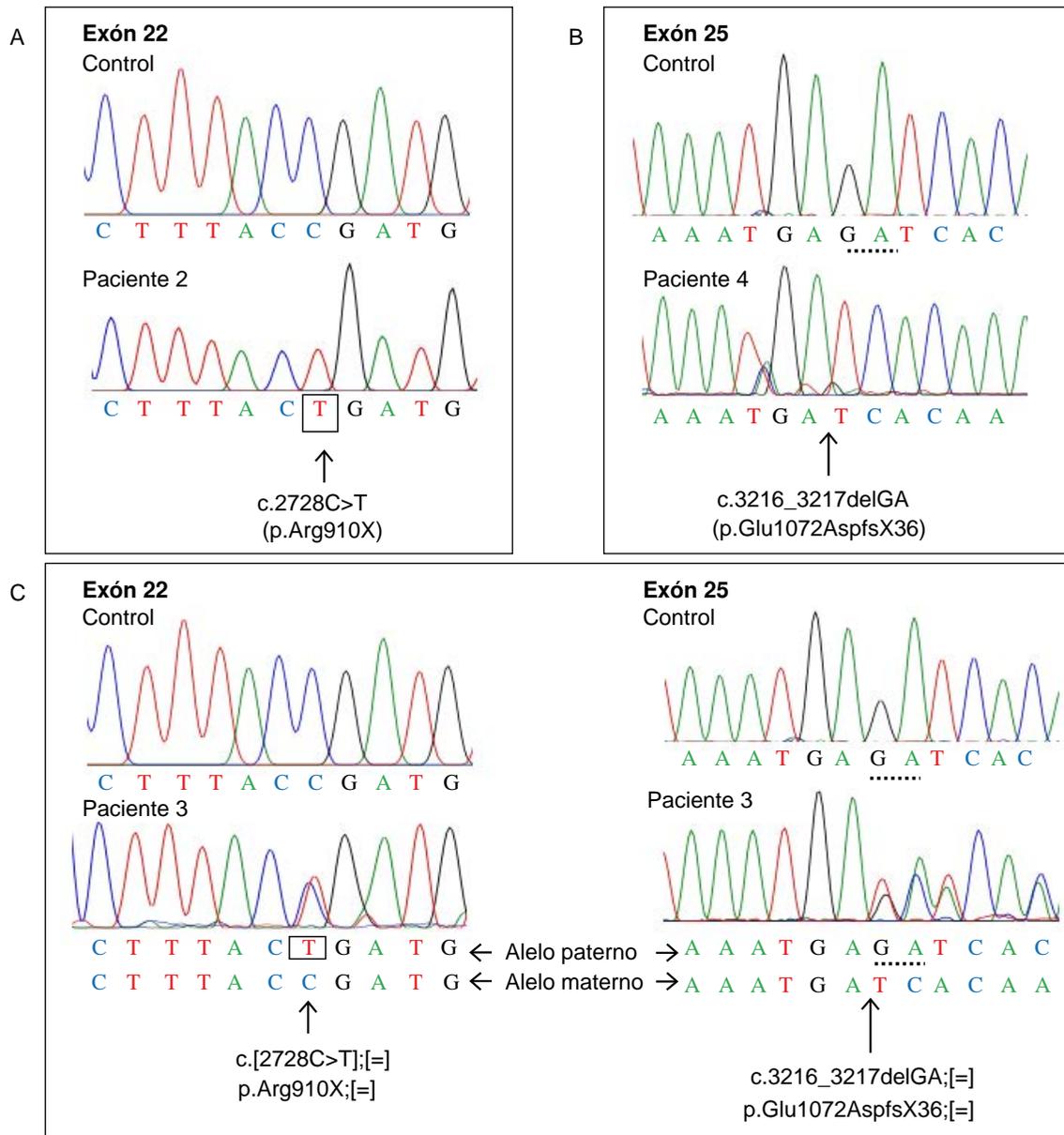


Figura 2. Análisis del gen *AGL* mediante cromatograma de las secuencias correspondientes al control sano y a los pacientes P2, P3 y P4. **A.** Cromatogramas del exón 22 correspondientes al control y al paciente P2. El cambio homocigótico c.2728C>T se indica con un recuadro en el nucleótido afectado. **B.** Cromatogramas del exón 25 del control y del paciente P4; los nucleótidos GA se señalan en la secuencia del control con una línea punteada que indica los nucleótidos que se pierden en la delección homocigótica c.3216_3217delGA en este paciente; en la secuencia se señala con una flecha el lugar donde ocurrió la delección y se inicia el cambio en el marco de lectura. **C.** Se muestran los cromatogramas de los exones 22 (izquierda) y 25 (derecha) del paciente P3 y del control. En el exón 22, el cambio heterocigótico c.2728C>T se indica con un recuadro en el alelo paterno, mientras que, en la misma posición en el alelo materno [=], se conserva el nucleótido de tipo silvestre. En la secuencia del exón 25, se señalan los nucleótidos GA con una línea punteada en la secuencia del control y el alelo paterno del paciente, indicando los nucleótidos que se pierden en estado heterocigótico en el paciente para la delección c.3216_3217delGA [=]. En el alelo materno de la secuencia del paciente, se señala con una flecha el lugar donde ocurrió la delección y se inicia el cambio en el marco de lectura. La posición de los nucleótidos se basa en la secuencia de ADNg reportada en el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) con el código NM_000028.2 y el genoma de referencia GRCh38.

permitido identificar sus características. En este estudio se exploró la presencia de mutaciones del gen *AGL* de diez pacientes pediátricos colombianos

con diagnóstico de esta condición, establecido con base en sus manifestaciones clínicas, el perfil bioquímico y el estudio histológico.

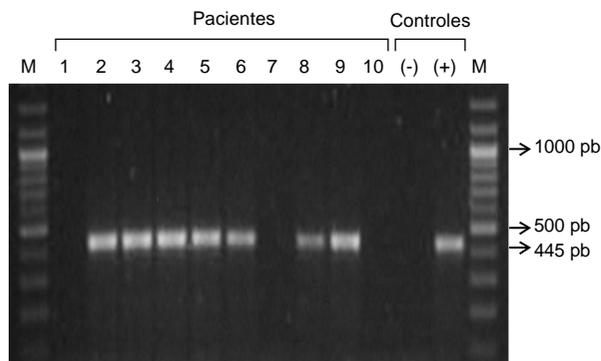


Figura 3. Electroforesis de productos de PCR del exón 4 del gen AGL. Dicho exón se amplificó mediante PCR a partir de ADN genómico en los diez pacientes estudiados y en el individuo sano que sirvió como control positivo (+). Posteriormente, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 2 % utilizando cada uno de los productos de la PCR y se determinó, mediante la tinción con bromuro de etidio, la presencia de una banda equivalente a 445 pb. Para el control negativo de la PCR (-), se utilizaron todos los reactivos de la PCR excepto el ADNg.

En los casos estudiados predominaron las características clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad: hipoglucemia, hepatomegalia, miocardiopatía, y aumento de las transaminasas y la CPK, como se ha reportado ampliamente en la literatura (8,39). Estos signos clínicos se atribuyen a la degradación anormal y a la acumulación de glucógeno, lo cual produce disfunción hepática (hipoglucemia, hepatomegalia pronunciada y, en algunos casos, cirrosis), miopatía esquelética, cardiomiopatía y crecimiento deficiente (40).

Las cardiomiopatías, con hallazgo de miocardiopatía hipertrófica en la ecocardiografía, ocurren en la mayoría de los individuos con el subtipo IIIa de la enfermedad y, frecuentemente, aparecen durante la infancia (39).

La hipoglucemia es una manifestación clínica temprana de la enfermedad que se debe a un defecto en la glucogenólisis debido a la deficiencia en la actividad de la enzima desramificadora de glucógeno, lo cual conduce a que el glucógeno almacenado en el hígado no pueda ser utilizado para la homeostasis de la glucosa, y resulta en una hipoglucemia significativa, especialmente después del ayuno.

En contraste con otros reportes de pacientes con esta condición, en este estudio se encontró que la hipoglucemia estaba presente en el 60 % de los pacientes (39,40), lo cual concuerda con un reciente estudio de Sentner, *et al.* (8), quienes reportaron hipoglucemia en la mitad de los pacientes, lo que, según los autores, demuestra que, en pacientes

con hepatomegalia, transaminasas elevadas e hiperlipidemia, no se debe obviar el diagnóstico de la enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III en ausencia de hipoglucemia grave (8).

En general, en este estudio se evidenció un incremento de la concentración sérica de las enzimas CPK, CPK-MB, ALT y AST, lo cual se correlaciona con la afectación del músculo cardíaco y el esquelético, y con la citólisis causada por la acumulación anormal de glucógeno en los hepatocitos, como se constató en todos los participantes del presente estudio y en otros consignados en la literatura científica (8,41,42). También, fue evidente el incremento de los lípidos séricos al detectarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en 80 y 30 % de los casos, respectivamente, lo que concuerda con estudios previos en los cuales se reporta que la concentración sérica de los triglicéridos en pacientes con esta enfermedad puede fluctuar entre 200 y 500 mg/dl (39), así como con los datos reportados en el *International Study on Glycogen Storage Disease (ISGSDIII)* que dan cuenta de concentraciones elevadas de colesterol en 34 % y de triglicéridos en 72 a 79 % de los casos estudiados (8).

Aunque los parámetros clínicos y bioquímicos descritos ayudan al diagnóstico de la enfermedad, estos no son específicos y podrían presentarse en otras enfermedades metabólicas, especialmente la glucogenosis de tipo I. Por ello, el análisis genético es determinante para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de esta enfermedad (8,39).

En este estudio no se investigó la actividad de la enzima desramificadora del glucógeno en ninguno de los pacientes; sin embargo, para el diagnóstico y manejo de los pacientes, se hicieron biopsias del tejido hepático, las cuales demostraron hepatocitos con abundante material intracelular positivo para PAS correspondiente a glucógeno y fibrosis en el 100 % de los pacientes, resultados que permitieron confirmar el diagnóstico (8).

En este contexto, en el presente estudio se hizo el análisis genético de los pacientes cuyas características clínicas, parámetros bioquímicos y estudios histológicos correspondían al diagnóstico de la enfermedad. En el caso de los pacientes P2 y P5, se encontró la mutación sin sentido c.2728C>T en estado homocigótico, la cual induce el cambio del aminoácido arginina en la posición 910 por un codón de terminación (p.Arg910X), generándose así una proteína truncada que pierde el dominio amilo-1,6-

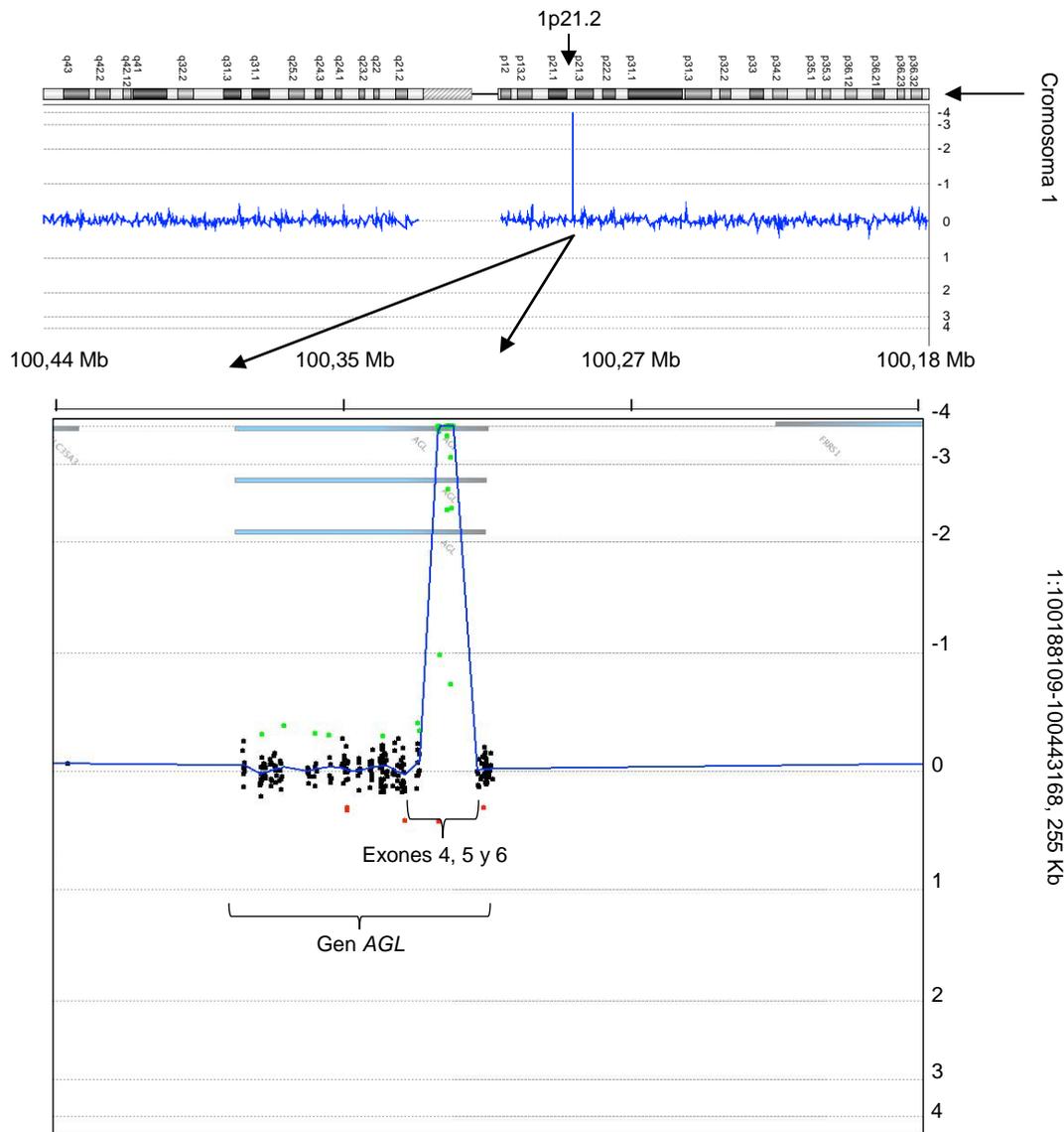


Figura 4. Hibridación genómica comparativa (aCGH) enfocada en exones. El ensayo, enfocado en la región 1p21.2 del cromosoma 1, indicó que el paciente P1 es homocigótico para una delección que incluye los exones 4, 5 y 6 del gen *AGL*. Asimismo, se observó un número de copias normales en el resto de los exones evaluados en este mismo gen. El *log ratio* se observa en el gráfico (intensidad \log_2 del fluorocromo en el eje de la X). Las delecciones se observan como desviaciones negativas con respecto a *log ratio* (puntos verdes).

glucosidasa y el dominio de unión al glucógeno, y se clasificó como deletérea y patogénica según el análisis con los programas SIFT, CADD y Polyphen.

Esta mutación, parte de un compuesto heterocigoto con la mutación c.753_756delGACA, se reportó inicialmente en Italia, en una paciente de tres años de edad diagnosticada con la condición, cuyo caso era similar al de los pacientes colombianos desde el punto de vista clínico, excepto que no presentó compromiso cardíaco (43). En el 2016, en un estudio multicéntrico que incluía 175 pacientes con esta

enfermedad provenientes de diez países, Sentner, *et al.*, reportaron nuevamente el cambio p.Arg910X, sin embargo, no aportaron datos adicionales sobre la frecuencia, el origen y las características clínicas específicas del hallazgo (8).

En el presente estudio, se detectó en el paciente P4, hijo de padres consanguíneos, la mutación homocigótica c.3216_3217delGA, la cual induce una aparición de un codón de parada prematuro (p.Glu1072AspfsX36) en que la proteína pierde

Cuadro 4. Polimorfismos encontrados en pacientes colombianos con diagnóstico de glucogenosis de tipo III

Código del SNP	rs2307130	rs634880	rs594249	rs2274570	rs1541041
Tipo de cambio	Sustitución	Sustitución	Sustitución	Sustitución	Sustitución
Posición en el gen	5' UTR	Intrón 7	Intrón 24	Intrón 28	Intrón 28
Posición a nivel de ADNc	c.-10A>G	c.959-18G>A	c.3259+37G>A	c.3836+45G>A	c.3836+53T>A
Posición a nivel de ADNg	g.99851033A>G	g.99874669G>A	g.99892644G>A	g.99910892G>A	g.99910900T>A
Paciente	Genotipo	Genotipo	Genotipo	Genotipo	Genotipo
P1	G/G	G/G	G/G	G/A	T/A
P2	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T
P3	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T
P4	A/A	G/A	G/G	G/G	T/T
P5	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T
P6	G/G	G/G	A/A	G/G	T/T
P7	G/G	G/A	A/A	A/A	A/A
P8	G/G	G/A	A/A	A/A	A/A
P9	G/G	A/A	A/G	G/G	T/T
P10	G/G	G/A	A/A	A/A	A/A

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

el dominio amilo-1,6-glucosidasa y el de unión al glucógeno, con efectos deletéreos evidenciados por los predictores utilizados. Dicha mutación se reportó en el estudio de Goldstein, *et al.*, en 2010 (26), en un paciente de origen desconocido incluido en una cohorte multiétnica de 25 pacientes con la enfermedad (26). Asimismo, Sentner, *et al.*, la reportaron nuevamente en un paciente de origen desconocido (8).

Con respecto al paciente P3 de este estudio, es importante mencionar que, hasta donde se sabe, es la primera vez que se reporta en el mundo una condición de compuesto heterocigótico para los cambios patogénicos p.Arg910X y p.Glu1072AspfsX36 en un caso de enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III.

En este estudio se identificó también la delección de una región del cromosoma 1p21.2 que comprende los exones 4, 5 y 6 del gen *AGL*, en dos pacientes hijos de padres no consanguíneos (P1 y P7) y en uno de padres consanguíneos (P10). Los tres pertenecían a familias aparentemente no relacionadas, originarias del departamento de Antioquia. En dichos pacientes la ausencia de estos exones se determinó mediante PCR, y fue confirmada en el paciente P1 mediante hibridación genómica comparativa (*Comparative Genomic Hybridization*, CGH), una técnica ampliamente utilizada para determinar delecciones o inserciones grandes en el genoma (37,38).

En este sentido, es importante mencionar que las delecciones y duplicaciones grandes del gen *AGL* se han reportado en pacientes con la enfermedad

provenientes de Italia y Egipto (25,44); la delección completa del exón 3 se encontró específicamente en dos afroamericanos reportados en el 2010 (26), lo cual indica el potencial deletéreo que tienen este tipo de alteraciones del genoma en la expresión correcta del gen *AGL* y la aparición de esta enfermedad.

El presente estudio constituiría el primer reporte de pacientes con dicha enfermedad que presentan una delección grande de los exones 4, 5 y 6. Dado que estos tres pacientes provienen de un área geográfica determinada, en este caso Antioquia, se podría pensar en un efecto fundador; sin embargo, para comprobarlo sería necesario hacer estudios adicionales para determinar el origen de dicha delección mediante la secuenciación de este mismo *locus* en el gen *AGL* a partir de muestras obtenidas de los padres de los pacientes y de otros miembros de las familias. Esto descartaría la presencia de una delección *de novo* y ayudaría a esclarecer el tipo de herencia presente en cada uno de ellos.

Con respecto a los pacientes P6, P8 y P9, en quienes no se evidenciaron mutaciones en los 35 exones y sus regiones intrónicas próximas del gen *AGL*, serían necesarios estudios adicionales que permitan determinar el origen genético del fenotipo clínico que poseen. Por ejemplo, con procedimientos de nueva generación, se podría hacer la secuenciación completa del exoma y el genoma (9,45,46) para identificar mutaciones del gen *AGL* que incluyan los *loci* de regulación de la expresión génica que no se analizaron en este estudio.

Si bien los pacientes analizados presentaban un fenotipo clínico, bioquímico e histopatológico correspondiente a la enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III, y su diagnóstico diferencial se basó en la descripción de Kishnani, *et al.* (40), y otros autores, la secuenciación amplia del genoma ayuda a determinar el genotipo mediante la identificación de defectos en distintos genes, por ejemplo, en aquellos relacionados con otros tipos de glucogenosis. Asimismo, se hace patente la necesidad de hacer un diagnóstico molecular completo en aquellos pacientes que poseen enfermedades por almacenamiento de glucógeno.

Es probable que algunas de las mutaciones encontradas en este estudio y ya reportadas anteriormente en el gen *AGL*, como es el caso de las que inducen la aparición de un condón de parada prematuro, sean procesadas por el mecanismo de degradación del ARN mensajero mediada por secuencias sin sentido (*Nonsense Mediated Decay*, NMD) (47), como se postula en otros estudios en los que no se detectó la presencia de la enzima desramificadora de glucógeno mediante *Western blot* en muestras de pacientes con la enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III con mutaciones similares (16). Es importante mencionar que, en el presente trabajo, las mutaciones se clasificaron según su efecto esperado en el procesamiento del ARNm y la secuencia de aminoácidos utilizando los programas computacionales disponibles y que en ninguno de los casos se hicieron análisis *in vitro*.

Se han reportado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *AGL* en la base de datos dbSNP del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) y la del *Exome Aggregation Consortium* (ExAC), la mayoría de ellos en regiones intrónicas y en algunos exones (6,48,49). En este estudio, se identificaron cinco SNP ya reportados en otros estudios (rs2307130, rs634880, rs594249, rs2274570 y rs154104), de gran frecuencia alélica en la población. Todos ellos están ubicados en regiones intrónicas y su significación clínica se cataloga como benigna según los predictores bioinformáticos y la dbSNP.

En conclusión, en el presente estudio se analizó el gen *AGL* de diez pacientes colombianos con diagnóstico clínico e histológico de enfermedad por almacenamiento del glucógeno de tipo III, mediante PCR, CGH y secuenciación. Se encontraron mutaciones sin sentido, deleciones de dos nucleótidos y deleciones grandes relacionadas con el fenotipo clínico de los pacientes.

Este es el primer reporte en Colombia, y uno de los primeros a nivel latinoamericano, sobre el espectro de mutaciones del gen *AGL* de pacientes de origen colombiano con esta enfermedad. El estudio permitió confirmar el diagnóstico de la enfermedad, lo cual les garantiza la oportunidad de acceder a tratamientos que mejoren su calidad de vida, además de una correcta asesoría genética para las parejas que están en riesgo de tener hijos con esta enfermedad.

Agradecimientos

Los autores dedican este estudio a la memoria de la doctora Nora Luz Yepes (q.e.p.d.), pediatra gastroenteróloga de la Universidad de Antioquia y profesora del Grupo de Gastrohepatología, quien dedicó su vida a los pacientes y a sus estudiantes de medicina con fervor y total entrega.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses alguno.

Financiación

Los autores agradecen los aportes del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia, convocatoria de menor cuantía, 2011, y al Proyecto de Sostenibilidad del Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. **Wolfsdorf JI, Weinstein DA.** Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:95-102.
2. **Shin YS.** Glycogen storage disease: Clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:115-20. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.06.007>
3. **Ozen H.** Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2541-53. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>
4. **Cheng A, Zhang M, Okubo M, Omichi K, Saltiel AR.** Distinct mutations in the glycogen debranching enzyme found in glycogen storage disease type III lead to impairment in diverse cellular functions. *Hum Mol Genet.* 2009;18:2045-52. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp128>
5. **Endo Y, Fateen E, Aoyama Y, Horinishi A, Ebara T, Murase T, et al.** Molecular characterization of Egyptian patients with glycogen storage disease type IIIa. *J Hum Genet.* 2005;50:538-42. <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0291-3>
6. **Shen JJ, Chen YT.** Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med.* 2002;2:167-75. <https://doi.org/10.2174/1566524024605752>
7. **Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ.** Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group. *Hepatology.* 1997;25:537-40. <https://doi.org/10.1002/hep.510250307>

8. **Sentner CP, Hoogveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al.** Glycogen storage disease type III: Diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:697-704. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9932-2>
9. **Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, Consortium FC, Mitchell J, Polychronakos C, et al.** A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: A case series. *CMAJ.* 2015;187:E68-73. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140840>
10. **Mili A, Ben Charfeddine I, Mamai O, Abdelhak S, Adala L, Amara A, et al.** Molecular and biochemical characterization of Tunisian patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet.* 2012;57:170-5. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.122>
11. **Parvari R, Moses S, Shen J, Hershkovitz E, Lerner A, Chen YT.** A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIa in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet.* 1997;5:266-70.
12. **Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjaergaard S, Skovby F, Simonsen H, et al.** Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIa in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:388-91. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200632>
13. **Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al.** Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994;120:218-26.
14. **Lucchiari S, Santoro D, Pagliarani S, Comi GP.** Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency. *Acta Myol.* 2007;26:72-4.
15. **van Hoof F, Hers HG.** The subgroups of type 3 glycogenosis. *Eur J Biochem.* 1967;2:265-70. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1967.tb00134.x>
16. **Ding JH, de Barsey T, Brown BI, Coleman RA, Chen YT.** Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III. *J Pediatr.* 1990;116:95-100.
17. **Yang-Feng TL, Zheng K, Yu J, Yang BZ, Chen YT, Kao FT.** Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21. *Genomics.* 1992;13:931-4. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(92\)90003-B](https://doi.org/10.1016/0888-7543(92)90003-B)
18. **Yang BZ, Ding JH, Enghild JJ, Bao Y, Chen YT.** Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA encoding human muscle glycogen debranching enzyme. *J Biol Chem.* 1992;267:9294-9.
19. **Bao Y, Yang BZ, Dawson TL Jr, Chen YT.** Isolation and nucleotide sequence of human liver glycogen debranching enzyme mRNA: Identification of multiple tissue-specific isoforms. *Gene.* 1997;197:389-98. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(97\)00291-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00291-6)
20. **Lucchiari S, Fogh I, Prella A, Parini R, Bresolin N, Melis D, et al.** Clinical and genetic variability of glycogen storage disease type IIIa: Seven novel AGL gene mutations in the Mediterranean area. *Am J Med Genet.* 2002;109:183-90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10347>
21. **Horinishi A, Okubo M, Tang NL, Hui J, To KF, Mabuchi T, et al.** Mutational and haplotype analysis of AGL in patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet.* 2002;47:55-9. <https://doi.org/10.1007/s100380200000>
22. **Okubo M, Horinishi A, Suzuki Y, Murase T, Hayasaka K.** Compound heterozygous patient with glycogen storage disease type III: Identification of two novel AGL mutations, a donor splice site mutation of Chinese origin and a 1-bp deletion of Japanese origin. *Am J Med Genet.* 2000;93:211-4. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(97\)00291-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00291-6)
23. **Okubo M, Horinishi A, Takeuchi M, Suzuki Y, Sakura N, Hasegawa Y, et al.** Heterogeneous mutations in the glycogen-debranching enzyme gene are responsible for glycogen storage disease type IIIa in Japan. *Hum Genet.* 2000;106:108-15.
24. **Ogimoto A, Okubo M, Okayama H, Shin YS, Endo Y, Ebara T, et al.** A Japanese patient with cardiomyopathy caused by a novel mutation R285X in the AGL gene. *Circ J.* 2007;71:1653-6. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1653>
25. **Endo Y, Fateen E, El Shabrawy M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, et al.** Egyptian glycogen storage disease type III - identification of six novel AGL mutations, including a large 1.5 kb deletion and a missense mutation p.L620P with subtype IIIc. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:1233-8. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.281>
26. **Goldstein JL, Austin SL, Boyette K, Kanaly A, Veerapandian A, Rehder C, et al.** Molecular analysis of the AGL gene: Identification of 25 novel mutations and evidence of genetic heterogeneity in patients with glycogen storage disease type III. *Genet Med.* 2010;12:424-30. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d94eaa>
27. **Aoyama Y, Ozer I, Demirkol M, Ebara T, Murase T, Podskarbi T, et al.** Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: A novel mutation p.R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 AGL mutations. *J Hum Genet.* 2009;54:681-6. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.100>
28. **Sentner CP, Vos YJ, Niezen-Koning KN, Mol B, Smit GP.** Mutation analysis in glycogen storage disease type III patients in the Netherlands: Novel genotype-phenotype relationships and five novel mutations in the AGL gene. *JIMD Rep.* 2013;7:19-26. https://doi.org/10.1007/8904_2012_134
29. **Zimmermann A, Rossmann H, Bucerzan S, Grigorescu-Sido P.** A novel nonsense mutation of the AGL gene in a Romanian patient with glycogen storage disease type IIIa. *Case Rep Genet.* 2016;2016:8154910. <https://doi.org/10.1155/2016/8154910>
30. **Rhouma FB, Messai H, Hsouna S, Halim NB, Cherif W, Fadhel SB, et al.** History of settlement of villages from Central Tunisia by studying families sharing a common founder glycogenosis type III mutation. *Mitochondrial DNA A DNA MappSeq Anal.* 2016;27:3194-8. <https://doi.org/10.3109/19401736.2015.1007331>
31. **Lu C, Qiu Z, Sun M, Wang W, Wei M, Zhang X.** Spectrum of AGL mutations in Chinese patients with glycogen storage disease type III: Identification of 31 novel mutations. *J Hum Genet.* 2016;61:641-5. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.24>
32. **Kumar P, Henikoff S, Ng PC.** Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009;4:1073-81. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
33. **Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR.** Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet.* 2013;7:20. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>

34. **Kircher M, Witten DM, Jain P, O’Roak BJ, Cooper GM, Shendure J.** A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet.* 2014;46:310-5. <https://doi.org/10.1038/ng.2892>
35. **den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al.** HGVS Recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37:564-9. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
36. **den Dunnen JT.** Sequence variant descriptions: HGVS nomenclature and mutalyzer. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016;90:7.13.1-7.13.19. <https://doi.org/10.1002/cphg.2>
37. **Aradhya S, Lewis R, Bonaga T, Nwokekeh N, Stafford A, Boggs B, et al.** Exon-level array CGH in a large clinical cohort demonstrates increased sensitivity of diagnostic testing for Mendelian disorders. *Genet Med.* 2012;14:594-603. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.65>
38. **Retterer K, Scuffins J, Schmidt D, Lewis R, Pineda-Álvarez D, Stafford A, et al.** Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. *Genet Med.* 2015;17:623-9. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.160>
39. **Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA.** Glycogen storage disease type III. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, *et al.*, editors. *Gene Reviews.* Washington, D.C.: University of Washington; 1993.
40. **Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al.** Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12:446-63. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
41. **Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT.** Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): Correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:896-900. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-11-896>
42. **Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A.** Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem.* 1991;24:169-78. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(91\)90511-C](https://doi.org/10.1016/0009-9120(91)90511-C)
43. **Lucchiari S, Pagliarani S, Salani S, Filocamo M, Di Rocco M, Melis D, et al.** Hepatic and neuromuscular forms of glycogenosis type III: Nine mutations in AGL. *Hum Mutat.* 2006;27:600-1. <https://doi.org/10.1002/humu.9426>
44. **Lucchiari S, Donati MA, Melis D, Filocamo M, Parini R, Bresolin N, et al.** Mutational analysis of the AGL gene: Five novel mutations in GSD III patients. *Hum Mutat.* 2003;22:337. <https://doi.org/10.1002/humu.9177>
45. **Zhang W, Cui H, Wong LJ.** Application of next generation sequencing to molecular diagnosis of inherited diseases. *Top Curr Chem.* 2014;336:19-45. https://doi.org/10.1007/128_2012_325
46. **Yubero D, Brandi N, Ormazabal A, García-Cazorla A, Pérez-Dueñas B, Campistol J, et al.** Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. *PLoS One.* 2016;11:e0156359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156359>
47. **Silva AL, Romao L.** The mammalian nonsense-mediated mRNA decay pathway: To decay or not to decay! Which players make the decision? *FEBS Lett.* 2009;583:499-505. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.12.058>
48. **Horinishi A, Murase T, Okubo M.** Novel intronic polymorphisms (IVS6-73A/G and IVS21+124A/G) in the glycogen-debranching enzyme (AGL) gene. *Hum Mutat.* 2000;16:279. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200009\)16:3<279::AID-HUMU32>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200009)16:3<279::AID-HUMU32>3.0.CO;2-X)
49. **Shamseldin HE, Al-Dosari M, Al-Jbali L, Rahbeeni Z, Qari A, Hashem M, et al.** Study of consanguineous populations can improve the annotation of SNP databases. *Eur J Med Genet.* 2011;54:118-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.10.009>

Cuadro suplementario 1. Características clínicas y moleculares más importantes de los subtipos de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III (EDG III)

Tipo	Órgano afectado	Gen afectado	Frecuencia en los pacientes con EDG III	Otros hallazgos
EDG IIIa	Hígado, músculo y corazón	AGL	78 %	Cardiopatías, hepatomegalia e hipoglucemia Niveles elevados de CK, ALT y AST
EDG IIIb	Hígado	AGL	15 %	Hepatomegalia e hipoglucemia Niveles elevados de ALT y AST
EDG IIIc	Músculo	AGL	Escaso	Pérdida de función de la amilo-1,6-glucosidasa
EDG IIId	Músculo e hígado	AGL	Escaso	Pérdida de función de la 1,4-glucontransferasa

CK: creatina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa

Cuadro suplementario 2. Protocolos de PCR para amplificar los exones del gen *AGL*

Grupo A									
Exón 3		Exón 4		Exón 9		Exón 14		Exón 21	
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m	
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s	
56,4 °C--> 30 s	x 35	56,4 °C--> 30 s	x 35	52,4 °C--> 30 s	x 35	55,4 °C--> 30 s	x 35	58,1 °C--> 30 s	x 35
72 °C--> 30 s		72 °C--> 30 s		72 °C--> 30 s		72 °C--> 30 s		72 °C--> 30 s	
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m	
Tamaño del amplicón	365 pb	Tamaño del amplicón	445 pb	Tamaño del amplicón	440 pb	Tamaño del amplicón	423 pb	Tamaño del amplicón	362 pb
Grupo B									
Exón 6		Exón 12		Exón 13		Exón 22		Exón 26	
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m	
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s	
54,6 °C--> 30 s	x 35	61,4 °C--> 30 s	x 35	55,2 °C--> 30 s	x 35	52,6 °C--> 30 s	x 35	53,5 °C--> 30 s	x 35
72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s	
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m	
Tamaño del amplicón	310 pb	Tamaño del amplicón	256 pb	Tamaño del amplicón	323 pb	Tamaño del amplicón	253 pb	Tamaño del amplicón	310 pb
Exón 28		Exón 30		Exón 32		Exón 35			
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m			
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s			
58,6 °C--> 30 s	x 35	54,4 °C--> 30 s	x 35	57,4 °C--> 30 s	x 35	57,4 °C--> 30 s	x 35		
72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s		72 °C--> 35 s			
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m			
Tamaño del amplicón	245 pb	Tamaño del amplicón	271 pb	Tamaño del amplicón	225 pb	Tamaño del amplicón	253 pb		
Grupo C									
Exón 5		Exones 7-8		Exones 10-11		Exones 19-20		Exones 33-34	
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m	
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s	
55,4 °C--> 30 s	x 35	56,4 °C--> 30 s	x 35	59,6 °C--> 30 s	x 35	57,3 °C--> 30 s	x 35	54,5 °C--> 30 s	x 35
72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s	
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m	
Tamaño del amplicón	500pb	Tamaño del amplicón	568 pb	Tamaño del amplicón	517 pb	Tamaño del amplicón	536 pb	Tamaño del amplicón	586 pb
Grupo D					Grupo E				
Exón 15-16		Exón 27				Exón 17-18		Exón 23-24	
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m				95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m	
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s				95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s	
55 °C--> 30 s	x 35	58,5 °C--> 30 s	x 35			55 °C--> 30 s	x 35	58,1 °C--> 30 s	x 35
72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s				72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s	
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m				72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m	
Tamaño del amplicón	639 pb	Tamaño del amplicón	601 pb			Tamaño del amplicón	631 pb	Tamaño del amplicón	639 pb
Grupo F									
Exón 25		Exón 29		Exón 31					
95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m		95 °C--> 2 m					
95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s		95 °C--> 30 s					
52,5 °C--> 30 s	x 35	52,3 °C--> 30 s	x 35	52,7 °C--> 30 s	x 35				
72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s		72 °C--> 45 s					
72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m		72 °C--> 7 m					
Tamaño del amplicón	425 pb	Tamaño del amplicón	382 pb	Tamaño del amplicón	442 pb				

Cuadro suplementario 3. Oligonucleótidos utilizados para amplificar los exones del gen *AGL* mediante PCR, con base en el artículo de Goldstein, *et al.*, 2010

Exón	Oligonucleótidos (secuencia 5' → 3')		Tamaño del amplicón
	Sentido	Antisentido	
3	CTTCGAACATGTAAGTGCCG	TGCACAAATCAAGTTTTAGACCC	365 pb
4	CAGCATTAGGTTTGCGGAGT	GACCTGCCATGGTTCATACA	445 pb
5	GCTTTCCATTAAGTTTTGTTGC	TGCGGAACTGTGAGTCAAAC	500 pb
6	GGTTTTGTTGTTGTTTTTACAG	GTGTGTGTGCATAAATTCTCATC	310 pb
7-8	CAGTTTCAATTTAATTATGAGATACTCC	TTACATTTCTTAAAATCGATAGGAAC	568 pb
9	ACACAGCAGGATGAGAAGGG	TGGGAAAATGCATGTGCTG	440 pb
10-11	CCCGATGAATATATTTAAGGTTTCTG	GAAATGTAAGTGAACACATGTTAAAG	517 pb
12	TTGCAAATTTATATTCTCTCCAAGG	GCCATGAACTATTCTTCCCC	256 pb
13	GTGTTTCCTTGAAGTAATTGTTTTC	CTTAAGGAAAGCTAGGAAGGAAC	323 pb
14	CAAATCATGCCTCCTTTTGTC	GAAATGAGGTATCTTACCCACCCG	423 pb
15-16	TTCTGGACATAAATAATGAAGATTG	TGTTGGCCATGTAGGTTTTAAG	639 pb
17-18	TTCTTAAAACCTACATGGCCAAC	TTTCTCAAGTACGTCCACAGTAGC	631 pb
19-20	CCTTCCTAATTTTGGATGATTCC	CCTGTGCATGTGGATCAAGAC	536 pb
21	TTGAGCTCAAAGTGTGACTTTAC	GGTCTTGGACCGTACTTTG	362 pb
22	TTCTATTGACAACAGCGAAAC	AAAGAAGACACCAGATGACCC	253 pb
23-24	GCAGAATAGGGACTAGAGGATATAGG	CAACACAGATATGCCCATTTATTC	639 pb
25	TCATTTGAAGGAAAGAAACCAA	GCATGGTTATTATTTTTATGAGTGAA	445 pb
26	GCCTTGTACCCAGGTTTAG	TCCCAAATGTTAAGAAAAGATGG	310 pb
27	GGGAGTCACACAGATTGTTAGC	GTACCAGCAGGTGCCAATC	601 pb
28	CAGTTGTCGGATTTGGGG	TGCAAGGTTTAAATTCATCACC	245 pb
29	AACTGAGCTTTAGAGTGGTTGTCC	AGGCAGGGAAATTTGATTG	382 pb
30	CAATTGTTTACCGAATGCC	GAATCAAATGATGATTACATAGGTTG	271 pb
31	TCAGACTGGCCACATTTTCC	AGTGAATTTGAAAACAAATGGG	442 pb
32	TGGGTAGGAACATAATTCTCTGTG	TGGTTGATGTCAATGTATTTG	225 pb
33-34	TGTAATAATGCCGAGCTTATTCTG	AGGCTTCACTTTTCATTGGG	586 pb
35	CACCAGGTCTTGCCTATTTTG	ATTTACATATGACCTTGCATCC	253 pb

ARTÍCULO ORIGINAL

Vitamina D y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis

Norma Cecilia Serrano-Díaz¹, Edna Magaly Gamboa-Delgado², Clara Lucía Domínguez-Urrego³,
Andrea Liliana Vesga-Varela⁴, Sergio Eduardo Serrano-Gómez⁵, Doris Cristina Quintero-Lesmes³

- ¹ Grupo de Investigación Biomédica Traslacional, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia
- ² Grupo de Investigación en Demografía, Salud Pública y Sistemas de Salud, GUINDESS, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia
- ³ Grupo de Investigación en Estudios Epidemiológicos y de Salud Pública, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia
- ⁴ Grupo Latinoamericano de Investigaciones Epidemiológicas, Bucaramanga, Colombia
- ⁵ Grupo de Investigaciones Clínicas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Introducción. Cada vez son más los hallazgos sobre la relación entre las concentraciones de vitamina D en el ser humano y diversas condiciones clínicas. Hay una gran cantidad de estudios que informan sobre dicha asociación, especialmente con complicaciones obstétricas, incluidas la preeclampsia y la diabetes mellitus de la gestación, entre otras, pero sus resultados todavía no son definitivos, por lo que se requieren estudios de intervención de calidad que confirmen la relación de la vitamina D con dichos resultados.

Objetivo. Revisar la información plasmada en estudios en torno al papel de la vitamina D materna y el desarrollo de la preeclampsia.

Materiales y métodos. La metodología usada siguió las recomendaciones de la guía Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas y de la guía del grupo *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) para los metaanálisis. La búsqueda incluyó estudios observacionales y ensayos clínicos controlados.

Resultados. Los niveles bajos de vitamina D, medida con el examen de 25-hidroxivitamina D, son comunes en el embarazo. Los resultados de esta revisión sistemática y del metaanálisis sugieren una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia. Hubo heterogeneidad en los estudios en cuanto a su diseño, población y ubicación geográfica, así como a las definiciones de exposición y resultado. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados se excluyeron del metaanálisis.

Conclusión. Se encontró una asociación inversa que sugiere que, a mayores concentraciones de vitamina D, menor es la probabilidad de desarrollar preeclampsia, a pesar de la heterogeneidad de la medida global en este tipo de análisis.

Palabras clave: vitamina D; preeclampsia; colecalciferol; calcitriol; calcifediol; embarazo; revisión; metaanálisis.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>

Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis

Introduction: Human vitamin D levels have been increasingly related to a wide range of clinical outcomes. There is a large amount of reports on its associations, especially with obstetric complications, including preeclampsia and gestational diabetes. These results are scarcely consistent and there is still a lack of quality intervention studies to confirm the role of vitamin D in those outcomes.

Objective: To review the available scientific evidence on the role of maternal vitamin D in the development of preeclampsia.

Materials and methods: The methodology used followed the recommendations of the Cochrane guide for the preparation of systematic reviews, and for metaanalysis, the Guide of the Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology group (MOOSE). The search included both observational studies and controlled clinical trials.

Contribución de los autores:

Norma Cecilia Serrano-Díaz y Edna Magaly Gamboa-Delgado: concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito

Clara Lucía Domínguez: recolección de los datos, elaboración de la base de datos de la revisión sistemática y escritura del manuscrito
Andrea Liliana Vesga-Varela: recolección y organización de datos, elaboración de la base de datos de la revisión sistemática y escritura del manuscrito

Sergio Serrano: elaboración de la base de datos y análisis de los datos del metaanálisis

Doris Cristina Quintero-Lesmes: análisis e interpretación de los datos del metaanálisis y escritura del manuscrito

Results: Low vitamin D levels, measured by the 25-hydroxyvitamin D test, are common in pregnancy. The results of this systematic review and metaanalysis suggest an inverse ratio between vitamin D levels and the development of preeclampsia. There was heterogeneity among the studies with regard to the design, population, geographic location, definitions of exposure, and the outcome. We excluded randomized controlled trials from this meta-analysis.

Conclusion: The inverse association we found suggests that the higher the levels of vitamin D the lesser the probability of developing preeclampsia, in spite of the heterogeneity of the global measurement in this type of analysis.

Key words: Vitamin D; pre-eclampsia; cholecalciferol; calcitriol; calcifediol; pregnancy; review; metaanalysis.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>

La deficiencia en los niveles de vitamina D es una condición muy prevalente en las mujeres durante el embarazo, con tasas que varían de acuerdo con la etnia y la exposición a la luz solar (1). En estudios recientes se ha demostrado la relación existente entre las bajas concentraciones de la 25-hidroxivitamina D [(25(OH)D)] durante el embarazo y el aumento del riesgo de desarrollar diabetes gestacional, preeclampsia, infecciones, retraso del crecimiento intrauterino o necesidad de recurrir a cesárea con restricción del crecimiento fetal, lo cual es de importancia evidente para la salud pública (2).

La preeclampsia es una complicación mayor del embarazo caracterizada por la aparición de hipertensión arterial sistémica y proteinuria (1), que afecta entre el 3 y el 10 % de las mujeres gestantes a nivel mundial (3), es responsable del 18 % de la mortalidad materna en los Estados Unidos, y del 20 al 80 % en los países en desarrollo (4,5). Las mujeres embarazadas con preeclampsia tienen un riesgo mayor de sufrir desprendimiento prematuro de la placenta, falla renal o hepática, y complicaciones neurológicas y cardiovasculares (6).

A pesar de los avances de la medicina en la comprensión de la preeclampsia, esta continúa siendo un reto de importancia clínica, cuya etiología no se ha esclarecido, y cuyo tratamiento se ve limitado por la terminación del embarazo (6). Se considera que la invasión anormal de trofoblastos, la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial son factores que pueden contribuir a la aparición de esta condición (1).

Correspondencia:

Doris Cristina Quintero-Lesmes, Grupo de Investigación en Estudios Epidemiológicos y de Salud Pública, Fundación Cardiovascular de Colombia, Calle 155AN° 23-58, Urbanización El Bosque, Oficina de Diseño y Desarrollo, Floridablanca, Colombia
Teléfono: (577) 639 9292, extensión 344
dorisquintero@fcv.org; dorisquql@gmail.com

Recibido: 12/12/16; aceptado: 23/05/17

Hay un creciente interés por indagar el papel de la vitamina D y sus efectos en la función placentaria y la respuesta inflamatoria (1). En diversos estudios se ha señalado que la deficiencia de la vitamina D constituye un factor de riesgo de la preeclampsia e, incluso, se ha sugerido que dicha deficiencia podría ser un factor de riesgo independiente para su desarrollo (1,6,7-13).

En un estudio de casos y controles, se reportó una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la preeclampsia, con un incremento de cinco veces en la probabilidad de desarrollarla entre las mujeres con deficiencia de la vitamina (14). La hipótesis que propone esta relación es biológicamente probable. Durante el embarazo, los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D pueden predisponer a una respuesta inflamatoria, aumentar el estrés oxidativo y provocar disfunción endotelial (2). En la preeclampsia, el daño celular del endotelio parece ser una reacción fisiopatológica básica del sistema vascular materno (9). Asimismo, se ha encontrado un aumento de los niveles de las citocinas proinflamatorias en mujeres con bajas concentraciones de 25(OH)D y preeclampsia (1).

Sin embargo, los hallazgos de la asociación entre los niveles de vitamina D en el embarazo y el riesgo de desarrollar preeclampsia aún son contradictorios. Los resultados reportados en un metaanálisis de Tabesh, *et al.* (10), demuestran una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y un aumento del riesgo de preeclampsia, por lo que los autores señalan la necesidad de hacer investigaciones en los países en desarrollo. Por su parte, en un reciente estudio de cohorte, Bodnar, *et al.*, señalan que la deficiencia materna de vitamina D es un posible factor de riesgo de preeclampsia, aunque la asociación que hallaron no resultó significativa (11). En otro estudio de cohorte, Shand, *et al.*, determinaron que la deficiencia de vitamina D era un factor común en el grupo de mujeres con alto riesgo de preeclampsia,

pero no pudieron establecer la asociación entre una y otra (12). Por último, Burris, *et al.*, hicieron un estudio anidado en una cohorte, y no hallaron asociación entre las concentraciones séricas de (25(OH)D y la preeclampsia (13).

En este contexto, las investigaciones tendientes a evaluar si existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la preeclampsia cobran especial relevancia, sobre todo teniendo en cuenta que la fortificación de alimentos y el suplemento de vitamina D constituyen estrategias preventivas relativamente fáciles de implementar y de bajo costo de gran importancia en el ámbito de la salud pública, ya que hay pocas intervenciones para contrarrestar la preeclampsia, por lo que la terminación temprana del embarazo continúa siendo la única estrategia eficaz disponible. Esto ha llevado a que la inducción del parto prematuro por esta causa se haya incrementado significativamente en las últimas cuatro décadas, ubicándola como una de las principales causas de parto prematuro y de bebés con bajo peso al nacer y, por ende, responsable de una de gran morbilidad y mortalidad maternas y perinatales (4,5).

Persiste el hecho, sin embargo, de que la relación entre la vitamina D y la preeclampsia no se haya demostrado, posiblemente por la presencia de un sesgo de confusión o de causalidad inversa en los estudios observacionales que se han adelantado hasta la fecha.

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo hacer una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de la preeclampsia.

Materiales y métodos

Los artículos se buscaron en las bases de datos de Medline, PubMed y Embase, así como en las bases de datos de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos de Cochrane y Google académico, hasta mayo de 2015. La metodología usada siguió las recomendaciones de la guía Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas y de la guía MOOSE para los metaanálisis (15-18). La búsqueda incluyó tanto estudios observacionales como ensayos clínicos controlados. Además, se revisaron las referencias citadas en diferentes artículos.

Búsqueda y fuentes de información

La búsqueda electrónica de bibliografía se centró en estudios sobre los niveles de vitamina D y la incidencia de preeclampsia durante el embarazo.

Para los artículos en inglés, se utilizaron las palabras clave seleccionadas en los *Medical Subject Headings* (MeSH) y, para aquellas en español, se utilizaron los mismos términos MeSH registrados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Los términos establecidos mediante operadores booleanos en los MeSH para la exposición de interés fueron: "Ergocalciferols" OR "Cholecalciferol" OR "Calcitriol" AND "Vitamin D" OR "25-hydroxyvitamin D", y para las variables de resultado fueron: "Pregnancy" OR "Pre-eclampsia" AND "pregnancy outcome" OR "Pregnancy complications" (cuadros 1 y 2).

Criterios de selección

Los artículos se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión: (a) reporte de datos originales que incluyeran las variables de interés; (b) medición en sangre de los niveles de vitamina D, y (c) estudios observacionales o ensayos clínicos. Se excluyeron los reportes de caso, comentarios, cartas, revisiones sistemáticas, síntesis, editoriales y metaanálisis. No se aplicaron restricciones en cuanto al idioma ni el tiempo de publicación.

Los artículos se seleccionaron en dos etapas. Primero, dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes de los artículos seleccionados en la búsqueda para su revisión posterior. Para determinar cuáles artículos serían utilizados, los dos revisores verificaron si cumplían con los criterios de inclusión o exclusión. En los casos de 'duplicado' en las publicaciones, se seleccionó la versión más completa. Los desacuerdos entre los revisores se sometieron a la evaluación de un tercer revisor. Esta primera parte del proceso dio como resultado 49 artículos para la revisión sistemática.

Cuadro 1. Términos MeSH utilizados en las bases de datos en inglés

("Ergocalciferols"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Calcitriol"[Mesh] OR "Calcifediol"[Mesh] OR "Vitamin D"[Mesh] OR "25-hydroxyvitamin D"[Supplementary Concept]) ANExcluidos basados en el título y/o resumen (n=1242)
 "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh]

Cuadro 2. Términos DeCS utilizados en las bases de datos en español

("vitamina D" OR "Colecalciferol" OR "Calcitriol" OR "Calcifediol" OR "25-Hidroxivitamina D 2") AND ("Preeclampsia") AND ("Complicaciones del Embarazo" OR "embarazo" OR "resultado del embarazo")

En un segundo momento, se seleccionaron los artículos que se incluirían en el metaanálisis (13 artículos) como resultado de la evaluación de la calidad metodológica de cada uno y del reporte de datos relevantes para el metaanálisis. Los indicadores clave para evaluar la calidad de un estudio fueron su diseño, la selección de los participantes, la definición de preeclampsia y la descripción de posibles factores de confusión.

Extracción y tabulación de los datos

Se diseñó un formato para recopilar los siguientes datos de los 49 artículos seleccionados: apellido del primer autor, año de la publicación, país, diseño del estudio, edad de gestación en el momento de la toma de la muestra sanguínea, método de cuantificación de la vitamina D, puntos de corte de la vitamina D, efecto ajustado, suplemento y dosis de vitamina D y posibles factores de confusión.

Se incluyó la medición inicial de los niveles de vitamina D para el análisis de aquellos estudios que reportaron múltiples mediciones durante el seguimiento. Además, se intentó contactar a los autores de aquellos estudios con datos incompletos o poco claros, con el fin de completar la información necesaria.

Análisis estadístico

En los artículos, las asociaciones entre las concentraciones séricas de vitamina D y el riesgo de preeclampsia se reportaron de diferentes formas: proporciones, razones de probabilidades (*odds ratios*) con intervalos de confianza (IC) del 95 %, medias (desviaciones estándar) y medianas (rangos intercuartílicos). Los estudios variaron según la definición de los puntos de corte de los niveles de vitamina D y el metabolito usado. Para garantizar la inclusión de la mayoría de los estudios disponibles, no se definieron *a priori* los puntos de corte para los niveles de vitamina D y, en su lugar, se utilizaron aquellos propuestos en los estudios.

Las medidas de asociación usadas fueron las de mayor ajuste según el reporte, dado que el control por potenciales factores de confusión se hizo en diferentes formas y grados en los estudios.

Se utilizó el comando “metan” en Stata™ en el análisis de los estudios y los gráficos de efectos (*forest plots*) para evaluar visualmente la agrupación de las estimaciones y los correspondientes intervalos de confianza de 95 %. Para la evaluación de la heterogeneidad, se utilizó la prueba Q de Cochran y el parámetro estadístico I^2 . Se usaron modelos de efectos aleatorios y fijos.

Además, se hizo un análisis de sensibilidad para explorar el grado en que las inferencias dependían del diseño particular. Por último, se determinó el sesgo de publicación mediante el test de Egger y se hizo la evaluación visual de los gráficos de embudo mediante el test de Harbord. Todos los análisis se hicieron con el programa Stata™ 14.0.

Resultados

Hallazgos de la revisión sistemática

En la revisión bibliográfica se encontraron 1.366 artículos que cumplían con los términos MeSH y DeCS relativos a la exposición y a la variable de resultado de interés (figura 1). Después de la selección inicial por títulos y resúmenes, quedaron 124 artículos para la revisión de su texto completo. Además, se incluyeron nueve artículos que aparecían como referencia bibliográfica en otros artículos.

Después de la revisión del texto completo, se excluyeron 84 artículos, con lo cual quedaron 49 artículos para evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la preeclampsia, e incluirlos en la revisión sistemática. Por último, se excluyeron 37 artículos por no presentar los datos completos necesarios para el análisis, con lo cual quedaron 13 artículos incluidos en el metaanálisis.

Características de los estudios

En el cuadro 3 se presentan las características de los 49 artículos en los que se evaluaba la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la preeclampsia (2,6-9, 11-14,19-58). En la revisión sistemática se recopilaron estudios publicados entre 1937 y 2015; el número de participantes por estudio fluctuó entre 16 y 5.109.

La preeclampsia se definió como la presencia de hipertensión arterial sistémica después de la semana 20 de gestación (presión sistólica mayor de 140 mm Hg o presión diastólica mayor de 90 mm Hg) y proteinuria ($\geq 0,3$ g o ≥ 2 cruces). En la mayoría de estudios no se reportó el trimestre en el cual se cuantificó la vitamina D en sangre.

Tipos de diseño de los estudios

En la revisión sistemática, 13 de los estudios eran de casos y controles, 10 de cohorte, 5 eran ensayos clínicos controlados y 21 tenían otro diseño (cuadro 3).

Ajuste por factores de confusión

El número y el tipo de factores de confusión que se sometieron a control variaron entre los estudios. Sin embargo, en la mayoría (30 artículos) de ellos,

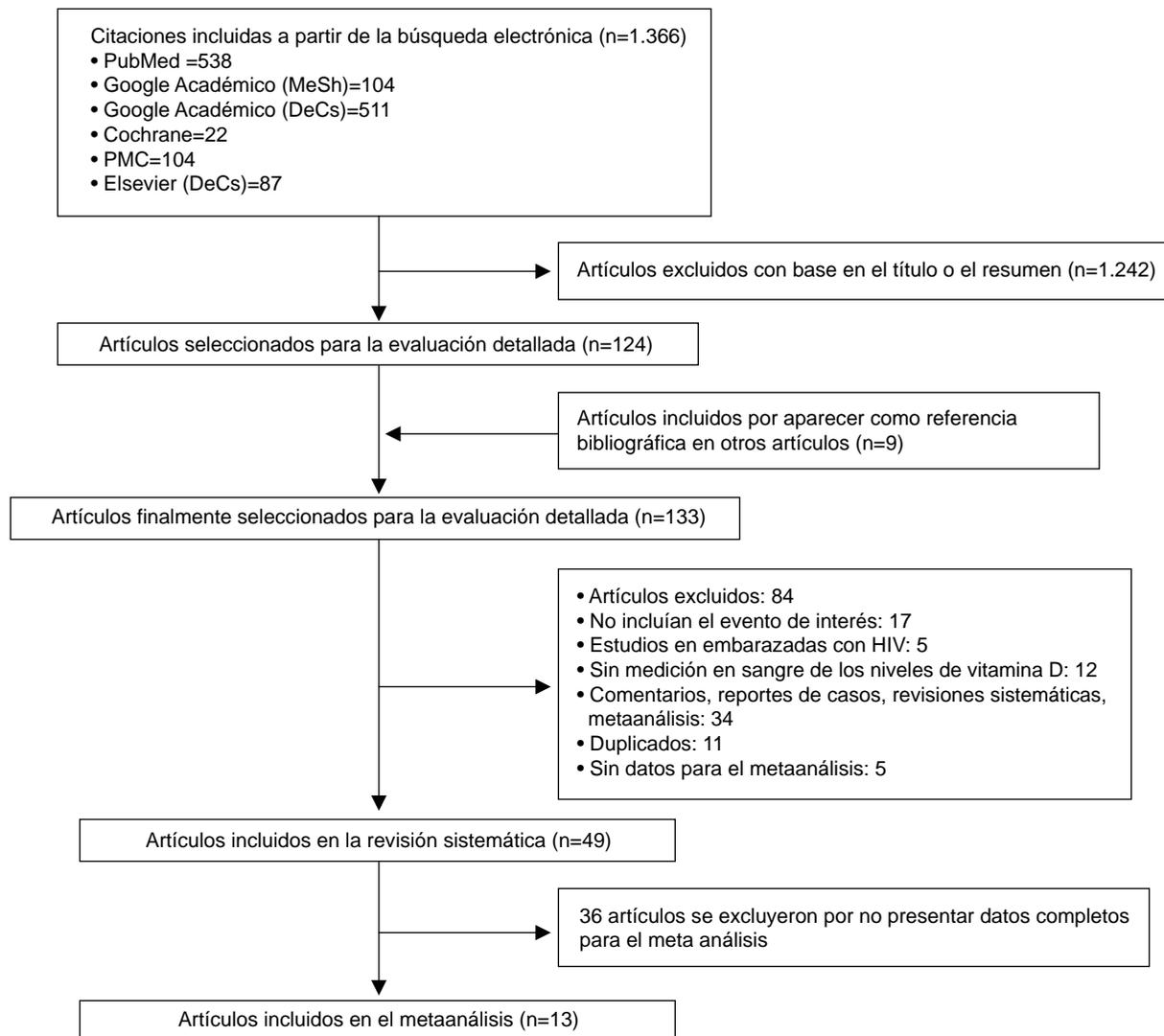


Figura 1. Flujo del proceso de selección de los estudios mediante la revisión sistemática

el control fue la edad materna. Además, en cinco estudios se ajustó con base en la edad de gestación en el momento de la medición en sangre, en el uso de suplementos de vitamina D, la actividad física, y la ingestión de calcio. Para evitar el posible efecto de confusión de algunas variables, se excluyeron las mujeres con enfermedades preexistentes como diabetes mellitus y enfermedad renal, así como aquellas con historia de preeclampsia.

Evaluación de los niveles de vitamina D

En 30 de los estudios se cuantificaron los niveles séricos de la prohormona calcifediol (25(OH) D) para determinar los de vitamina D, en tanto que en ocho estudios se midieron los niveles del metabolito activo calcitriol (1,25(OH)₂D), en dos, se cuantificaron los dos metabolitos y, en nueve, no

se informó sobre el metabolito analizado. En 27 de los estudios se utilizó el inmunoensayo (radioinmunoensayo o inmunoensayo enzimático) como método para cuantificar la vitamina D, en tanto que solo en ocho estudios se utilizaron métodos cromatográficos de detección directa (HPLC o LC-MS/MS), y en 14 no se reportó el método utilizado para cuantificar la vitamina D.

Evaluación de la preeclampsia

En la mayoría (34) de los estudios, la preeclampsia se definió con base en una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg después de la semana 20 de gestación, acompañada de una proteinuria $\geq 0,3$ g en orina recolectada durante 24 horas, o un resultado de dos o más trazas en la tira reactiva de orina (59).

Cuadro 3. Artículos incluidos en la revisión sistemática

Ref.	Primer autor	Año	País	Ciudad	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Preeclampsia	Otra enfermedad	Metabolito analizado	Método de análisis
2	Davies-Tuck	2015	Australia	Clayton	Transversal	1.550	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
6	Bomba-Opon	2014	Polonia	Varsovia	Caso-cohorte	280	151	129	25(OH)D	Inmunoensayo
7	Abedi	2014	Irán	Ahvaz	Caso-control	118	59	59	25(OH)D	Inmunoensayo
8	Asemi	2012	Irán	Kashan	Ensayo clínico controlado	49	24	25	*	*
9	August	1992	*	*	*	*	11	21	1,25(OH)2D	*
11	Bodnar	2014	Estados Unidos	Varias ciudades	Caso-cohorte	3.703	717	2.986	25(OH)D	Detección directa
12	Shand	2010	Canadá	Vancouver	*	*	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
13	Burris	2014	Estados Unidos	Massachusetts	Cohorte	1.591	1.591		25(OH)D	Inmunoensayo
14	Baker	2010	*	*	Caso-control (anidado)	241	43	198	25(OH)D	Detección directa
19	Bodnar	2007	Estados Unidos	Pittsburgh	Caso-control	274	55	219	25(OH)D	Inmunoensayo
20	Xu	2014	Estados Unidos	Pittsburgh	Cohorte	200	100	100	25(OH)D	Inmunoensayo
21	Fernández-Alonso	2012	España	Almería	Transversal	466	148	318	25(OH)D	Inmunoensayo
22	Frolich	1992	Dinamarca	Copenhague	Caso-control	*	*	*	1,25(OH)2D	Detección directa
23	Halhali	2007	México	Tlalpan	Transversal	52	26	26	1,25(OH)2D	Inmunoensayo
24	Halhali	2014	México	Tlalpan	Transversal	16	8	8	1,25(OH)2D	Inmunoensayo
25	Halhali	2000	México	Tlalpan	Transversal	48	24	24	1,25(OH)2D	Inmunoensayo
26	Halhali	2004	México	Tlalpan	*	50	10	40	1,25(OH)2D	Inmunoensayo
27	Haugen	2009	Noruega	Oslo	Cohorte	1.798	134	1.664	*	*
28	Hollis	2013	Estados Unidos	Charleston	Ensayo clínico controlado	*	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
29	Hollis	2011	Estados Unidos	Charleston	Ensayo clínico controlado	*	*	*	25(OH)D	*
30	Hossain	2014	Pakistán	Karachi	Ensayo clínico controlado	193	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
31	Hypponen	2007	Finlandia	*	Cohorte	2.969	68	*	*	*
32	Cruikshank	1992	Estados Unidos	Virginia	Caso-control	22	15	7	25(OH)D y 1,25(OH)2D	Detección directa
33	Ito	1994	*	*	*	666	113	553	*	*
34	Kolusari	2015	Turquía	Van	*	*	*	*	*	*
35	Halhali	1995	México	Tlalpan	Transversal	52	26	26	1,25(OH)2D	*
36	Lalau	1993	*	*	*	*	*	*	*	*
37	Marya	1987	India	Rohtak	*	*	*	*	1,25(OH)2D	*
38	Powe	2010	Estados Unidos	Massachusetts	Caso-control (anidado)	170	39	131	25(OH)D	Detección directa
39	Robinson	2010	Estados Unidos	Charleston	Caso-control	150	50	100	25(OH)D	Inmunoensayo
40	Robinson	2011	Estados Unidos	Charleston	*	*	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
41	Robinson	2013	Estados Unidos	Charleston	Caso-control	80	40	40	25(OH)D	Inmunoensayo
42	Scholl	2013	Estados Unidos	Jersey City	Cohorte	1.141	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
43	Seely	1992	Estados Unidos	Massachusetts	*	*	12	*	25(OH)D	Inmunoensayo
44	Schneuer	2013	Australia	Sidney	Caso-control (anidado)	5.109	*	*	25(OH)D	*
45	The People's League of Health	1935	*	*	*	*	*	*	25(OH)D y 1,25(OH)2D	Inmunoensayo
46	Theobald	1937	Inglaterra	Londres	*	100	50	50	*	*
47	Ullah	2013	Estados Unidos	Mississippi	Caso-control	188	112	76	25(OH)D	Inmunoensayo
48	Wagner	2013	*	*	Ensayo clínico controlado	22	15	7	25(OH)D	Inmunoensayo
49	Wei	2012	Canadá	Montreal	Cohorte	697	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
50	Wei	2013	Canadá	Montreal	Cohorte	697	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
51	Wetta	2014	Reino Unido	Birmingham	Caso-control (anidado)	266	89	177	25(OH)D	Detección directa
52	Woodham	2011	Estados Unidos	Capel Hill	Caso-control (anidado)	164	41	123	25(OH)D	Detección directa
53	Yu	2013	Reino Unido	Londres	Caso-control	*	90	*	*	*
54	Zhou	2014	China	Guangzhou	Cohorte	1.953	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
55	Singla	2012	India	Rohtak	Caso-control	*	*	*	*	*
56	Rabelo	2014	Brasil	Recife	Transversal	*	*	*	25(OH)D	Inmunoensayo
57	Bener	2013	Catar	Doha	Cohorte	1.873	129	1.744	25(OH)D	Inmunoensayo
58	Azar	2011	*	*	Cohorte	175	151	24	25(OH)D	Detección directa

*Sin información

Hallazgos del metaanálisis

De los 49 artículos encontrados en la revisión sistemática, 36 se excluyeron porque no contenían datos completos para el metaanálisis o por tener diseños de ensayo clínico controlado, por lo que, finalmente, se incluyeron 13 artículos (11,13,14,19-21,27,31,38,47,50,51,57). Las variables de resultado medidas en estos artículos originales fueron los puntos de corte usados para establecer la deficiencia o la normalidad de los niveles de vitamina D sérica. Solo en uno de los estudios analizados, se reportó el uso de suplemento y su dosis; en cuatro estudios, el método utilizado fue la detección directa; en siete, el inmunoensayo, y en dos no se reportó. El metabolito analizado fue la 25(OH)D en 11 estudios.

En la figura 2 se presenta la gráfica de los efectos de la relación entre la vitamina D materna y el riesgo de preeclampsia según el tipo de estudio observacional; en ella, se evaluó la agrupación de las estimaciones y los correspondientes intervalos de confianza. El índice I^2 para efectos aleatorios evidenció una gran heterogeneidad de los artículos incluidos en el metaanálisis ($I^2=86,2\%$; $p=0,000$). Sin embargo, en el análisis por subgrupos y según el tipo de diseño, la heterogeneidad disminuyó a 35 % en los estudios de casos y controles anidados ($p=0,215$). Para los estudios de casos y controles, el I^2 fue de 63 % ($p=0,100$), en tanto que para los estudios de cohorte fue de 93,1 % ($p=0,000$).

Los resultados de la revisión sistemática y el metaanálisis sugieren una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia, a pesar de la heterogeneidad de la medida global en este tipo de análisis.

El test de Egger y la evaluación visual de los gráficos de embudo mediante el test de Harbord, permitieron corroborar un sesgo de publicación, por cuanto la distribución de los puntos que representan los artículos analizados en el meta-análisis se concentraron en la parte izquierda de la gráfica.

Discusión

El metaanálisis evidenció una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia. A pesar de que esta asociación inversa es biológicamente posible, la inferencia causal de estos hallazgos se ve limitada por la naturaleza observacional de los estudios analizados.

Los resultados del presente estudio concuerdan con otros que han hallado la misma tendencia en

la asociación entre los niveles de vitamina D y la preeclampsia (14,19,27,31,39,47,49,50).

En la revisión sistemática, la gran mayoría de estudios seleccionados se llevó a cabo en países de Norteamérica y Europa. Solo se encontró un estudio en Latinoamérica, lo cual evidencia la necesidad de evaluar los niveles de vitamina D en mujeres gestantes de otras regiones y de Latinoamérica y del Caribe, donde la incidencia de preeclampsia llega a ser siete veces mayor comparada con la de países de mayor ingreso en Norteamérica y Europa (60).

En cuanto a la coherencia de los hallazgos, cabe resaltar la importancia de los métodos empleados para la cuantificación de la vitamina D. La revisión también evidenció que el metabolito más frecuentemente cuantificado para determinar el estado de la vitamina D fue la 25-hidroxivitamina D, que, aunque es un metabolito inactivo y en la mayoría de los casos se reporta como la suma de 25(OH)D2 y 25(OH)D3, sigue considerándose como el mejor biomarcador para evaluar el estado de la vitamina D en la sangre (61).

Este metabolito tiene varias ventajas como indicador bioquímico, debido a que:

- a) refleja tanto la producción endógena de vitamina D como la proveniente de la dieta;
- b) es un metabolito inactivo, por lo tanto, no está muy regulado;
- c) la concentración de 25(OH)D es relativamente alta en comparación con otros metabolitos, por ejemplo, es 1.000 veces más alta que la de 1,25(OH)2D3 (principal metabolito activo), y
- d) tiene una vida media relativamente larga, de cerca de tres semanas (62).

El método utilizado para cuantificar los niveles de 25(OH)D puede ser un factor importante a la hora de evaluar el riesgo de deficiencia de vitamina D. La cuantificación de 25(OH)D mediante inmunoensayo sigue siendo el método de elección por razones de conveniencia, velocidad y costo. Sin embargo, estos ensayos, si bien son sencillos y de alto rendimiento, han sacrificado el rigor analítico de la cuantificación, pues solo proporcionan datos sobre el estado relativo de la vitamina D en términos semicuantitativos (63).

En esta revisión sistemática, 27 de 49 estudios utilizaron como método de cuantificación el inmunoensayo. También, se registró el uso de ensayos

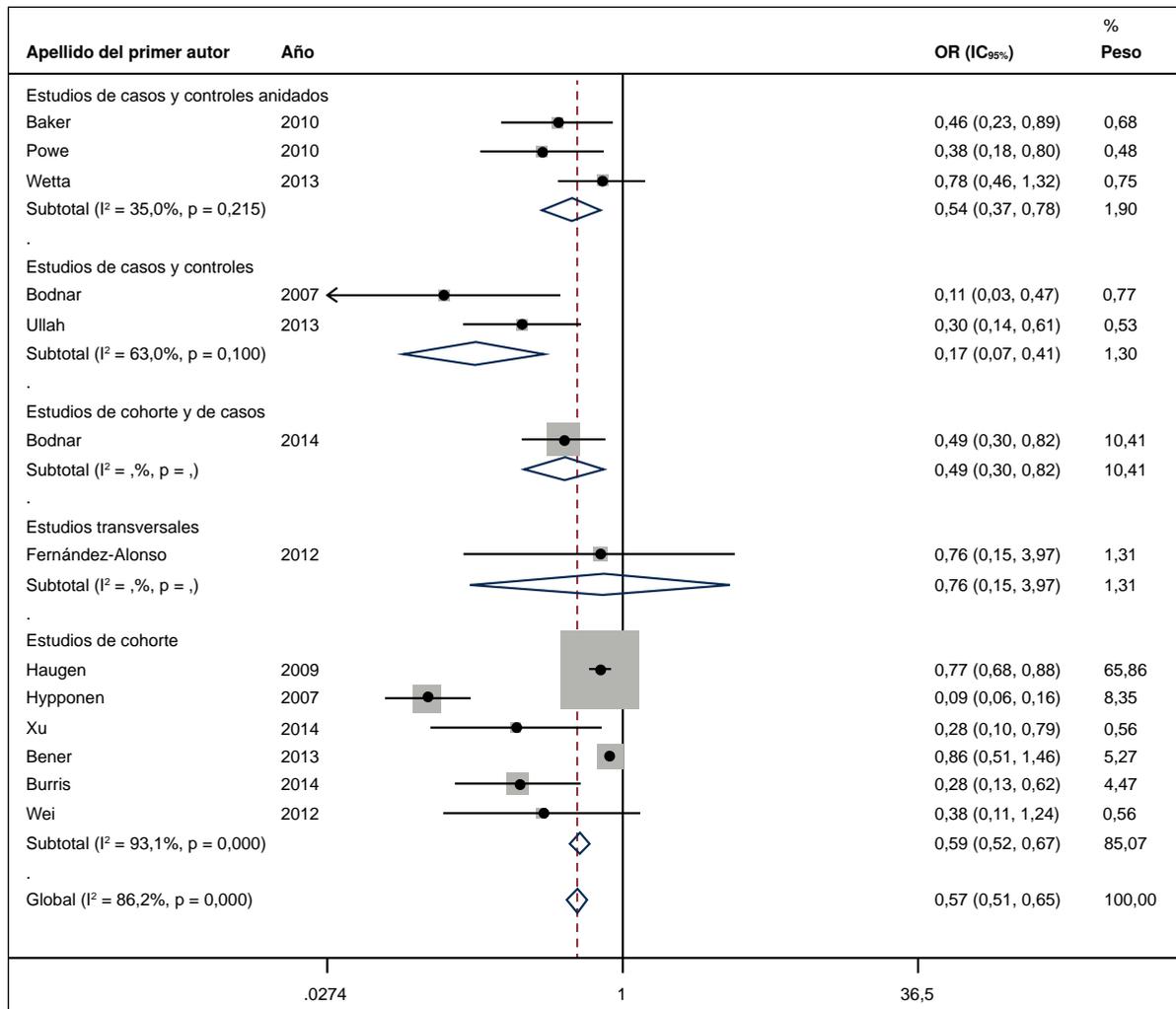


Figura 2. Gráfica de efectos de la relación entre la vitamina D materna y el riesgo de preeclampsia según el tipo de estudio observacional

de detección directa mediante cromatografía líquida de alta eficacia (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) o de cromatografía líquida con espectrómetro de masas en tándem (*Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*, LC-MS/MS), los cuales emplean una separación cromatográfica (HPLC o LC) para aislar el 25(OH)D2 y el 25(OH)D3, y un sistema para detectar y cuantificar estos compuestos específicos de manera individual (MS/MS).

En el presente estudio se encontró que ocho de 49 estudios utilizaron el método de detección directa, lo cual es particularmente relevante si se tiene en cuenta que existen diferencias en la actividad biológica y la toxicidad de las vitaminas D2 y D3, y que el método permite cuantificar el metabolito activo 1,25(OH)2D3. Por ello, este método es el

recomendado para la medición del estado de la vitamina D en la sangre, tanto en la investigación como en la asistencia clínica, y debe hacerse en un laboratorio con experiencia y con historia registrada de buen rendimiento (64).

En cuanto a los sesgos detectados que podrían afectar los resultados del metaanálisis, se encontró que el punto de corte usado en los artículos incluidos en la revisión sistemática difería. Los rangos de los puntos de corte para determinar la deficiencia de vitamina D sérica en los artículos fueron <20, <25, <30 o <50 ng/ml. En cuatro de los 13 estudios considerados en el metaanálisis, el punto de corte fue menor de 20 ng/ml; en otro fue menor de 25 ng/ml; en otros dos, menor de 30 ng/ml; en otros dos, menor de 50 ng/ml, y en cuatro estudios no se reportaron los puntos de

corte. Además, la toma de la muestra sanguínea también se hizo de forma diferente según la edad de gestación de las mujeres participantes. En siete de los 13 estudios del metaanálisis, se reportó la edad de gestación en el momento de la toma de la muestra, la cual osciló entre 10,5 y 26 semanas.

Los resultados de este estudio deben considerarse con precaución. Los hallazgos indican una relación inversa entre el nivel de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, las limitaciones mencionadas en cuanto al contexto geográfico de los estudios revisados, los métodos de cuantificación de la vitamina D, los metabolitos analizados, los puntos de corte usados para establecer la deficiencia sérica de vitamina D, y la edad de gestación de las mujeres en el momento de la toma de la muestra de sangre, hacen que los principales resultados tengan poca validez externa.

Estos aspectos limitan la posibilidad de adoptar políticas como el suplemento con vitamina D, ya que para ello deben despejarse varios interrogantes relacionados con el efecto de la dosis en la respuesta, lo cual permitiría diferenciar si existe o no un efecto umbral de la vitamina D en la preeclampsia y facilitaría la selección de la dosis más efectiva. Además, se requieren estudios para evaluar los efectos modificadores de la vitamina D según las características individuales, los cuales podrían considerarse luego en la selección de los pacientes que deben recibir el suplemento. Asimismo, deberá verificarse si el efecto de la vitamina D es diferencial o específico según los fenotipos de gravedad de la preeclampsia, como el síndrome HELLP, y la presencia de preeclampsia temprana y de eclampsia.

Teniendo en cuenta el incremento de la incidencia de la preeclampsia, la carga que representa en cuanto a morbilidad y mortalidad materno-fetal y la evidencia creciente que sugiere que la deficiencia de vitamina D es frecuente durante el embarazo (10), es necesario hacer estudios sobre el impacto del uso controlado de suplementos de vitamina D antes del embarazo y durante las primeras semanas de gestación en el desarrollo de la preeclampsia. Esta sería una estrategia sencilla, económica y de uso masivo para reducir su riesgo, especialmente en poblaciones vulnerables como las mujeres con tono de piel oscuro, con baja exposición a la luz solar, o que usan permanentemente bloqueadores solares.

Agradecimientos

A Colciencias, por la financiación del proyecto (contrato CT-492-2012).

Conflictos de interés

No existen conflictos de intereses.

Financiación

Proyecto financiado por Colciencias, Colombia (contrato CT-492-2012).

Referencias

1. **Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM.** Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1169>
2. **Davies-Tuck M, Yim C, Knight M, Hodges R, Doery JC, Wallace E.** Vitamin D testing in pregnancy: Does one size fit all? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:149-55. <https://doi.org/10.1111/ajo.12278>
3. **De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP.** Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub2>
4. **World Health Organization.** Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2015. p. 16.
5. **UNICEF, Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología.** La morbilidad materna extremadamente grave, un reto actual para la reducción de la mortalidad materna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 13-23.
6. **Bomba-Opon DA, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kozlowski S, Kosinski P, Bartoszewicz Z, Bednarczuk T, et al.** First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:1078-9. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.846318>
7. **Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M.** The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr.* 2014;10:206-12. <https://doi.org/10.1111/mcn.12058>
8. **Asemi Z, Tabassi Z, Heidarzade Z, Khorammian H, Sabihi S-S, Samimi M.** Effect of calcium-vitamin D supplementation on metabolic profiles in pregnant women at risk for pre-eclampsia: A randomized placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci.* 2012;15:316-24. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.316.324>
9. **August P, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH.** Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1295-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)90625-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)90625-5)
10. **Tabesh M, Amin Salehi-Abargouei A, Tabesh MM, Esmailzadeh A.** Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3165-73. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1257>
11. **Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al.** Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology.* 2014;25:207-14. <https://dx.doi.org/10.1097/EDE.000000000000039>

12. **Shand AW, Nassar N, von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ.** Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG.* 2010;117:1593-8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x>
13. **Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua A, Oken E, et al.** Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol.* 2014;24:399-403. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.02.001>
14. **Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM.** A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5105-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0996>
15. **Higgins JPT, Green SM, editors.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Fecha de consulta: 12 de junio de 2015. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
16. **Egger M, Smith GD, Altman DG.** *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context.* Second edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2001. p. 498. <https://doi.org/10.1002/9780470693926>
17. **Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al.** Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *JAMA.* 2000; 283:2008-12. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
18. **Ferreira-González I, Urrútia G, Alonso-Coello P.** Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:688-96. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2011.03.029>
19. **Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM.** Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3517-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0718>
20. **Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM.** The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:149.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.037>
21. **Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR.** First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;116:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.07.029>
22. **Frølich A, Rudnicki M, Storm T, Rasmussen N, Hegedüs L.** Impaired 1,25-dihydroxyvitamin D production in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47:25-9. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90210-P](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90210-P)
23. **Halhali A, Díaz L, Ávila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F.** Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:803-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.055>
24. **Halhali A, Díaz L, Barrera D, Ávila E, Larrea F.** Placental calcitriol synthesis and IGF-I levels in normal and preeclamptic pregnancies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144:44-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.014>
25. **Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F.** Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1828-33. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6528>
26. **Halhali A, Villa AR, Madrazo E, Soria MC, Mercado E, Díaz L, et al.** Longitudinal changes in maternal serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin like growth factor I levels in pregnant women who developed preeclampsia: Comparison with normotensive pregnant women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:553-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.069>
27. **Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al.** Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009;20:720-6. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a70f08>
28. **Hollis BW, Wagner CL.** Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:128-39. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9607-4>
29. **Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL.** Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2341-57. <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
30. **Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, et al.** Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: Results of an open label randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2448-55. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3491>
31. **Hyppönen E, Hartikainen A-L, Sovio U, Järvelin M-R, Pouta A.** Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1136-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602625>
32. **Cruikshank DP, Chan GM, Doerrfeld D.** Alterations in vitamin D and calcium metabolism with magnesium sulfate treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168: 1170-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90363-N](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90363-N)
33. **Ito M, Koyama H, Ohshige A, Maeda T, Yoshimura T, Okamura H.** Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and vitamin D3 in an antenatal protocol. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;47:115-20.
34. **Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, et al.** Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in preeclampsia. *J Int Med Res.* 2008;36:1335-41. <https://doi.org/10.1177/147323000803600622>
35. **Halhali A, Bourges H, Carrillo A, Garabedian M.** Lower circulating insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 1995;47:259-66.
36. **Lalau JD, Jans I, el Esper N, Bouillon R, Fournier A.** Calcium metabolism, plasma parathyroid hormone, and calcitriol in transient hypertension of pregnancy. *Am J Hypertens.* 1993;6:522-7.
37. **Marya R, Rathee S, Manrow M.** Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obs Invest.* 1987;24:38-42.

38. **Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al.** First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*. 2010;56:758-63. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238>
39. **Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:366.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.036>
40. **Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD.** Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obs Gynecol*. 2011;204:556e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.022>
41. **Robinson C, Wagner C, Hollis B, Baatz J, Johnson DD.** Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2013;30:167-72. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1322514>
42. **Scholl TO, Chen X, Peter Stein T.** Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:787-93. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.055871>
43. **Seely EW, Graves SW, Wood J.** Lower serum ionized calcitriol hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1436-40. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.6.1592891>
44. **Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al.** Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2013;99:287-95. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065672>
45. **The People's League of Health.** The nutrition of expectant and nursing mothers in relation to maternal and infant mortality and morbidity. 1935. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1946;53:498-509.
46. **Theobald GW.** Effect of calcium and vitamins A and D on incidence of pregnancy toxemia. *Lancet*. 1937;229:1397-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)83249-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)83249-3)
47. **Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L.** Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res*. 2013;45:682-7. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345199>
48. **Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, et al.** Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313-20. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.002>
49. **Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al.** Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119:832-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03307.x>
50. **Wei S-Q, Audibert F, Luo Z-C, Nuyt AM, Masse B, Julien P, et al.** Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D levels, angiogenic factors, and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:390.e1-390.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.025>
51. **Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita AT.** Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol*. 2014;31:541-6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356483>
52. **Woodham PC, Brittain JE, Baker AM, Leann Long D, Haeri S, Camargo CA, et al.** Midgestation maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio as predictors of severe preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58:1120-5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179069>
53. **Yu CK, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH.** Maternal serum vitamin D levels at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2013;27:115-8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2012.1>
54. **Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al.** Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: A prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:925-30. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.99>
55. **Singla P, Parkash AA, Lal H, Nanda S.** Benefits of vitamin D supplementation in pregnancy for prevention of preeclampsia. *Int J Pharm Biol Sci*. 2012;2:144-50.
56. **Rabelo Pena H.** Níveis maternos e neonatais de vitamina D: interferência da pré-eclâmpsia e da obesidade gestacional. Tesis. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2014. p. 16-86.
57. **Bener A, Al-Hamaq A, Saleh NM.** Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: Global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013;5:523-31. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S51403>
58. **Azar M, Basu A, Jenkins AJ, Nankervis AJ, Hanssen KF, Scholz H, et al.** Serum carotenoids and fat-soluble vitamins in women with type 1 diabetes and preeclampsia: A longitudinal study. *Diabetes Care*. 2011;34:1258-64. <https://doi.org/10.2337/dc10-2145>
59. **Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R.** Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
60. **Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PF.** WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9)
61. **Seamans KM, Cashman KD.** Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1997S-2008S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27230D>
62. **Albahrani AA, Greaves RF.** Fat-soluble vitamins: Clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. *Clin Biochem Rev*. 2016;37:27-47.
63. **Holick MF.** Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
64. **de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M.** UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: The choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr*. 2010;104:612-9. <https://doi.org/10.1017/S000711451000214X>

ARTÍCULO ORIGINAL

Dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables y calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable en Colombia

Ismael de Jesús Yepes^{1,2}, María Nicol Múnera², Carlos Martelo²

¹ Departamento de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

² Pharos, Centro de Investigaciones Biomédicas de la Costa, Cartagena, Colombia

Introducción. Cada vez hay más información sobre la efectividad de una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*, FODMAP) en pacientes con síndrome de intestino irritable. Sin embargo, no hay estudios que estimen la eficacia de esta estrategia en nuestro medio.

Objetivo. Determinar el efecto de una dieta baja en FODMAP en la calidad de vida y en la intensidad de los síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable en Colombia.

Materiales y métodos. Se recopiló información clínica y demográfica de todos los pacientes en el momento de su inclusión; después, un encuestador entrenado utilizó la encuesta *Irritable Bowel Syndrome Quality of Life* (IBS-QoL) para estimar la calidad de vida de los pacientes. La intensidad de los síntomas se evaluó mediante una escala visual, antes y después del inicio de la dieta baja en FODMAP.

Resultados. La muestra final incluyó a 50 personas. Se observó una reducción significativa de todos los síntomas (reducción promedio de todas las escalas: 19,8 mm; IC_{95%}: 16,2-23,4 mm; p<0,001), y un incremento en todas las escalas de la IBS-QoL, incluida la de resumen global de la encuesta (14,7 puntos; IC_{95%}: 9,4-20,1; p<0,001). El sexo, la edad, el índice de masa corporal, el estado socioeconómico y el régimen de salud, no se asociaron con la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusión. La dieta supervisada y baja en FODMAP disminuyó los síntomas y mejoró la calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable. Es necesario hacer estudios controlados sobre otros factores ligados a la evolución del síndrome para confirmar estos resultados.

Palabras clave: síndrome del colon irritable; oligosacáridos; disacáridos; monosacáridos; dieta; calidad de vida.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3443>

Diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, and quality of life in patients with irritable bowel syndrome in Colombia

Introduction: A growing body of evidence has pointed out the effectiveness of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) in patients with irritable bowel syndrome. However, there are no local studies to estimate the effects of this strategy on the symptoms and the health-related quality of life in these patients in Colombia or Latin America.

Objective: To determine the effect of a diet low in FODMAP on the quality of life and the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome in Colombia.

Materials and methods: We collected clinical and demographic information of all patients at the time of inclusion. Immediately afterwards, a trained interviewer applied the IBS-QoL survey to estimate the quality of life of patients. Then, we evaluated the intensity of the symptoms using an analogue visual scale, before and after the diet low in FODMAP.

Results: We included 50 subjects in the final analysis. We observed an increase in all the IBS-QoL scales (average increase in overall summary: 14.7 points, 95% CI: 9.4 to 20.1; p<0.001) and a significant reduction in all symptoms (-19.8 mm; 95% CI: 23.4 mm 16.2 mm; p<0.001). Sex, age, body mass index, socioeconomic status and the health care provider were not associated with the improvement in the health-related quality of life.

Contribución de los autores:

Ismael de Jesús Yepes: diseño y coordinación del protocolo de investigación y análisis de la información

María Nicol Múnera y Carlos Martelo: diseño del protocolo

Todos los autores participaron en el reclutamiento de pacientes y en la escritura del manuscrito.

Conclusion: A low diet in FODMAP reduced symptoms and improved quality of life in Colombian patients with irritable bowel syndrome. Controlled studies taking into account other factors linked to the severity of irritable bowel syndrome are required.

Key words: irritable bowel syndrome; oligosaccharides; disaccharides; monosaccharides; diet; quality of life.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3443>

El síndrome del intestino irritable es un trastorno funcional intestinal crónico, caracterizado por episodios recurrentes de dolor abdominal, incomodidad, alteración del hábito intestinal y distensión, que no se deben a anomalías estructurales o bioquímicas. Se diagnostica solamente cuando no existen otras manifestaciones de enfermedad orgánica y se cumplen los criterios diagnósticos del consenso de ROMA III. La prevalencia estimada es de 14 a 24 % en mujeres y de 5 a 19 % en hombres (1-3).

A pesar de que este síndrome es una de las condiciones más comunes en la consulta médica, hasta ahora los tratamientos han resultado insatisfactorios y, aunque la mayoría de los pacientes ha identificado algunos alimentos que desencadenan los síntomas, habitualmente la estrategia nutricional no se considera parte fundamental del tratamiento.

Parte de estos síntomas se origina por distensión intestinal, y por los factores que incrementan la carga osmótica y la producción de gas por fermentación dentro de la luz intestinal (4).

La calidad de vida relacionada con el estado de salud es un concepto amplio que incorpora la percepción del paciente, la experiencia de la enfermedad, el estado funcional y su relación con una condición médica. Existen diferentes herramientas para medir la calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable. La encuesta *Irritable Bowel Syndrome Quality of Life* (IBS-QoL) ha demostrado tener una excelente coherencia y reproducibilidad, y se ha utilizado en diferentes situaciones clínicas con éxito (5-7). La medición de la calidad de vida relacionada con la salud para valorar la eficacia de los tratamientos es crucial en sujetos con este síndrome y con otros trastornos funcionales gastrointestinales sin alteración orgánica que pueda evaluarse para estimar el efecto de los tratamientos utilizados.

Correspondencia:

Ismael de Jesús Yepes, Departamento de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, campus de Zaragocilla, Cartagena, Colombia

Teléfono: (321) 657 2466

ismayep@yahoo.com

Recibido: 01/08/16; aceptado: 02/06/17

Cada vez hay más información sobre la efectividad de una dieta baja en fructo-oligosacáridos fermentables (FODMAP) en pacientes con síndrome de intestino irritable (8,9). Los FODMAP son carbohidratos de cadena corta que se absorben de forma deficiente en el intestino (fructosa, lactosa, fructanos, polioles y galactoligosacáridos). Aunque los FODMAP parecen contribuir a los síntomas del intestino irritable, su suspensión considerada como parte del tratamiento es relativamente nueva. En numerosos estudios en otros países, se ha observado una importante mejoría de los síntomas con la utilización de esta dieta (9). Sin embargo, la información disponible en español es escasa (10) y no se encuentran estudios que hayan estimado la aplicabilidad y la eficacia de esta estrategia en nuestro medio.

El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de una dieta baja en FODMAP sobre la calidad de vida y la intensidad de los síntomas en una cohorte de pacientes colombianos con síndrome de intestino irritable, mediante la encuesta IBS-QoL y una escala visual análoga.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio analítico y prospectivo de intervención. La muestra incluyó a pacientes entre los 18 y los 75 años de edad que cumplían con los criterios del diagnóstico del síndrome de intestino irritable establecidos en el consenso de ROMA III, detectados en la consulta externa de gastroenterología de dos centros asistenciales de Cartagena (Clínica Crecer y Soluciones Integrales en Gastroenterología y Hepatología, SAS).

Se invitó a participar en el estudio a todos los pacientes detectados durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 30 de septiembre de 2015. Se excluyó a aquellos con enfermedades neurológicas, psiquiátricas o físicas que impidieran la utilización de los métodos de evaluación de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud. Asimismo, se desestimó la participación de los pacientes con enfermedades crónicas graves, como insuficiencia renal, cardíaca o respiratoria, debido al potencial efecto de confusión sobre la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en el marco del protocolo.

Se recopiló la información clínica y demográfica de todos los pacientes en el momento de su inclusión e, inmediatamente después, un encuestador entrenado utilizó la encuesta IBS-QoL para estimar la calidad de vida de los pacientes (versión en español para Colombia). La intensidad de los síntomas más frecuentes se evaluó mediante una escala visual análoga. Posteriormente, se les explicaron a los pacientes las restricciones dietéticas que debían seguir para evitar alimentos ricos en FODMAP, y se les entregó un documento impreso de consulta con las indicaciones (las recomendaciones dietéticas utilizadas en este protocolo pueden consultarse en <http://gastropacksas.com/index.php/guias-preventivas/>). Además, se habilitó una línea telefónica para contactar a los investigadores en caso de dudas durante la adopción de las recomendaciones.

Se evaluó a los pacientes aproximadamente un mes después de la inclusión, mediante la encuesta IBS-QoL y la escala visual análoga, con el fin de estimar el impacto de la dieta sobre su calidad de vida y sus síntomas. Durante el seguimiento no se permitió la administración de butilbromuro de hioscina u otros analgésicos. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión.

Encuesta IBS-QoL

La empresa Mapi Group otorgó una licencia para el uso de la encuesta IBS-QoL en español. Esta encuesta consiste en 34 ítems que generan una puntuación global, así como ocho escalas para medir los siguientes aspectos: insatisfacción, interferencia con las actividades, imagen corporal, preocupación sobre el estado de salud, restricciones alimenticias, reacciones sociales, vida sexual y relaciones sociales. Esta prueba ha demostrado poseer una gran coherencia interna y reproducibilidad, y se ha utilizado con éxito para evaluar la respuesta al tratamiento en numerosos estudios clínicos (11-13). Se consideraron como variaciones clínicamente significativas aquellas con diferencias iguales o superiores a 10 puntos (14).

Escala visual análoga

Los síntomas (dolor abdominal, distensión, presencia de gases, consistencia de la deposición) se evaluaron antes y después de la intervención con una escala visual análoga consistente en una línea de 100 mm, en la que el paciente marcaba la gravedad de sus síntomas, la cual era mayor a medida que la línea se desplazaba hacia la

derecha. Un investigador independiente de la evaluación médica midió los milímetros desde el extremo izquierdo hasta el punto señalado por el paciente. Esta medida se consideró como una estimación cuantitativa de la intensidad de los síntomas (cuadro 1); las diferencias de 10 mm o más se consideraron clínicamente significativas, al igual que en estudios previos (8,9).

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresaron con la media (\pm desviación estándar) y las variables categóricas en forma de porcentajes. Las pruebas t de Student y de ji al cuadrado se utilizaron en la comparación entre grupos de las variables numéricas y categóricas, respectivamente.

Para evaluar el impacto de la dieta sobre la calidad de vida y los síntomas del paciente, se utilizó la comparación de las medias de las medidas relacionadas en las escalas de la IBS-QoL y en la escala visual análoga, antes y después de la intervención.

La determinación de los factores determinantes de la calidad de vida se hizo por regresión lineal, considerándose la escala de puntuación global de la encuesta IBS-QoL como la variable dependiente. Para establecer la relación entre la evolución de la calidad de vida y los síntomas evaluados, se utilizó un análisis de regresión lineal multivariable en el cual la diferencia entre la puntuación global inicial y la final en la encuesta IBS-QoL se consideró como

Cuadro 1. Características clínico-demográficas basales de los pacientes del estudio (n=50)

Variable	n (%)
Sexo femenino	45 (90)
Edad (años)	47,2 (12,8)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,2 (3,6)
Raza mestiza	47 (97)
Régimen de salud	
Subsidiado	17 (34)
Contributivo	16 (32)
Particular	5 (10)
Prepagada	12 (24)
Estrato	
1	14 (28)
2	8 (16)
3	10 (20)
4	11 (22)
5	4 (8)
6	3 (6)
Tipo de síndrome de intestino irritable	
Diarrea	7 (14)
Estreñimiento	15 (30)
Mixto	19 (38)
No clasificado	9 (18)

la variable dependiente, en tanto que la diferencia inicial y la final de cada uno de los síntomas se consideraron como las variables independientes.

El paquete estadístico SPSS 15™ se utilizó para el análisis. La significación estadística se fijó como menor de 0,05.

Consideraciones éticas

Este protocolo se diseñó siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio, el cual fue revisado y aprobado por el Comité Central de Ética de la Universidad de Cartagena.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes en el estudio, nueve de los cuales se descartaron por no haber asistido a la posterior consulta de control, por lo cual finalmente se incluyeron 50 sujetos en el análisis. El tiempo mediano de seguimiento fue de 40 días (percentil 25: 26 días; percentil 75: 62 días).

La muestra estaba constituida predominantemente por mujeres (90 %) con una media de edad de 47,2 años, aproximadamente, pertenecientes a todos los tipos de afiliación al régimen de salud y a todos los estratos socioeconómicos; 50 % de los pacientes pertenecían a los estratos 1 y 2.

Calidad de vida relacionada con el estado de salud y síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable

Las áreas relacionadas con la restricción alimenticia, la preocupación por el estado de salud y la imagen corporal fueron las más afectadas en la encuesta IBS-QoL. Sin embargo, no se alcanzaron puntuaciones superiores a 75 puntos (cuadro 2) en seis de las ocho áreas evaluadas ni en la escala global antes del inicio de la dieta, lo cual sugiere un importante compromiso de la calidad de vida relacionada con la salud debido al síndrome de intestino irritable.

Los síntomas más importantes en función de la intensidad estimada en la escala visual análoga fueron, en orden descendente, la distensión abdominal (55,8 mm; IC_{95%}: 46,6-63,6 mm), el malestar por la consistencia de las heces (53,6 mm; IC_{95%}: 47,2-66,1 mm), la flatulencia (52,9 mm; IC_{95%}: 44,2-61,5 mm) y el dolor abdominal (47,2 mm; IC_{95%}: 39,6-57,4 mm) (cuadro 3).

Efecto de la dieta baja en FODMAP sobre los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud

Después de un tiempo mediano de seguimiento de 40 días, se observó una reducción clínicamente relevante (>10 mm) y estadísticamente significativa en todos los síntomas evaluados, utilizando

Cuadro 2. Diferencia en las escalas de la IBS-QoL antes y después del inicio de la dieta baja en FODMAP

Área	Antes de la dieta baja en FODMAP	Después de la dieta baja en FODMAP	Diferencia	IC _{95%} de la diferencia	p
Insatisfacción	67,3	82,5	15,2	7,8 - 22,5	< 0,001
Interferencia con la actividad	66,2	79,0	12,7	5,7 - 19,6	0,001
Imagen corporal	59,0	78,7	19,7	14,1 - 25,3	<0,001
Preocupación por la salud	50,1	71,3	21,1	13,3 - 28,9	<0,001
Restricción alimentara	41,6	67,8	26,1	5,5 - 16,6	<0,001
Reacción social	73,8	84,2	10,3	3,8 - 16,9	0,003
Área sexual	76,7	83,2	6,5	0,4 - 12,5	0,03
Relaciones personales	80,0	85,0	5,6	0,2 - 2,0	0,04
Puntuación global	64,7	79,5	14,7	9,4 - 20,1	<0,001

Cuadro 3. Diferencias en la escala visual análoga utilizada para evaluar la intensidad de los síntomas antes y después del inicio de la dieta baja en FODMAP

Síntoma	Puntuación antes de la dieta baja en FODMAP	Puntuación después de la dieta baja en FODMAP	Diferencia	IC _{95%} de la diferencia	p
Dolor abdominal	47,2	29,2	18	(-24,7) - (-11,2)	< 0,001
Flatulencia	52,9	31,8	21	(-28,8) - (-13,2)	< 0,001
Consistencia de las heces	53,6	31	22,5	(-31,3) - (-13,8)	<0,001
Distensión abdominal	55,8	37,9	17,9	(-25,8) - (10,0)	<0,001

la escala visual análoga (cuadro 3). La reducción global fue de 19,8 mm (IC_{95%}: 16,2-23,4 mm). La disminución más importante se observó en la flatulencia (21 mm; IC_{95%}: 13,2-28,8 mm) y el malestar por la consistencia de las heces (22,5 mm; IC_{95%}: 13,8-31,3 mm), seguida del dolor (18 mm; IC_{95%}: 11,2-24,7 mm) y la distensión abdominal (17,9 mm; IC_{95%}: 10,0-25,8 mm).

Por otra parte, se observó un incremento significativo de la calidad de vida en todas las escalas de la IBS-QoL (cuadro 2) después del inicio de la dieta. Se estableció como clínicamente relevante (>10 puntos) y estadísticamente significativo ($p < 0,001$) un incremento de 14 puntos en la escala de resumen global de la encuesta. En orden descendente, las mejorías registradas en las escalas evaluadas fueron las siguientes: la restricción alimenticia, la preocupación por el estado de salud, la imagen corporal, la insatisfacción por la enfermedad, la interferencia con las actividades físicas, la reacción social, la esfera sexual y las relaciones interpersonales.

En el modelo de regresión logística univariado, no se demostró una relación significativa entre el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el estado socioeconómico ni el régimen de salud, con la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud observada en estos pacientes (cuadro 4).

El análisis de la intensidad de los síntomas y la calidad de vida mostró una asociación significativa solamente con la inconformidad por la consistencia de las heces ($p = 0,04$) en el período anterior al inicio de la dieta. No obstante, el cambio en las escalas visuales de los síntomas después del tratamiento no tuvo ninguna asociación con la calidad de vida estimada con base en la puntuación final global de la IBS-QoL (cuadro 5).

Discusión

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio realizado en Latinoamérica y en Colombia para evaluar el efecto de una dieta baja en FODMAP en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con síndrome de intestino irritable. Los resultados evidenciaron una mejoría significativa de las molestias y de la calidad de vida relacionada con la salud después de la implementación de las recomendaciones dietéticas para evitar alimentos ricos en este tipo de compuestos al cabo de un tiempo mediano de seguimiento de 40 días.

Aunque no fue el objetivo principal del estudio, los hallazgos determinaron las áreas más frecuentemente afectadas en cuanto a la calidad de vida

de los pacientes con colon irritable en el país (la restricción alimenticia, la preocupación por la posibilidad de presentar una enfermedad grave y los cambios en la imagen corporal), resultados que concuerdan con los reportados en algunos estudios realizados en otras latitudes (15).

Los programas del tratamiento integral de la enfermedad deben tener esta información presente para diseñar estrategias educativas que disminuyan la carga de la enfermedad de forma rápida y eficiente, lo cual cobra relevancia teniendo en cuenta que se trata de una población relativamente joven en cuya vida social y productiva la enfermedad tiene un mayor impacto.

En el estudio también se demostró la aplicabilidad de una estrategia basada en la restricción de alimentos ricos en FODMAP en pacientes con síndrome de intestino irritable de un amplio espectro, independientemente de su estrato socioeconómico y de su tipo de afiliación al régimen de salud.

Todas las escalas de la IBS-QoL se incrementaron de forma clínicamente relevante y estadísticamente significativa después de la implementación de las recomendaciones. Asimismo, se observó un patrón similar en el descenso de cada uno de los síntomas evaluados, lo cual sugiere la gran efectividad de la restricción de FODMAP en la dieta para el tratamiento de la enfermedad.

Cuadro 4. Análisis de regresión lineal univariado

Variable	Coefficiente de regresión (b)	IC _{95%}	p
Sexo	-0,13	(-26,5) - 9,3	0,34
Edad	0,06	(-0,32) - 0,52	0,64
Índice de masa corporal	-0,11	(-2,09) - 0,88	0,41
Régimen de salud			
Subsidiado	-	-	-
Contributivo	0,04	(-11,7) - 15,3	0,79
Particular	-0,10	(-26,0) - 13,5	0,52
Medicina prepagada	-0,06	(-17,5) - 11,8	0,69

Variable dependiente: diferencia de la escala de puntuación global de la encuesta IBS-QoL

Cuadro 5. Análisis de regresión lineal multivariable

Síntomas	Coefficiente de regresión (b)	IC _{95%}	p
Distensión	-0,33	(-0,54) - 0,08	0,14
Dolor	0,04	(-0,33) - 0,41	0,84
Flatulencia	0,31	(-0,12) - 0,53	0,22
Consistencia de las heces	0,07	(-0,18) - 0,26	0,72

Variable dependiente: diferencia de la escala de puntuación global de la encuesta IBS-QoL

Sin embargo, el síndrome de intestino irritable se caracteriza por presentar largos períodos asintomáticos con crisis recurrentes de dolor y distensión que pueden mejorar espontáneamente en el curso natural de la enfermedad.

La ausencia de un grupo de control es la limitación más importante de este trabajo, porque el diseño metodológico empleado no permitió controlar adecuadamente algunos otros factores que podrían influir en la respuesta a las recomendaciones alimentarias, entre ellos, el efecto del seguimiento médico del que fueron objeto durante el desarrollo del protocolo y del efecto placebo de la dieta, y tampoco permitió descartar que la mejoría observada fuera secundaria a la resolución espontánea de los síntomas. Por otra parte, también es cierto que aún no se han establecido con claridad todos los factores implicados (microbiota intestinal, genéticos, ambientales) en la génesis y perpetuación de los síntomas de este síndrome.

La evaluación de la respuesta al tratamiento en un mismo grupo de personas antes y después de la intervención, nos permitió evaluar un grupo homo-géneo de sujetos en cuanto a las potenciales variables de confusión y de otras con asociación demostrada, como el estado psicológico y el nivel educativo, que hubieran dificultado la conformación de dos grupos realmente homogéneos, e impedido una adecuada interpretación de los resultados.

Tampoco se utilizaron encuestas alimentarias que garantizaran el seguimiento de las recomendaciones dietéticas para sustentar la aplicabilidad e incrementar la fiabilidad de los resultados y, aunque la validez de este tipo de herramientas ha sido cuestionada por su baja sensibilidad al estimar la ingestión real de los pacientes, hubiera sido útil estimar el grado de cumplimiento de la dieta para respaldar el resultado observado, sobre todo en la ausencia de un grupo de control.

La muestra estuvo constituida casi exclusivamente por mujeres y, aunque los estudios de prevalencia muestran una preferencia por el sexo femenino, el escaso número de sujetos varones podría interferir en la generalización de los resultados en este grupo. Infortunadamente, el escaso número de sujetos de sexo masculino no permitió un análisis independiente y, aunque el sexo no se asoció como un factor determinante de la mejoría de los síntomas en el análisis univariado, sería interesante estudiar específicamente el efecto de la dieta en esta población dadas las grandes variaciones entre hombres y mujeres en las esferas social y psicológica.

El tiempo de seguimiento de los pacientes de este estudio fue de 30 días, aproximadamente. Este intervalo, aunque arbitrario, se consideró como adecuado con base en dos ensayos clínicos aleatorizados de gran calidad metodológica en que se evaluó el efecto de la dieta baja en FODMAP a los 14 y 21 días (8,9). Por otra parte, aunque el tiempo estimado de seguimiento fue de un mes, cerca del 75 % de los sujetos tuvo un seguimiento de más de 26 días, y el 25 % de ellos se evaluó durante más de 62 días después del inicio de la intervención. En todo caso, no parece prudente extender de forma indefinida o por largos periodos estas recomendaciones, ya que su aplicación supone una disminución importante de algunos nutrientes específicos y su seguridad a largo plazo no ha sido estudiada en detalle (16).

Aunque el escaso número de sujetos evaluados limita la generalización y la solidez de nuestros hallazgos, los resultados concuerdan con los de un ensayo clínico controlado de gran calidad metodológica realizado en Australia, en el cual se observó una reducción significativa de los síntomas medidos en una escala visual similar a la utilizada en este trabajo (9).

La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud fue independiente de la disminución de la intensidad de los síntomas del síndrome de intestino irritable, el sexo, la edad, el índice de masa corporal o el régimen de salud. Este hecho refuerza el carácter multifactorial de la calidad de vida relacionada con la salud y, asimismo, indica que otros componentes de la estrategia ligados a este protocolo pueden tener un papel en el incremento de la calidad de vida de los pacientes, y no estar directamente relacionados con la intervención dietética, como la disponibilidad de personal sanitario de contacto para resolver las dudas durante el seguimiento, lo cual disminuiría la ansiedad y el estrés.

En una revisión sistemática reciente sobre el conocimiento y las necesidades educacionales de los pacientes con síndrome de intestino irritable, se reportó que un gran porcentaje de ellos atribuye el origen de la enfermedad al consumo de algunos alimentos, a la ansiedad y el estrés. Además, también se desveló que las principales preocupaciones se relacionaban con el carácter crónico de la enfermedad, la posibilidad de su progresión o la aparición de cáncer u otra enfermedad orgánica intestinal (15).

En otros estudios (17-19) se han recopilado las dudas más frecuentes de los pacientes sobre estos

asuntos. Los tópicos más importantes para ellos son el tipo de comidas que deben evitar, las causas del síndrome de intestino irritable, las estrategias para lidiar con los síntomas, el papel de los factores psicológicos y, por último, la posibilidad de que los síntomas se tornen permanentes, lo cual es congruente con los resultados de este estudio, ya que las puntuaciones más bajas en la escala IBS-QoL fueron las relacionadas con la restricción alimenticia y la preocupación por el estado de salud.

El estrés y la ansiedad son factores reconocidos que desencadenan los síntomas del síndrome de intestino irritable y están asociados con su evolución (20-23). Infortunadamente, el grado de ansiedad y el de estrés emocional y laboral no fueron evaluados y, por lo tanto, no es posible determinar su implicación en las variaciones de la intensidad de los síntomas observadas en este trabajo.

En suma, cabe anotar que entre los aspectos más controvertidos de esta dieta están las limitaciones que implica a corto y largo plazo (importante restricción alimentaria, necesidad de supervisión por dietistas, riesgo de déficits nutricionales, significativa disminución de la microbiota intestinal (24) y la ausencia de herramientas para predecir la respuesta), comparada con otras intervenciones dietéticas, farmacológicas y psicológicas menos restrictivas que han presentado buenos resultados en estudios recientes (25-27).

Nuestros resultados sugieren que la observancia de una dieta supervisada y baja en FODMAP disminuye los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes con síndrome de intestino irritable. Es necesario hacer estudios controlados en los que se evalúen otros factores ligados a la evolución de este síndrome y los potenciales efectos secundarios de la dieta baja en FODMAP a largo plazo, con el fin de confirmar los resultados y recomendar su uso generalizado.

Agradecimientos

A todos los pacientes que de forma desinteresada participaron en este estudio y a Mapi Group, por haber facilitado gratuitamente la encuesta en su versión en español. A Soluciones Integrales en Gastroenterología y Hepatología de la ciudad de Cartagena, por su apoyo en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con respecto a la presentación de los resultados de esta investigación.

Financiación

Esta investigación no tuvo ninguna financiación externa y se llevó a cabo con recursos propios de la Universidad de Cartagena.

Referencias

1. **Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, et al.** U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1569-80.
2. **Leong SA, Barghout V, Birnbaum HG, Thibeault CE, Ben-Hamadi R, Frech F, et al.** The economic consequences of irritable bowel syndrome: A US employer perspective. *Arch Intern Med.* 2003;163:929-35. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.929>
3. **Burton WN, Conti DJ, Chen CY, Schultz AB, Edington DW.** The role of health risk factors and disease on worker productivity. *J Occup Environ Med.* 1999;41:863-77.
4. **Delvaux M.** Alterations of sensori-motor functions of the digestive tract in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:747-71. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.06.004>
5. **Hou X, Chen S, Zhang Y, Sha W, Yu X, Elsayah H, et al.** Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: Results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, México and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34:783-93. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y>
6. **Jafari P, Asadollahi Z, Moini M, Seyed-Mirzaie M.** Health related quality of life in iranian patients with irritable bowel syndrome: Reliability and validity of the persian version of the IBS-QOL. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15:723-8. <https://doi.org/10.5812/ircmj.4605>
7. **Wong RK, Drossman DA.** Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:277-84. <https://doi.org/10.1586/egh.10.19>
8. **Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR.** Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765-71. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.058>
9. **Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG.** A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.e65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.046>
10. **Molina-Infante J, Serra J, Fernández-Bañares F, Mearin F.** The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:55-65. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.07.009>
11. **Portincasa P, Bonfrate L, Scribano ML, Kohn A, Caporaso N, Festi D, et al.** Curcumin and fennel essential oil improve symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016;25:151-7. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.ccm>
12. **Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al.** A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the

- quality of life in children with irritable bowel syndrome: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:e5-e10. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000528>
13. **Solem CT, Patel H, Mehta S, Mody R, Macahilig C, Gao X.** Treatment patterns, symptom reduction, quality of life, and resource use associated with lubiprostone in irritable bowel syndrome constipation subtype. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:899-905. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1150262>
 14. **Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, et al.** Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1442-53. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01283.x>
 15. **Flik CE, van Rood YR, de Wit NJ.** Systematic review: Knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:367-71. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000252>
 16. **Vila N, Ibáñez-Solano P, Angós-Musgo R, Betes-Ibáñez MT, Carretero-Ribón C, de la Riva-Onandía SR, et al.** Pacientes con trastorno funcional intestinal: eficacia de una dieta baja en FODMAPS para el tratamiento de los síntomas digestivos. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria.* 2016;36:64-74.
 17. **Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, et al.** Patient educational media preferences for information about irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci.* 2008;53:3184-90. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0280-4>
 18. **Casiday RE, Hungin AP, Cornford CS, de Wit NJ, Blell MT.** Patients' explanatory models for irritable bowel syndrome: Symptoms and treatment more important than explaining aetiology. *Fam Pract.* 2009;26:40-7. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn087>
 19. **O'Sullivan MA, Mahmud N, Kelleher DP, Lovett E, O'Morain CA.** Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:39-43.
 20. **Kanuri N, Cassell B, Bruce SE, White KS, Gott BM, Gyawali CP, et al.** The impact of abuse and mood on bowel symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1508-17. <https://doi.org/10.1111/nmo.12848>
 21. **Riddle MS, Welsh M, Porter CK, Nieh C, Boyko EJ, Gackstetter G, et al.** The epidemiology of irritable bowel syndrome in the US Military: Findings from the millennium cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:93-104. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.386>
 22. **Niemyska S, Ukleja A, Lawinski M.** Evaluation of irritable bowel syndrome symptoms amongst Warsaw university students. *Pol Przegl Chir.* 2015;87:252-9. <https://doi.org/10.1515/pjs-2015-0050>
 23. **Koh SJ, Kim M, Oh da Y, Kim BG, Lee KL, Kim JW.** Psychosocial stress in nurses with shift work schedule is associated with functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:516-22. <https://doi.org/10.5056/jnm14034>
 24. **López-Valiente C, Cuencas-Quesada N.** Dieta libre de FODMAPs (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) y consumo de probióticos indicados en el síndrome del intestino irritable: a propósito de un caso. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria.* 2016;36:194-200.
 25. **Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Tornblom H, et al.** Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.054>
 26. **Foxx-Orenstein AE.** New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: An update for gastroenterologists. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:354-75. <https://doi.org/10.1177/1756283X16633050>
 27. **Srivastava P, Bhad R, Sharma P, Varshney M, Sharan P.** Successful management of difficult-to-treat irritable bowel syndrome incorporating a psychological approach. *Natl Med J India.* 2015;28:188-9.

ARTÍCULO ORIGINAL

Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model.

Felipe Vargas-Restrepo, Angélica María Sabogal-Guáqueta, Gloria Patricia Cardona-Gómez

Área de Neurobiología Celular y Molecular, Grupo de Neurociencias de Antioquia,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introduction: Alzheimer's disease is the most common form of dementia. It is characterized by histopathological hallmarks such as senile plaques and neurofibrillary tangles, as well as a concomitant activation of microglial cells and astrocytes that release pro-inflammatory mediators such as IL-1 β , iNOS, and COX-2, leading to neuronal dysfunction and death.

Objective: To evaluate the effect of quercetin on the inflammatory response in the CA1 area of the hippocampus in a 3xTg-AD male and female mice model.

Materials and methods: Animals were injected intraperitoneally with quercetin every 48 hours during three months, and we conducted histological and biochemical studies.

Results: We found that in quercetin-treated 3xTg-AD mice, reactive microglia and fluorescence intensity of A β aggregates significantly decreased. GFAP, iNOS, and COX-2 immunoreactivity also decreased and we observed a clear tendency in the reduction of IL-1 β in hippocampal lysates.

Conclusion: Our work suggests an anti-inflammatory effect of quercetin in the CA1 hippocampal region of aged triple transgenic Alzheimer's disease mice.

Key words: Alzheimer disease; quercetin; microglia; astrocytes.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3761>

La quercetina disminuye la inflamación en la región CA1 del hipocampo en un modelo de ratón triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer.

Introducción. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia; se caracteriza por la presencia de marcadores histopatológicos, como las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como por una activación concomitante de células microgliales y astrocitos que liberan mediadores proinflamatorios, como IL-1 β , iNOS y COX-2, lo cual conduce a la disfunción y la muerte neuronal.

Objetivo. Evaluar el efecto de la quercetina sobre la reacción inflamatoria en el área CA1 del hipocampo en un modelo de ratones 3xTg-AD.

Materiales y métodos. Los animales se inyectaron intraperitonealmente con quercetina cada 48 horas durante tres meses, y se hicieron estudios histológicos y bioquímicos.

Resultados. Se encontró que en los animales 3xTg-AD tratados con quercetina, la microglía reactiva y la intensidad de fluorescencia de los agregados A β disminuyeron significativamente, y que hubo una menor reacción de GFAP, iNOS y COX-2, así como una clara tendencia a la reducción de la IL-1 β en lisados de hipocampo.

Conclusión. Los resultados del estudio sugieren un efecto antiinflamatorio de la quercetina en la región CA1 del hipocampo en un modelo en ratón triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; quercetina; microglía; astrocitos.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3761>

Corresponding author:

Gloria Patricia Cardona-Gómez, Sede de Investigación
Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia, Calle 62 N° 52-
59, torre 1, piso 4, laboratorio 412, Medellín, Colombia
Telephone: (574) 219 6458; fax: (574) 219 6444
patricia.cardonag@udea.edu.co

Received: 30/01/17; accepted: 04/07/17

Alzheimer's disease is the most common form of dementia, which is characterized by a progressive loss of memory and other cognitive functions. Its main histopathological hallmarks are extracellular beta-amyloid (β A) accumulation in senile plaques and intracellular hyperphosphorylated tau protein

Author's contributions:

Felipe Vargas-Restrepo: experiments and drafting of the manuscript

Angélica María Sabogal-Guáqueta: experiment' supervision

Gloria Patricia Cardona-Gómez: critical revision

All authors analyzed the data and participated in the review and approval of the final version of the manuscript.

forming neurofibrillary tangles (1). These aggregates induce an inflammatory response by the microglia and astrocytes that allow a gradual activation and subsequent production of pro-inflammatory mediators leading to neurodegeneration (2).

Microglial cells and astrocytes are involved in the inflammatory response in the central nervous system (CNS). Microglia remain in a resting state exhibiting a branched morphology; once they are activated by the presence of β A the size of the soma in the cell increases and the number of processes decreases acquiring an amoeboid form with absence or presence of shorter branches (3). Their ability to engulf β A peptides reduces while the production of pro-inflammatory mediators increases (3,4). Astrocytes also have a ramified morphology when they are in resting state, but after the onset of the Alzheimer's disease, they acquire a hypertrophic morphology with a reduction of branches and processes, and an increased cell soma (5). As is the case for microglia, astrocytes increase the production of pro-inflammatory mediators when they are activated (6).

Among the most important inflammatory mediators produced by microglial cells and astrocytes in Alzheimer's disease are the interleukin 1β (IL- 1β), the inducible nitric oxide synthase (iNOS) and the cyclooxygenase 2 (COX-2). IL- 1β is produced by those cells surrounding β A plaques (7), and it can modulate tau hyperphosphorylation through activated microglia and p38-MAPK activation (7,8). The other inflammatory mediator involved in neuroinflammation in the disease is iNOS. This enzyme is expressed in response to immunological challenges or by damaged tissue producing nitric oxide (NO) (9), which causes DNA damage and induces the production of peroxynitrites that destroy the mitochondria and reduce ATP formation (10). High levels of β A increase iNOS expression and NO production in microglia and astrocytes (9,11). COX-2 is an inducible enzyme in pathological conditions and it catalyzes the synthesis of prostaglandins, many of which are neurotoxic, such as prostaglandin E_2 (PGE₂), which is the main produced inflammatory prostaglandin (12). β A peptides induce the activation of PGE₂ in astrocytes and microglia (6,12), which can produce an increase in astrocyte proliferation *in vivo* and diminish the ability of microglia to phagocytose β A peptides (13,14).

Quercetin is a molecule with neuroprotective properties which may increase the neuronal resistance against oxidative stress by β A (15,16). In our previous studies, we have demonstrated that

quercetin reduces histopathological hallmarks improving cognitive and emotional skills in a 3xTg-AD mice model (17). Given that the hippocampus CA1 region is a vulnerable area for excitotoxicity and neuronal death in Alzheimer's disease (18), in this study we evaluated the effect of quercetin on the pro-inflammatory response.

Materials and methods

Animals

Male and female homozygous 3xTg-AD for APP (Swe), tau (P301L), PS1 (M146V), and knocking-PS1 mice (Non-3xTg) (M146V) (19) from our in-house colony were maintained at the specific pathogen-free vivarium of the *Sede de Investigación Universitaria* at the *Universidad de Antioquia* in Medellín. We assigned animals of 18 to 21 months of age randomly to the vehicles (DMSO) or quercetin groups regardless of their transgenic or non-transgenic condition (non-Tg). 3xTg-AD mice had a homogenous β -amyloidosis and tauopathy penetrance.

The animals were handled according to Colombian standards and guidelines (Law 84/1989 and Resolution 8430/1993); the protocol was approved by the Ethics Committee of the *Universidad de Antioquia* for animal experimentation. Special care was taken to minimize animal suffering and to reduce the number of animals used.

Administration of drugs

The 3xTg-AD and non-Tg mice received 25 mg/kg intraperitoneal injections of quercetin or 0.1% DMSO every 48 hours for three consecutive months, as previously described (17).

Histology and immunohistochemistry

Animals were intracardially perfused using 4% paraformaldehyde, and 50 μ m coronal sections were used for Nissl (toluidine blue) staining and immunohistochemistry evaluation as previously described (17). We assessed the CA1 region at bregma -1.82 and -2.06 mm. Anti-GFAP (1:1000, Sigma # G3893), anti-iNOS (1:250, C-11, Santa Cruz Biotechnology, Sc # 7271) (permeabilizing tissues 10 mM Tris pH 6, overnight at 4°C) were the mouse primary antibodies used together with the Iba1 anti-rabbit primary antibody (1:500, Wako # 019-19741) as microglia and COX-2 markers (1:500, # AB15191, Abcam).

To determine immunoreactivity (IR) densitometry we used a 10X objective and we analyzed it with the Fiji ImageJ 1.45 software (NIH, USA) based on

staining intensity. The number of animals per group was three in non-Tg quercetin animals and four in the other groups.

Immunofluorescence

We rinsed 50 μ m coronal sections at bregma -1.82 and -2.06 mm in 0.1 M PBS following a previously published protocol (20). Sections were incubated with β -amyloid anti-mouse primary antibody (1:500, β amyloid 1-16 (6E10) # SIG-39320, Covance), and Iba1 anti-rabbit primary antibody (1:500, # 019-19741, Wako). We analyzed the sections by using a motorized spinning disk confocal microscope (Olympus IX81-DSU). The omission of the primary antibodies resulted in no staining. Camera exposure time and gain were adjusted so that no pixel saturation was present in any channel, and identical camera settings were used for all images in each experiment.

Immunofluorescence (IF) was determined using a 10X objective and analyzed by Fiji ImageJ 1.45 software (NIH, USA) based on staining intensity. We processed all experimental groups at the same time for minimizing variability. The number of animals per group was three for non-Tg quercetin animals and four for the other groups.

ELISA IL-1 β

We measured IL-1 β using the Quantikine ELISA Mouse IL-1 β kitTM (Cat. # MLB00C, RyD Systems, Minneapolis, USA) following the manufacturer's protocol with a peptide concentration of 50 μ g/ml. The number of animals per group was two for 3xTg-DMSO animals and four for the other groups.

Western blotting

The procedure was performed as described previously (17). Briefly, anti-NOS2, anti-COX2, and anti-Tubulin (1:10000, monoclonal anti- β III tubulin, # G712A, Promega, AB_430874) were used as loading control, and CW IRDye 680 goat anti-mouse or rabbit 800 (LI-COR, diluted 1: 10000) were used as secondary antibodies. Fluorescence intensity was analyzed using the Odyssey Infrared Imaging SystemTM application software, version 3.0 (LI-COR, ODY-1735). We used four animals in each group.

Statistical analysis

We randomly processed the data collected. We used at least three mice in each group for histological evaluation and four in each group for biochemical analyses. We evaluated data with a normal

distribution using analysis of variance (ANOVA) to compare the four experimental groups, and then Tukey's test as post-hoc multiple comparison when appropriate. When the conditions of normality of the data distribution and variances were not normal we used the nonparametric Kruskal-Wallis test. The statistical analysis was performed using GraphPad Prism software (version 6.0), and results were considered to be significant at $p \leq 0.05$. The values were expressed as the mean \pm SEM.

Results

Quercetin reduces β -amyloid aggregation and microglial immunoreactivity in aged 3xTgAD mice.

We confirmed an increased fluorescence intensity (FI) of the microglial population and β A plaques in 3xTg-AD mice compared to non-Tg animals (figure 1A). Interestingly, quercetin treatment reduced significantly the Iba-1 (34%) and β A (48%) FI in the CA1 region of aged 3xTg-AD mice compared to untreated 3xTg-AD mice (figure 1B,C). Microglia showed increased cell body size similar to amoeboid shape in untreated 3xTgAD mice, which was blocked by the quercetin treatment in aged animals (figure 1A).

Quercetin ameliorates astrogliosis in aged 3xTgAD mice.

We qualitatively assessed pyramidal layer of the CA1 area in relation to the cell cytoarchitecture and the presence of microglial cells using a Nissl-Iba1 IR counterstaining. We detected an increased cellular condensation and irregular morphology in aged 3xTgAD mice surrounded by Iba1+ cells (figure 2A). These observations were supported by hypertrophied astrocytes, which showed a significant increase in the GFAP immunoreactivity (33%), compared with untreated and treated control groups (figure 2B). However, with the quercetin treatment mice recovered a similar morphological shape and reactivity in the CA1 area to those of control groups (figure 2 A, B).

Inflammatory mediators are down-regulated by quercetin in the CA1 area of 3xTgAD mice hippocampus.

The hippocampus CA1 area of 3xTgAD mice showed a significant increase of iNOS immunoreactivity with a diffuse distribution in the parenchyma (figure 3A, B). COX-2 reactivity also showed a vessel-like elongated pattern, which significantly increased in the Alzheimer's disease model (figure 3A, C).

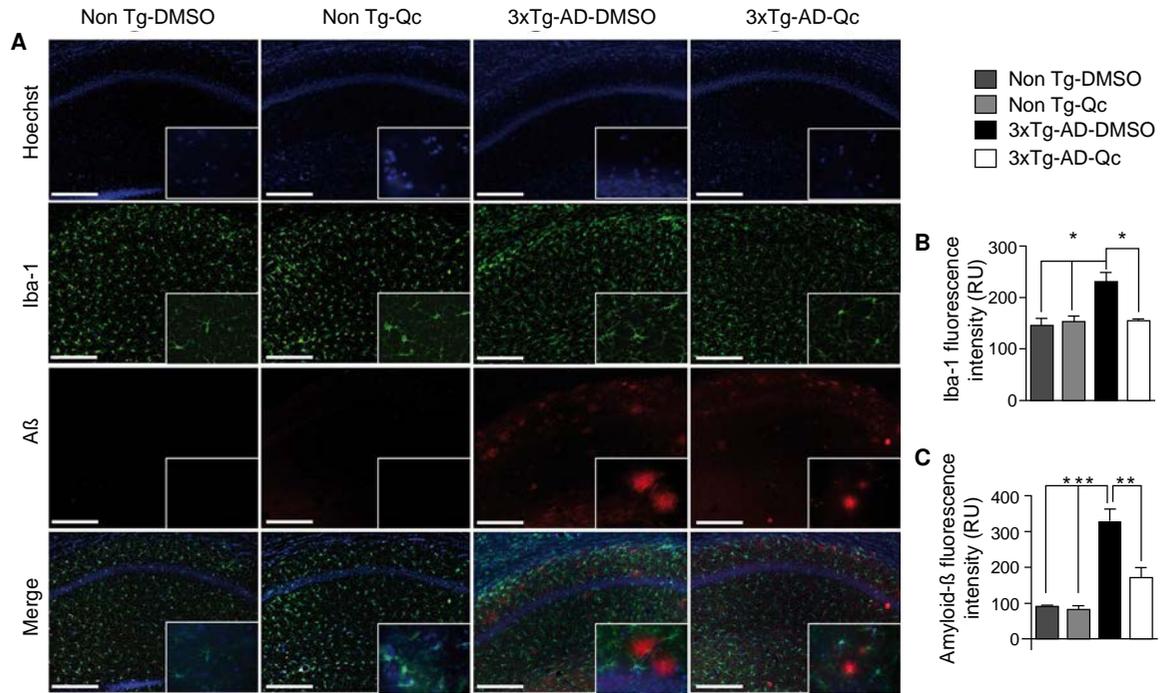


Figure 1. Quercetin reduced the Iba-1 and β A fluorescence intensities in CA1 area of aged 3xTg-AD mice. **(A)** Immunofluorescence microglial (green) and β A plaques (red) from CA1 region. 10X and 60X; scale bar: 50 μ m and 5 μ m, respectively. **(B)** Fluorescence intensity quantification of Iba-1 positive cells. 10X. **(C)** Fluorescence intensity quantification in aggregates β A 10X. Data presented as mean \pm SEM. n: 3-4, * ($p < 0.05$) ** ($p = 0.001$), *** ($p < 0.001$)

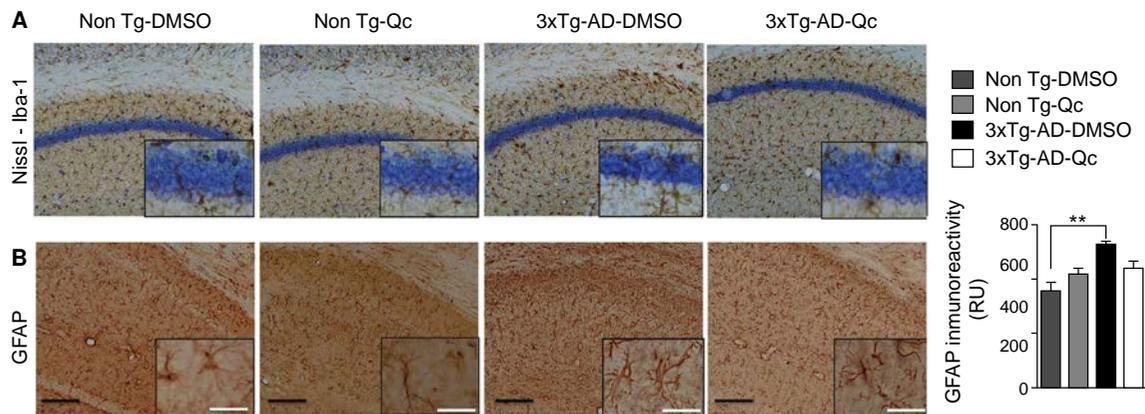


Figure 2. Quercetin recovered altered cell cytoarchitecture and ameliorated astrogliosis in the CA1 area from aged 3xTgAD mice. **(A)** Representative images of Nissl-Iba-1 counterstaining. **(B)** GFAP immunohistochemistry for astrocytes, and quantification of GFAP immunoreactivity shown as densitometric relative units (RU) in CA1. 10X and 40X; scale bar: 50 μ m and 15 μ m, respectively. Data expressed as the mean \pm SEM. n: 3-4. ** $p < 0.01$

Quercetin-treated mice presented a significant reduction in immunostaining in the CA1 area (figure 3A,B,C), supported by normal IL-1 β levels in comparison to the untreated 3xTg-AD group and similar to the control groups (figure 3 D). However, hippocampal total lysates did not show significant changes in the iNOS and COX-2 protein levels (figure 3 E).

Discussion

Findings suggested a reduction of the pro-inflammatory response in the CA1 hippocampal region of aged 3xTg-AD mice with the use of quercetin, confirming our recent results where quercetin reversed β -amyloidosis and tauopathy associated to cognitive and emotional behavioral improvement (17).

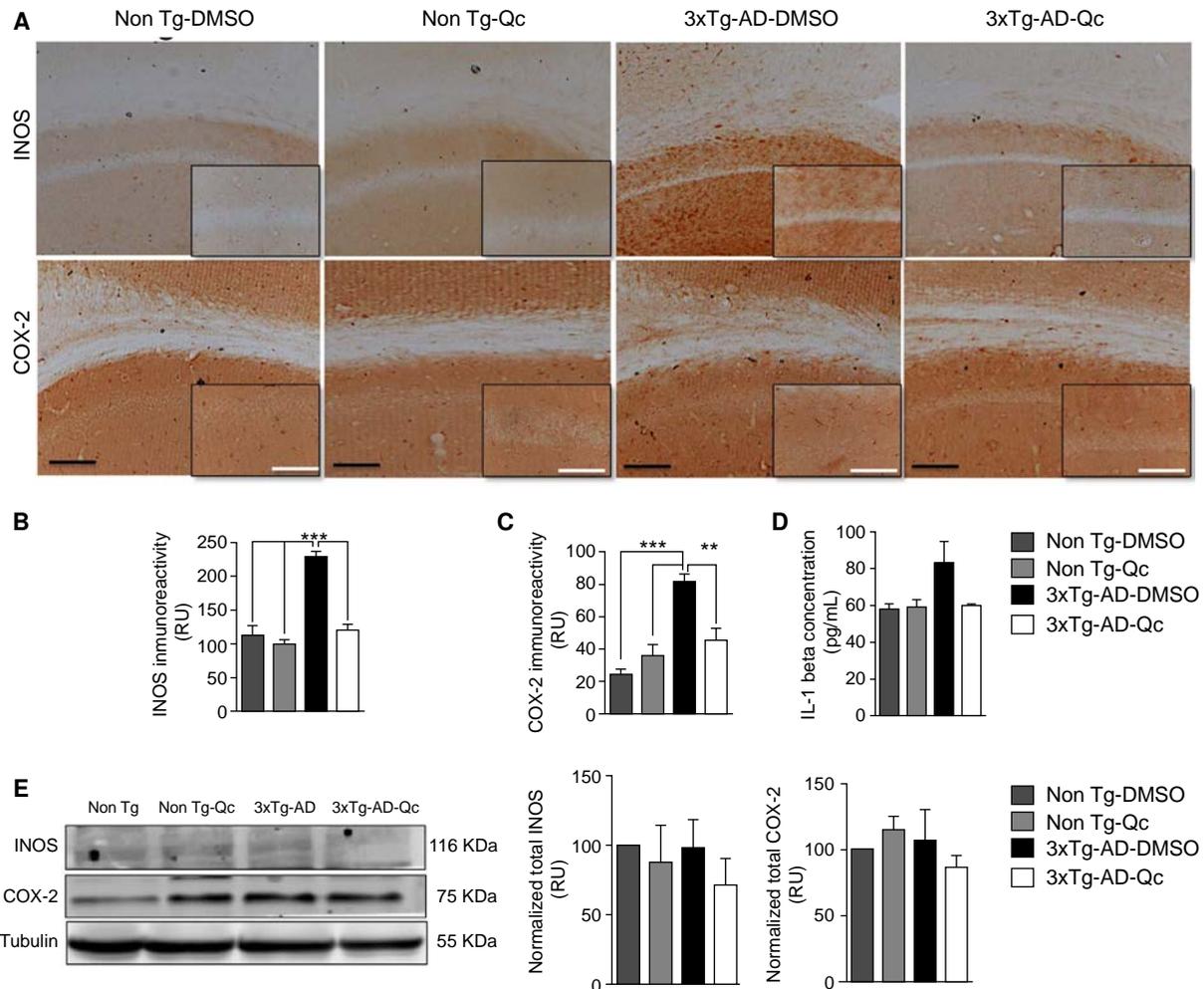


Figure 3. Proinflammatory indicators were reduced by quercetin treatment in the CA1 area of 3xTgAD mice hippocampus. **A)** iNOS and COX-2 immunohistochemistry in CA1 region. 10X and 40X; scale bar: 50 μ m and 15 μ m, respectively. **B)** iNOS, and **C)** COX-2 immunoreactivity quantification at 10X. **D)** IL-1 β hippocampal lysate quantification in non-Tg and Tg mice with DMSO and QC treatment. **E)** Representative bands of iNOS and COX-2 in hippocampal lysates and densitometric quantification of iNOS and COX-2. Tubulin was used as control load. Immunohistochemistry (n: 3-5) and ELISA (n: 2-4). Data presented as mean \pm SEM. * ($p < 0.05$) ** ($p = 0.001$), *** ($p < 0.001$). For Western blotting, data are presented as mean \pm SEM. n=4, ($p < 0.005$)

In a pathological context, β A aggregates can activate microglia cells and astrocytes generating local inflammation and amplifying neuronal death signaling (21). In our study, the CA1 hippocampal area of aged 3xTgAD mice presented a pro-inflammatory environment marked by β -amyloid plaques surrounded by microgliosis associated to hypertrophied astrocytes and condensed pyramidal layer. These changes were accompanied by the up-regulation of IL-1 β , COX-2, and iNOS, which could be specific for the CA1 area, as they were not detected in the total hippocampal lysates.

Human Alzheimer's disease and models are characterized by a high microglial hyperreactivity (1,3), which increases the release of proinflammatory

cytokines and decreases β A clearance (4,22). For this reason, IL-1 β stimulates the production of COX-2 by microglial cells in brains affected by Alzheimer's disease (23), which favors the expression of iNOS through PGE₂ production (24), although IL-1 β also directly activates before iNOS (7). In a positive feedback, PGE₂ also induces microgliosis and this promotes astrocyte proliferation (13). Recently, it was found that microglial-specific deletion of PGE₂ restores microglial chemotaxis and β A clearance suppresses toxicity of the exacerbated pro-inflammatory response and microglial activation (25,26). On the other hand, astrocytes reactivated by their interaction with β A release IL-1 β , iNOS, and COX-2 amplifying the immune response (5,6,12). This

exacerbated reactivity causes astrocyte atrophy, which may also result in a reduced proteolytic clearance of β A and contribute to the extracellular β A accumulation and the decrease of neuronal support (27-29).

Our findings suggest that the quercetin treatment induced an anti-inflammatory response confirming previous studies where the compound decreases the production of inflammatory mediators such as iNOS, NO, COX-2, PGE₂, and IL-1 β and reduces the activation of microglia and astrocytes (30-33). Furthermore, quercetin contributes to the reduction of oxidative stress, since it increases the production of antioxidant enzymes in astrocytes, microglia and neurons (34,35). Thus, quercetin might help to inhibit the feedback among proinflammatory mediators and glial cells avoiding the spreading of neuronal damage.

Interestingly, our results showed that the quercetin treatment also reverses the immune response in an advanced stage of the disease in the model under study. This suggests that the induction of β A phagocytosis (4,36) and the decrease in the release of neurotoxic cytokines (2) are mediating the protective action of quercetin, because in our previous observations quercetin did not regulate typical tauopathy mediator enzymes, such as CDK5 and GSK3-beta (17). However, quercetin might reduce tauopathy by the regulation of IL-1 β /p38 MAPK activation (8) and, thus, improve cognitive performance (17). Other protective effects have been described for quercetin in restoring the expression of genes perturbed by β A accumulation including DNA replication, cell cycle proteins, hypoxia response, *de novo* pyrimidine deoxyribonucleotide biosynthesis, p53 pathway and β A metabolism regulation and in decreasing β A40 and β A42 species by the stabilization of astrocytes-derived apolipoprotein E (37,38).

Our work suggests an anti-inflammatory effect of quercetin in hippocampal CA1 region in a model for Alzheimer's disease of triple transgenic aged mice by reducing β -amyloid plaques aggregation and microglial and astroglial reactivity as reflected in the decrease of IL-1 β / COX-2/ iNOS pro-inflammatory signaling, which could be closely related to previous findings on the reversal of tauopathy, as well as emotional and cognitive impairment.

Acknowledgements

The authors would like to thank the *Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina,*

Universidad de Antioquia, and the Group of Bioactive Substances for their scientific and technical support during the experiments.

Conflicts of interest

The authors declare they have no competing interests.

Financing

This research was funded by grants from Colciencias (# 111551928905) (GPC-G), the *Universidad de Antioquia* CODI, and Colciencias' program for young researchers (2011e2012) (AM S-G).

References

1. **Querfurth HW, LaFerla FM.** Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:329-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>
2. **Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Fariás GA, Maccioni RB.** Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:1-9 <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00112>
3. **Baron R, Babcock AA, Nemirovsky A, Finsen B, Monsonego A.** Accelerated microglial pathology is associated with A β plaques in mouse models of Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2014;13:584-95. <https://doi.org/10.1111/ace1.12210>
4. **Hickman SE, Allison EK, El Khoury J.** Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci.* 2008;28:8354-60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008>
5. **Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhratsky A.** Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2008;16:378-85. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.172>
6. **Carrero I, Gonzalo MR, Martín B, Sanz-Anquela JM, Arévalo-Serrano J, Gonzalo-Ruiz A.** Oligomers of beta-amyloid protein (A β 1-42) induce the activation of cyclooxygenase-2 in astrocytes via an interaction with interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha, and a nuclear factor kappa-B mechanism in the rat brain. *Exp Neurol.* 2012;236:215-27. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.05.004>
7. **Rubio-Pérez JM, Morillas-Ruiz JM.** A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Sci World J.* 2012;2012:1-15. <https://doi.org/10.1100/2012/756357>
8. **Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS.** Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci.* 2003;23:1605-11.
9. **Pacher P, Beckman JS, Liaudet L.** Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315-424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
10. **Schopfer F.** NO-dependent protein nitration: A cell signaling event or an oxidative inflammatory response? *Trends Biochem Sci.* 2003;28:646-54. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2003.10.006>

11. **Klegeris A, Walker DG, McGeer PL.** Activation of macrophages by Alzheimer β amyloid peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:984-91. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1326>
12. **Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP.** Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2010;117:919-47. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0438-z>
13. **Zhang D, Hu X, Qian L, Wilson B, Lee C, Flood P, et al.** Prostaglandin E2 released from activated microglia enhances astrocyte proliferation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.04.015>
14. **Nagano T, Kimura SH, Takemura M.** Prostaglandin E2 reduces amyloid β -induced phagocytosis in cultured rat microglia. *Brain Res.* 2010;1323:11-7. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.086>
15. **Kanter M, Unsal C, Aktas C, Erboga M.** Neuroprotective effect of quercetin against oxidative damage and neuronal apoptosis caused by cadmium in hippocampus. *Toxicol Ind Health.* 2013;32:541-50. <https://doi.org/10.1177/0748233713504810>
16. **Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA.** Protective effect of quercetin in primary neurons against $A\beta(1-42)$: Relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2009;20:269-75. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.03.002>
17. **Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, Lamprea-Rodríguez M, Osorio E, Cardona-Gómez GP.** The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology.* 2015;93:134-45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.027>
18. **Aronica E, Dickson D, Kress Y, Morrison J, Zukin R.** Non-plaque dystrophic dendrites in Alzheimer hippocampus: A new pathological structure revealed by glutamate receptor immunocytochemistry. *Neuroscience.* 1998;82:979-91. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00260-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00260-1)
19. **Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, et al.** Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neuron.* 2003;39:409-21. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00434-3)
20. **Gutiérrez-Vargas J, Castro-Álvarez JF, Velásquez-Carvajal D, Montañez-Velásquez MN, Céspedes-Rubio Á, Cardona-Gómez GP.** Rac1 activity changes are associated with neuronal pathology and spatial memory long-term recovery after global cerebral ischemia. *Neurochem Int.* 2010;57:762-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.08.014>
21. **Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH.** Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140:918-34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
22. **von Bernhardi R, Ramírez G, Toro R, Eugénin J.** Pro-inflammatory conditions promote neuronal damage mediated by Amyloid Precursor Protein and decrease its phagocytosis and degradation by microglial cells in culture. *Neurobiol Dis.* 2007;26:153-64. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.12.006>
23. **Wang P, Guan P-P, Wang T, Yu X, Guo J-J, Wang Z-Y.** Aggravation of Alzheimer's disease due to the COX-2-mediated reciprocal regulation of IL-1 β and $A\beta$ between glial and neuron cells. *Aging Cell.* 2014;13:605-15. <https://doi.org/10.1111/accel.12209>
24. **Quan Y, Jiang J, Dingledine R.** EP2 receptor signaling pathways regulate classical activation of microglia. *J Biol Chem.* 2013;288:9293-302. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.455816>
25. **Johansson JU, Woodling NS, Wang Q, Panchal M, Liang X, Trueba-Saiz A, et al.** Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models. *J Clin Invest.* 2015;125:350-64. <https://doi.org/10.1172/JCI77487>
26. **Dá Mesquita S, Ferreira AC, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Marques F.** Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: The crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:547-62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.014>
27. **Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B.** Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:358-72. <https://doi.org/10.1038/nrn3880>
28. **Steele ML, Robinson SR.** Reactive astrocytes give neurons less support: Implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33:423. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.018>
29. **Orre M, Kamphuis W, Osborn LM, Jansen AH, Kooijman L, Bossers K, et al.** Isolation of glia from Alzheimer's mice reveals inflammation and dysfunction. *Neurobiol Aging.* 2014;35:2746-60. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.004>
30. **Kang C-H, Choi YH, Moon S-K, Kim W-J, Kim G-Y.** Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013;17:808-13. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.09.009>
31. **Sharma V, Mishra M, Ghosh S, Tewari R, Basu A, Seth P, et al.** Modulation of interleukin-1 β mediated inflammatory response in human astrocytes by flavonoids: Implications in neuroprotection. *Brain Res Bull.* 2007;73:55-63. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.016>
32. **Lu J, Wu D, Zheng Y, Hu B, Zhang Z, Shan Q, et al.** Quercetin activates AMP-activated protein kinase by reducing PP2C expression protecting old mouse brain against high cholesterol-induced neurotoxicity. *J Pathol.* 2010;222:199-212. <https://doi.org/10.1002/path.2754>
33. **Sung M-S, Lee E-G, Jeon H-S, Chae H-J, Park SJ, Lee YC, et al.** Quercetin inhibits IL-1 β -induced proliferation and production of MMPs, COX-2, and PGE2 by rheumatoid synovial fibroblast. *Inflammation.* 2012;35:1585-94. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9473-2>
34. **Lavoie S, Chen Y, Dalton TP, Gysin R, Cuénod M, Steullet P, et al.** Curcumin, quercetin, and tBHQ modulate glutathione levels in astrocytes and neurons: Importance of the glutamate cysteine ligase modifier subunit. *J Neurochem.* 2009;108:1410-22. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05908.x>

35. **Chen JC, Ho FM, Pei-Dawn LC, Chen C-P, Jeng K-CG, Hsu HB, et al.** Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of I κ B kinase, nuclear factor-kappa B and STAT1, and depends on heme oxygenase-1 induction in mouse BV-2 microglia. *Eur J Pharmacol.* 2005;521:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.005>
36. **Krabbe G, Halle A, Matyash V, Rinnenthal JL, Eom GD, Bernhardt U, et al.** Functional impairment of microglia coincides with beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS One.* 2013;8:e60921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060921>
37. **Zhang X, Hu J, Zhong L, Wang N, Yang L, Liu C-C, et al.** Quercetin stabilizes apolipoprotein E and reduces brain A β levels in amyloid model mice. *Neuropharmacology.* 2016;108:179-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.032>
38. **Kong Y, Li K, Fu T, Wan C, Zhang D, Song H, et al.** Quercetin ameliorates A β toxicity in drosophila AD model by modulating cell cycle-related protein expression. *Oncotarget.* 2016;7:67716-31. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11963>

ARTÍCULO ORIGINAL

Trastornos mentales y consumo de drogas en la población víctima del conflicto armado en tres ciudades de Colombia

Guillermo Castaño¹, Gloria Sierra¹, Daniela Sánchez², Yolanda Torres¹,
Carolina Salas¹, Carolina Buitrago¹

¹ Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Medellín, Colombia

² Grupo de Investigación en Psicología, Salud y Sociedad, Universidad CES, Medellín, Colombia

Introducción. La violencia en sus diferentes modalidades incrementa el riesgo de trastornos mentales y de consumo de drogas.

Objetivos. Estimar la prevalencia de los trastornos mentales, del uso y abuso de drogas, así como los factores asociados en víctimas de desplazamiento forzado en tres ciudades colombianas.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio de prevalencia en una muestra de 1.026 personas entre los 13 y los 65 años de edad, a quienes se entrevistó utilizando el instrumento *Composite International Diagnostic Interview* y el *Alcohol Use Disorders Identification Test* de la Organización Mundial de la Salud, así como un cuestionario sobre el consumo de drogas modificado a partir de la encuesta del Sistema Interamericano de Datos Uniformes sobre Drogas de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de Estados Americanos, y otro sobre aspectos relacionados con el desplazamiento forzado. El análisis se hizo mediante el programa estadístico SPSS™, versión 21.

Resultados. La prevalencia de vida de los trastornos mentales fue la siguiente: fobia específica, 17,7 %; depresión mayor, 16,4 %; estrés postraumático, 9,9 %; trastorno oposicionista desafiante, 8,9 %; ansiedad por separación, 7,2 %; trastornos de conducta, 5,8 %, y déficit de atención, 5,6 %. La prevalencia de vida del consumo de alcohol fue de 68,7 %; de tabaco, 31,3 %, de marihuana, 11,2 %, de cocaína, 3,5 %, de basuco, 2,0 %, de inhalables, 2,3 %, y de medicamentos ansiolíticos sin receta, 2,5 %, en tanto que 0,7 % de los entrevistados se había inyectado drogas. El presentar cualquiera de los trastornos mentales se asoció con el sexo femenino (*odds ratio*, OR=1,61; IC_{95%} 1,21-2,14), así como el haber sido sometido a más de un desplazamiento forzado (OR=1,47; IC_{95%} 1,05-2,05). El consumo de cualquiera de las drogas se asoció con ser hombre (OR=5,38; IC_{95%} 2,35-12,34).

Conclusiones. La alta prevalencia de trastornos mentales y de consumo de drogas en la población estudiada, comparada con la población general, constituye un problema de salud pública que justifica el diseño de planes y la implementación de programas orientados a la recuperación de su bienestar y salud mental.

Palabras clave: trastornos mentales; consumidores de drogas; violencia; Colombia.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3890>

Mental disorders and drug use in victims of the armed conflict in three cities in Colombia

Introduction: Violence in its different forms increases the risk of mental disorders and the use of drugs.

Objectives: To assess the prevalence of mental disorders, and the use and abuse of drugs, as well as associated factors in victims of forced displacement in three cities in Colombia.

Materials and methods: We conducted a prevalence study with 1.026 participants between 13 and 65 years old. Participants completed four surveys: the World Health Organization World Mental Composite International Diagnostic Interview, the World Health Organization Alcohol Use and Disorders Identification Test, a survey on drug use based on the Inter-American System of Uniform Drug-Use Data under the Inter-American Drug Abuse Commission of the Organization of American States, and a survey on aspects related to forced displacement. Data were analyzed using the SPSS™, version 21, software.

Results: Lifetime prevalence of mental disorders was 17.7% for specific phobia, 16.4% for major depression, 9.9% for post-traumatic stress disorder, 8.9% for oppositional defiant disorder, 7.2% for separation anxiety disorder, 5.8% for conduct disorder, and 5.6% for attention deficit disorder. The lifetime prevalence of alcohol use was 68.7%; 31.3% for tobacco; 11.2% for marijuana; 3.5% for cocaine; 2.0% for coca paste (*basuco*); 2.5% for non-prescription anxiolytic drugs, 2.3% for inhalants,

Contribución de los autores:

Guillermo Castaño: diseño del estudio

Gloria Sierra y Carolina Salas: procesamiento de datos

Daniela Sánchez y Carolina Buitrago: recolección de datos

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

and 0.7% of participants had injected drugs. Presenting any mental disorder was associated with being female (OR=1,61 IC95%: 1,21-2,14) and experiencing more than one forced displacement (OR=1,47 IC95%: 1,05-2,05). The use of any drug was associated with being male (OR=5,38 IC95%: 2,35-12,34).

Conclusions: Compared to the general population, our study population exhibited high prevalence of mental disorders and drug use, emerging as a public health issue that calls for the design of plans and the implementation of programs aimed at recovering the mental health and well-being of this population.

Key words: Mental disorders; drug users; forced displacement; violence; Colombia.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3890>

Durante los conflictos armados existe un gran riesgo de que la salud mental individual y colectiva se vea afectada de forma inmediata, así como a mediano y largo plazo. La violencia en sus diferentes modalidades incrementa los riesgos de trauma psicológico; de hecho, los conflictos armados no solo generan muertes, heridas y discapacidades físicas, sino que también dejan huellas en la vida de las personas, las familias y la sociedad (1).

Asimismo, se producen cuantiosas pérdidas económicas y un aumento de la morbilidad psiquiátrica y de los problemas sociales derivados de los desplazamientos. La exposición a situaciones traumáticas puede producir un mayor nivel de angustia en las personas e, inclusive, afectar a amplios grupos de la comunidad que, aunque no sufran enfermedad mental alguna en el momento, sí experimentan reacciones de ansiedad y tristeza, así como alteraciones en el comportamiento (2).

En diversos estudios se han analizado los efectos más significativos tras un conflicto armado y el desplazamiento consecuente, entre ellos, el estrés postraumático, la ansiedad, la depresión, la ideación suicida, los ataques de pánico y el consumo de sustancias psicoactivas (3). Además, se ha establecido que la calidad de vida disminuye, se rompen las redes sociales y afectivas, se modifican los roles familiares y se produce desarraigo cultural (4).

En los estudios internacionales en los que se han analizado los efectos del conflicto armado en la salud mental de las víctimas, se han evidenciado prevalencias de vida de los síntomas del trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y la depresión de 7,0, 32,6 y 22,2 %, respectivamente, y se ha señalado su asociación con la exposición al trauma subyacente (5). En las revisiones sistemáticas de

estudios realizados en personas expuestas a los conflictos armados y el desplazamiento en 40 países, se observaron prevalencias de 30,6 % para el trastorno de estrés postraumático y de 30,8 % para el trastorno depresivo mayor (6).

La información sobre la prevalencia de los trastornos mentales y el consumo de drogas entre las víctimas del conflicto armado en Colombia, es escasa (7). En los estudios representativos hechos en el país entre población adulta víctima del conflicto armado, se ha registrado la presencia simultánea del trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y la depresión (3). En su estudio, Londoño, *et al.*, informaron de una prevalencia de síntomas de ansiedad entre 25,7 y 32,5 %, de trastorno de somatización entre 61 y 73,8 %, de abuso de alcohol de 23,8 a 38,1 %, y de trastornos de la alimentación entre 4,7 y 11,9 % (8). También, se ha confirmado que un año después de la exposición a los hechos de victimización, los efectos psicológicos más frecuentes son el trastorno de estrés postraumático (37 %), el trastorno de ansiedad generalizada (43 %), la depresión mayor (38 %) y el riesgo de suicidio (45 %) (9).

El objetivo de este estudio fue dar cuenta de las prevalencias de los trastornos mentales y del consumo de drogas en población víctima del conflicto armado asentada en las tres ciudades colombianas que albergan el mayor número de víctimas de desplazamiento forzado del país: Medellín, Bogotá y Buenaventura, y estudiar las asociaciones estadísticas más relevantes.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional de corte transversal con un enfoque cuantitativo.

Población y muestra

Se estudiaron adultos y menores de edad incluidos en el Registro Único de Víctimas del gobierno nacional sometidas a desplazamiento en los últimos diez años. Se excluyeron aquellas personas con síntomas de algún trastorno mental activo o con

Correspondencia:

Guillermo A. Castaño, Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Calle 10 A N° 22-04, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 444 0525, extensión 1250; fax: (574) 266 6046
gacastano@ces.edu.co

Recibido: 03/05/17; aceptado: 23/08/17

limitaciones cognitivas o neurolingüísticas que les impidiera comprender la entrevista, y quienes se negaron a firmar el consentimiento informado.

La población seleccionada incluyó a víctimas de desplazamiento forzado por la violencia que no estaban internadas en instituciones y residían en las tres ciudades que, según la Consultoría para los Derechos Humanos y el Desplazamiento (CODHES), recibieron la mayor cantidad de víctimas en el país en el 2013 (10): Medellín (13.664), Bogotá (25.506) y Buenaventura (19.792).

La encuesta se llevó a cabo en una muestra probabilística de 1.026 sujetos adolescentes y adultos entre los 13 y los 65 años de edad, calculada sobre el total de 58.962 personas reportadas como víctimas de desplazamiento forzado por el conflicto armado en las tres ciudades mencionadas, lo cual resultó en una muestra de 337 personas en Medellín, 347 en Bogotá y 342 en Buenaventura.

Instrumento

La información se recolectó con los siguientes instrumentos: la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (*Composite International Diagnostic Interview*, CIDI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS); un cuestionario adaptado del Sistema Interamericano de Datos Uniformes sobre Consumo de Drogas (SIDUC) de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de Estados Americanos (CICAD/OEA), el cual incluyó los criterios de abuso o dependencia del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM IV), así como un cuestionario *ad hoc* sobre aspectos relacionados con el desplazamiento.

La CIDI es una entrevista muy estructurada diseñada para su uso por parte de entrevistadores debidamente entrenados. La entrevista permite generar diagnósticos psiquiátricos ajustados a las definiciones y los criterios de la CIE-10 y el DSM-IV. La entrevista CIDI se adaptó y se validó para Colombia en el primer estudio nacional de salud mental realizado en el 2003 (10).

Además de la información para establecer los diagnósticos en el estudio, se incluyeron variables sociodemográficas.

Procesamiento y análisis de la información

Se hizo el análisis univariado de la información de los 1.026 sujetos de la muestra, y se calcularon las

prevalencias de vida de los siguientes trastornos mentales: trastornos del estado del ánimo (depresión mayor, distimia, trastorno bipolar); trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, agorafobia, ansiedad por separación, ansiedad generalizada, estrés postraumático, fobia específica y fobia social); y trastornos del impulso (trastorno negativista desafiante, trastorno de la conducta, déficit de atención).

Además, se usó el cuestionario ya mencionado para dar cuenta de las prevalencias de consumo de drogas con los criterios del DSM IV de abuso o dependencia de la marihuana, la cocaína y el basuco, en tanto que para los trastornos relacionados con el alcohol, se utilizó el AUDIT. La información sobre las variables relacionadas con el desplazamiento se recolectó mediante un cuestionario *ad hoc*.

Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Los grupos se compararon mediante la prueba de independencia de ji al cuadrado o la prueba exacta de Fischer si procedía para las variables. La fuerza de asociación se estimó calculando las razones de disparidad (*odds ratio*, OR) con su respectivo intervalo de confianza ($IC_{95\%}$).

La asociación entre variables asociadas al trastorno mental (incluidos los trastornos por uso de sustancias), se estableció calculando las OR crudas y sus intervalos de confianza de 95 %. Las asociaciones entre la exposición a eventos violentos relacionados con el desplazamiento, los trastornos mentales y el consumo de drogas, se consideraron significativas cuando el valor de p era menor de 0,05. El análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS™, versión 21.

Consideraciones éticas

Según los lineamientos de la Resolución 008430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio se clasificó como de riesgo mínimo, pues no hubo ninguna intervención ni modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se solicitó el consentimiento informado de los sujetos participantes y se obtuvo la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética de la Universidad CES. Asimismo, se protegió debidamente el anonimato y la privacidad de los participantes. Los procedimientos seguidos se acogieron a las

normas éticas consignadas en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la entrevista, documento que reposa en poder del autor de correspondencia.

Resultados

Características sociodemográficas y otras relacionadas con el desplazamiento

Del total de personas encuestadas (n=1.026), el 46,5 % correspondía al sexo masculino y el 53,5% al femenino. Aproximadamente, una quinta parte eran menores de 18 años y 79,5 % era población adulta; 91,1 % pertenecía a estratos socioeconómicos bajos (estratos 1 y 2), y 85 % tenía estudios de primaria o secundaria, en tanto que 8,8 % había cursado estudios superiores.

En cuanto a las características relacionadas con el desplazamiento, el 80,8 % de los participantes habían sido desplazado una sola vez en su vida, los demás, dos o más veces; 85,6 % de ellos habían sido desplazados con toda su familia; 5,8 % habían sido desplazados menos de un año antes, y el 57,5 %, más de cinco años, pero menos de diez. Se encontró que frente a cada 100 personas desplazadas por los paramilitares, 173 habían sido desplazadas por acción de la guerrilla; en el 83,0 % de los casos, el desplazamiento había ocurrido de manera intempestiva y cerca de 69,1 % de los desplazados fue acogido en la casa de un familiar (cuadro 1).

Los hechos de victimización que provocaron el desplazamiento fueron variados y, en muchas ocasiones, simultáneos, destacándose como los más frecuentes el despojo de tierras (69,2 %), las amenazas (68,7 %), los actos terroristas (59,6 %), el homicidio (27,5 %), y los delitos contra la libertad, las minas antipersona, el secuestro, la tortura o el involucramiento de menores en la guerra, en 10 % de los casos o menos (figura 1).

Trastornos mentales en la población desplazada por la violencia

Los trastornos mentales de mayor prevalencia de vida en la población estudiada fueron: fobia específica (17,7 %), depresión mayor (16,4 %), estrés postraumático (9,9 %), trastorno oposicionista desafiante (8,9 %), ansiedad por separación (7,2 %), trastornos de conducta (5,8 %), déficit de atención (5,6 %), ansiedad generalizada (3,4 %), agorafobia (3,0 %), trastorno de pánico (2,8 %), distimia y trastorno bipolar (2,0 %).

Las prevalencias de los trastornos mentales en el año anterior a la entrevista fueron las siguientes: fobia específica (9,3 %), estrés postraumático (7,3 %), depresión mayor (7,1 %), fobia social (4,2 %), ansiedad por separación (3,2 %), trastorno oposicionista desafiante (2,2 %), agorafobia (2,0 %), déficit de atención (2,1 %), distimia (1,7 %), ansiedad generalizada y trastorno de pánico (1,4 %), trastorno bipolar (1,3 %) y trastorno de conducta (1,2 %) (cuadro 2).

Un poco más de la quinta parte de los participantes (21,25 %) manifestó haber pensado en suicidarse alguna vez en su vida, 38,3 % de ellos había hecho un plan para consumar el suicidio, y 44,1 % lo intentó al menos una vez.

Los trastornos mentales más prevalentes en el año anterior en cada ciudad fueron la fobia específica, la depresión mayor y el estrés postraumático, con la siguiente distribución: en Bogotá, fobia específica (10,37 %), depresión mayor (8,36 %) y estrés postraumático (6,92 %); en Medellín, fobia específica (9,20 %), depresión mayor (8,01 %) y

Cuadro 1. Variables relacionadas con el desplazamiento forzado de población víctima de violencia asentada en Bogotá, Medellín y Buenaventura, 2016

Variable	n	%
Número de desplazamientos		
Uno	829	80,8
Dos o más	197	19,2
Forma de desplazamiento		
Individual	119	11,6
Familiar	878	85,6
Grupal	9	0,9
Masivo	20	1,9
Tiempo transcurrido desde el desplazamiento (años)		
Menos de uno	59	5,8
Entre 1 y 5	377	36,7
Entre 6 y 10	590	57,5
Actor que influyó en el desplazamiento		
Guerrilla	596	58,1
Paramilitares	345	33,6
Delincuencia común	33	3,2
Ejército	7	0,7
Otros	45	4,4
Desplazamiento intempestivo		
Sí	893	87,0
No	133	13,0
Lugar a donde llegó cuando fue desplazado		
Casa de un familiar	709	69,1
Institución gubernamental	27	2,6
Albergues	38	3,7
Terminal de transporte	49	4,8
Otro	203	19,8
	1.026	100,0

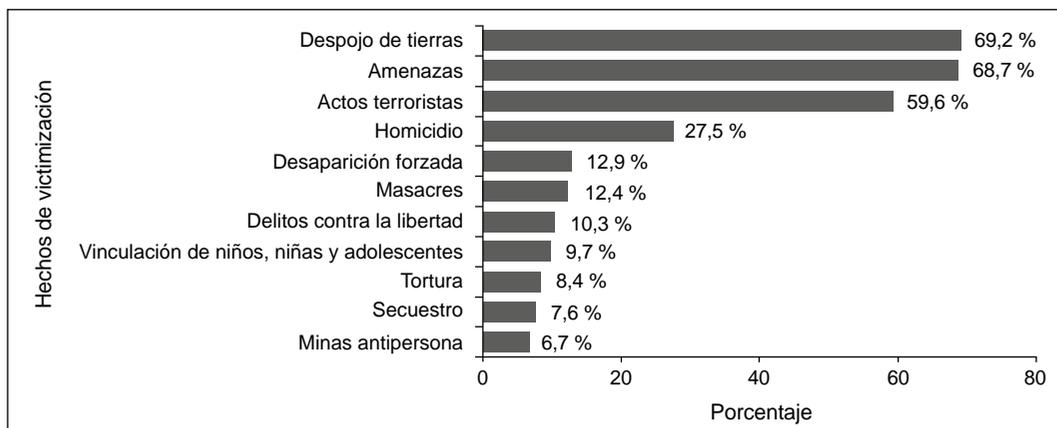


Figura 1. Distribución de los hechos de victimización en población sujeta a desplazamiento forzado asentada en Bogotá, Medellín y Buenaventura, 2016

Cuadro 2. Prevalencia de vida, en el año anterior y en el mes previo a la entrevista de los trastornos mentales en población víctima de desplazamiento forzado asentada en Medellín, Bogotá y Buenaventura, 2016 (n=1.026)

Trastorno	Prevalencia de vida	Prevalencia en el año anterior	Prevalencia en el mes previo
	(IC _{95%})	(IC _{95%})	(IC _{95%})
Trastorno de pánico	2,83 (1,81 - 3,84)	1,36 (0,65 - 2,07)	0,58 (0,12 - 1,05)
Ansiedad generalizada	3,41 (2,30 - 4,52)	1,36 (0,65 - 2,07)	0,39 (0,01 - 0,77)
Agorafobia	3,02 (1,97 - 4,07)	2,05 (1,18 - 2,91)	0,88 (0,31 - 1,45)
Fobia social	5,95 (4,50 - 7,39)	4,19 (2,96 - 5,42)	1,46 (0,73 - 2,20)
Fobia específica	17,74 (15,40 - 20,08)	9,26 (7,49 - 11,03)	2,73 (1,73 - 3,73)
Estrés postraumático	9,94 (8,11 - 11,77)	7,31 (5,72 - 8,90)	4,39 (3,13 - 5,64)
Ansiedad por separación	7,21 (5,63 - 8,80)	3,22 (2,14 - 4,30)	1,36 (0,65 - 2,07)
Depresión mayor	16,37 (14,11 - 18,64)	7,12 (5,54 - 8,69)	2,24 (1,34 - 3,15)
Distimia	2,05 (1,18 - 2,91)	1,66 (0,88 - 2,44)	0,78 (0,24 - 1,32)
Trastorno bipolar	2,05 (1,18 - 2,91)	1,27 (0,58 - 1,95)	0,88 (0,31 - 1,45)
Déficit de atención	5,62 (3,83 - 7,40)	2,03 (0,94 - 3,12)	NC
Oposicionista desafiante	8,89 (6,69 - 11,10)	2,18 (1,05 - 3,32)	NC
Trastorno de conducta	5,77 (3,97 - 7,58)	1,25 (0,39 - 2,11)	NC
Bulimia	0,63 (0,00 - 1,49)	0,31 (0,00 - 0,92)	0,31 (0,00 - 0,92)
Anorexia	0,31 (0,00 - 0,92)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)
Cualquier trastorno mental	42,88 (39,86 - 45,91)	26,22 (23,53 - 28,91)	11,89 (9,91 - 13,87)

NC: no se calculó;

estrés postraumático (6,53 %), y en Buenaventura, estrés postraumático (8,48 %), fobia específica (8,19 %) y depresión mayor (4,97 %).

Consumo, abuso y dependencia de drogas

Los porcentajes de consumo de drogas a lo largo de la vida en la población de estudio fueron los siguientes: alcohol (68,7 %), cigarrillo (31,3 %), marihuana (11,2%), cocaína (3,5%), basuco (2,0%), sustancias inhalables (2,3 %) y medicamentos ansiolíticos sin receta (2,5 %). En cuanto a otras drogas, se registró el consumo de LSD en 0,8 % de los participantes, de ketamina en 0,2 %, de

éxtasis en 0,5 %, del alucinógeno 2CB en 0,3 %, de anfetaminas en 0,1 % y de otros alucinógenos en 0,97 %.

En el último año, la población objeto de estudio había consumido alcohol (46,5 %), tabaco (13,9 %), marihuana (3,0 %), cocaína (1,2 %), basuco (0,5 %), sustancias inhalables (0,9 %), medicamentos ansiolíticos sin receta (1,7 %), y otras drogas (1,46 %) como LSD (0,2 %), ketamina (0,2 %), éxtasis (0,3 %), 2CB (0,2 %) anfetaminas (0,1 %) y otros alucinógenos (0,5 %), en tanto que el 0,7 % reportó haberse inyectado drogas, siendo la heroína la droga elegida (cuadro 3).

Con respecto a los trastornos por uso de sustancias en el último año, se encontró dependencia del alcohol en 0,8 % y abuso en 1,7 %; dependencia (1,4 %) y abuso (0,1 %) de la marihuana; dependencia de la cocaína (0,3 %) y dependencia del basuco (0,1 %). No se reportó abuso de cocaína ni de basuco.

Por ciudades, los consumos más prevalentes de sustancias ilegales en el último año fueron los siguientes: en Bogotá, marihuana (3,46 %), medicamentos sin recetar que pueden producir dependencia (benzodiazepinas, derivados de opiáceos) (2,59 %) y cocaína (1,44 %); en Medellín: marihuana (4,15 %), medicamentos sin recetar (1,78 %), cocaína y sustancias inhaladas (1,48 %), y en Buenaventura: marihuana (1,46 %), otras drogas (LSD, éxtasis, ketamina, sustancias inhaladas, hongos) (1,17 %), y medicamentos sin recetar y sustancias inhaladas (0,88 %).

Variables asociadas con los trastornos mentales

Variables sociodemográficas. En el análisis bivariado se encontró asociación con las variables 'sexo femenino' y 'adulto'; hubo diferencias en las proporciones de la ocupación: ser estudiante presentó asociación positiva con el hecho de presentar algún trastorno mental en el último año. Como factores asociados, el hecho de ser mujer presentó una OR de 1,61 (IC_{95%} 1,21-2,14) comparado con ser hombre e, incluso más, con ser adulto (OR=2,18; IC_{95%} 1,46-3,26), lo cual implica que se duplicó la probabilidad con respecto a ser adolescente, mientras que el hecho de ser estudiante resultó ser un factor de protección con relación a las personas que trabajaban, pues dicha probabilidad disminuyó en 40 % (cuadro 4).

Variables relacionadas con el desplazamiento. Se encontró asociación con el número de desplazamientos (OR=1,47; IC_{95%} 1,05-2,05) en los casos de dos o más desplazamientos. También, se encontró asociación con el tiempo transcurrido desde el hecho de victimización: cuanto menor era dicho tiempo, mayor era el riesgo de presentar el trastorno mental en el último año, riesgo que disminuyó en más de 50 % a medida que aumentó el tiempo transcurrido desde el momento del desplazamiento.

Todos los hechos de victimización, con excepción de la desaparición forzada y la forma del desplazamiento, se asociaron con el trastorno mental. Los hechos de victimización que presentaron mayor fuerza de asociación fueron los delitos contra la libertad (OR=2,50; IC_{95%} 1,66-3,78), las minas anti-persona (OR=2,46; IC_{95%} 1,50-4,05), y las masacres (OR=2,45; IC_{95%} 1,67-3,59) (cuadro 5).

Variables asociadas con los trastornos por uso de drogas

Variables sociodemográficas. Se encontró asociación con la variable de sexo y se presentaron diferencias en las proporciones de la ocupación, siendo la de 'realizar quehaceres del hogar' la que presentó asociación positiva con el hecho de tener algún trastorno por uso de drogas. Como factor asociado, el hecho de ser hombre representó un riesgo 4,38 veces mayor que ser mujer, en tanto que el hecho de realizar labores en el hogar resultó ser un factor de protección comparado con trabajar, pues disminuyó en 77 % la probabilidad de tener un trastorno por uso de drogas (cuadro 6).

Variables relacionadas con el desplazamiento. Las variables relacionadas con el desplazamiento y los trastornos por uso de drogas se asociaron

Cuadro 3. Prevalencia de vida, en el año anterior y en el mes previo a la entrevista del consumo de sustancias psicoactivas en población víctima de desplazamiento forzado asentada en Bogotá, Medellín y Buenaventura, 2016 (n=1.026)

Sustancia psicoactiva	Prevalencia de vida	Prevalencia en el año anterior	Prevalencia en el mes previo
	(IC _{95%})	(IC _{95%})	(IC _{95%})
Alcohol	68,71 (65,88 - 71,55)	46,49 (43,44 - 49,54)	24,46 (21,83 - 27,09)
Tabaco	31,29 (28,45 - 34,12)	13,94 (11,82 - 16,06)	10,92 (9,01 - 12,82)
Marihuana	11,21 (9,28 - 13,14)	3,02 (1,97 - 4,07)	2,05 (1,18 - 2,91)
Basuco	2,05 (1,18 - 2,91)	0,49 (0,06 - 0,91)	0,10 (0,00 - 0,29)
Cocaína	3,51 (2,38 - 4,63)	1,17 (0,51 - 1,83)	0,39 (0,01 - 0,77)
Alucinógenos	0,97 (0,37 - 1,58)	0,49 (0,06 - 0,91)	0,00 (0,00 - 0,00)
Sustancias inhaladas	2,34 (1,41 - 3,26)	0,88 (0,31 - 1,45)	0,39 (0,01 - 0,77)
Medicamentos ansiolíticos sin receta	2,53 (1,57 - 3,50)	1,75 (0,95 - 2,56)	0,29 (0,00 - 0,62)
Sustancias inyectables	0,68 (0,18 - 1,19)	0,39 (0,01 - 0,77)	0,00 (0,00 - 0,00)
Otras drogas	1,46 (0,73 - 2,20)	0,78 (0,24 - 1,32)	0,00 (0,00 - 0,00)

Cuadro 4. Factores asociados con los trastornos mentales según las características sociodemográficas de población víctima de desplazamiento forzado asentada en Medellín, Bogotá y Buenaventura

Variables	Cualquier trastorno mental en el año anterior		OR (IC _{95%})	p
	Sí (%)	No (%)		
Sexo				
Hombre	21,4	78,6	1	0,001
Mujer	30,4	70,6	1,61 (1,21 - 2,14)	
Grupo etario				
Adolescentes	15,7	84,3	1	0,000
Adultos	28,9	71,1	2,18 (1,46 - 3,26)	
Ocupación				
Trabaja	25,5	74,5	1	0,003
Estudia	17,1	82,9	0,60 (0,39 - 0,92)	
No trabaja ni busca trabajo	29,6	70,4	1,23 (0,65 - 2,32)	
Labores del hogar	32,6	67,4	1,41 (0,98 - 2,02)	
Otra	28,8	71,2	1,18 (0,78 - 1,80)	
Nivel socioeconómico				
Sin estrato	28,6	71,4	1	0,662
Bajo	26,5	73,5	0,90 (0,43 - 1,91)	
Medio	16,7	83,3	0,50 (0,14 - 1,83)	
No sabe	21,9	78,1	0,70 (0,23 - 2,13)	
Régimen de seguridad social				
Contributivo	26,2	73,8	1	0,680
Subsidiado	26,0	74,0	0,99 (0,68 - 1,43)	
No asegurado	29,2	70,8	1,16 (0,67 - 2,01)	
Otro	11,1	88,9	0,35 (0,04 - 2,88)	
Nivel de escolaridad				
Sin estudios	31,7	68,3	1	0,255
Primaria	27,2	72,8	0,80 (0,45 - 1,43)	
Secundaria	23,7	76,3	0,67 (0,38 - 1,18)	
Técnico/tecnólogo	31,1	68,9	0,97 (0,46 - 2,08)	
Universitario	36,7	63,3	1,24 (0,50 - 3,10)	
Estado civil				
Soltero	23,9	76,1	1	0,400
Casado	32,2	67,8	1,51 (0,92 - 2,49)	
Unión libre	26,8	73,2	1,17 (0,86 - 1,60)	
Separado/divorciado	30,6	69,4	1,41 (0,79 - 2,51)	
Viudo	31,8	68,2	1,49 (0,59 - 3,74)	

con las amenazas (OR=4,02; IC_{95%} 1,41-11,41), las masacres (OR=2,66; IC_{95%} 1,26-5,61), y los homicidios (OR=2,21; IC_{95%} 1,15-4,25) (cuadro 7).

Discusión

Durante las últimas cinco décadas, el conflicto armado en Colombia ha suscitado, entre otras crisis, la muerte de miles de ciudadanos vinculados o ajenos a él, así como el desplazamiento forzado de millones de personas. Pese a ello, son pocos los estudios hechos sobre la salud mental de las personas expuestas directamente a los distintos tipos de violencia relacionados con dicho conflicto (11).

Las cifras informadas por la Unidad para la Atención y Reparación Integral a las Víctimas señalan la existencia de 5'845.002 de víctimas hasta octubre del 2013. Entre los hechos a los que han estado expuestos las víctimas en el país, se encuentran

los homicidios perpetrados contra las comunidades con el fin de forzar su desplazamiento, los actos de tortura, los tratos crueles, degradantes e inhumanos, el secuestro individual y colectivo como táctica de guerra, la desaparición forzada, las tomas armadas de diferentes poblaciones, las masacres indiscriminadas de civiles, el desplazamiento forzado masivo, los ataques, masacres y homicidios, los delitos contra la libertad, la integridad sexual y la violencia de género, las minas antipersona, el reclutamiento forzado de adultos y de menores, y el abandono o despojo forzado de tierras (12).

Dada la asociación estadística entre la presencia de factores de estrés psicosocial y el bienestar emocional, es de esperar que haya una alta prevalencia de síntomas o trastornos mentales entre las víctimas de conflictos armados (13,14).

Cuadro 5. Factores asociados a los trastornos mentales según las características del desplazamiento y de los hechos de victimización en población sujeta a desplazamiento forzado por la violencia asentada en Medellín, Bogotá y Buenaventura

Variables	Cualquier trastorno mental en el año anterior		OR (IC _{95%})	p
	Sí (%)	No (%)		
Número de desplazamientos				
Uno	24,7	75,3	1	0,026
Dos o más	32,5	67,5	1,47 (1,05 - 2,05)	
Forma de desplazamiento				
Individual	26,1	73,9	1	0,520
Familiar	25,9	74,1	0,99 (0,64 - 1,53)	
Grupal	33,3	66,7	1,42 (0,33 - 6,02)	
Masivo	40,0	60,0	1,89 (0,71 - 5,06)	
Tiempo transcurrido desde el desplazamiento (años)				
Menos de uno	42,4	57,6	1	0,011
Entre 1 y 5	23,9	76,1	0,43 (0,24 - 0,75)	
Más de 5	26,1	73,9	0,48 (0,28 - 0,83)	
Actos terroristas				
Sí	29,5	70,5	1,53 (1,14 - 2,05)	0,004
No	21,4	78,6	1	
Amenazas				
Sí	29,4	70,6	1,74 (1,26 - 2,39)	0,001
No	19,3	80,7	1	
Delitos contra la libertad				
Sí	44,3	55,7	2,50 (1,66 - 3,78)	0,000
No	24,1	75,9	1	
Desaparición forzada				
Sí	29,5	70,5	1,21 (0,81 - 1,81)	0,352
No	25,7	74,3	1	
Homicidio				
Sí	37,9	62,1	2,20 (1,63 - 2,96)	0,000
No	21,8	78,2	1	
Masacres				
Sí	43,3	56,7	2,45 (1,67 - 3,59)	0,000
No	23,8	76,2	1	
Minas antipersona				
Sí	44,9	55,1	2,46 (1,50 - 4,05)	0,000
No	24,9	75,1	1	
Secuestro				
Sí	37,2	62,8	1,75 (1,08 - 2,83)	0,022
No	25,3	74,7	1	
Tortura				
Sí	41,9	58,1	2,18 (1,39 - 3,44)	0,001
No	24,8	75,2	1	
Vinculación de niños, niñas y adolescentes				
Sí	39,0	61,0	1,93 (1,26 - 2,97)	0,002
No	24,8	75,2	1	
Despojo de tierras				
Sí	30,8	69,2	2,37 (1,69 - 3,34)	0,000
No	15,8	84,2	1	

Hasta el 2012, los psicólogos de Médicos Sin Fronteras en Colombia habían atendido a 4.455 pacientes, de los cuales 3.286 eran mujeres (74 %) y 1.169 hombres (26 %). En su mayoría, se trataba de mayores de 18 años (72 %), seguidos por el grupo de edad de 6 a 18 años (25,5 %) y, en tercer lugar, por los menores de 5 años (2,5 %).

Del análisis de los datos se desprende que gran parte de las personas que han acudido a la consulta clínica de esta organización no gubernamental ha vivido uno o más hechos relacionados con la violencia (67 %). Como consecuencia de ello y de otros factores de riesgo, se detectaron síntomas somáticos de origen psicológico

Cuadro 6. Características sociodemográficas de la población de estudio desplazada por la violencia asentada en Medellín, Bogotá y Buenaventura y su relación con los trastornos por el uso de drogas, 2016

Variables	Cualquier trastorno por uso de drogas		OR (IC _{95%})	p
	Sí (%)	No (%)		
Sexo				
Hombre	6,5	93,5	5,38 (2,35 - 12,34)	0,000
Mujer	1,3	98,7	1	
Grupo etario				
Adolescentes	2,9	97,1	0,72 (0,3 - 1,75)	0,466
Adultos	3,9	96,1	1	
Ocupación				
Trabaja	4,9	95,1	1	0,006
Estudia	1,8	98,2	0,36 (0,12 - 1,09)	
No trabaja ni busca trabajo	7,4	92,6	1,57 (0,50 - 4,87)	
Labores del hogar	1,2	98,8	0,23 (0,07 - 0,80)	
Otra (pensionado, jubilado, etc.)	6,7	93,3	1,42 (0,64 - 3,12)	
Estrato socioeconómico				
Sin estrato	5,7	94,3	1	0,456
Bajo	3,9	96,1	0,66 (0,15 - 2,86)	
Medio	0,0	100,0	NC	
No sabe	0,0	100,0	NC	
Régimen de seguridad social				
Contributivo	4,9	95,1	1	0,454
Subsidiado	3,3	96,7	0,65 (0,30 - 1,42)	
No asegurado	4,2	95,8	0,84 (0,25 - 2,80)	
Otro	11,1	88,9	2,42 (0,27 - 21,47)	
Nivel de escolaridad				
Sin estudios	1,6	98,4	1	0,112
Primaria	2,5	97,5	1,62 (0,20 - 13,03)	
Secundaria	4,4	95,6	2,87 (0,38 - 21,66)	
Técnico/tecnólogo	8,2	91,8	5,54 (0,63 - 48,83)	
Universitario	0,0	100,0	NC	
Estado civil				
Soltero	4,5	95,5	1	0,555
Casado	2,3	97,7	0,50 (0,11 - 2,15)	
Unión libre	3,0	97,0	0,65 (0,31 - 1,35)	
Separado/divorciado	4,8	95,2	1,07 (0,31 - 3,69)	
Viudo	0,0	100,0	NC	

NC: no se calculó

relacionados con la depresión y la ansiedad, así como cuadros psicossomáticos y alteraciones del comportamiento (15).

Aunque hay estudios más recientes sobre la salud mental en la población general colombiana, los resultados del presente estudio se compararon con los datos del 2003 por su mayor similitud en la metodología utilizada. Los resultados de este estudio comparados con los obtenidos en la población general del país son un poco más altos, como se ha constatado en otros estudios. Según el Estudio Nacional de Salud Mental, 2003 (10), en la población entre los 18 y los 65 años de edad se informó una prevalencia de vida de cualquier trastorno mental de 40,1 %; en los 12 meses anteriores, dicha prevalencia fue de 16,6 % y, en los 30 días previos, fue de 7,4 %, en tanto que las halladas en este estudio fueron mayores.

Las prevalencias informadas en los 12 meses anteriores al Estudio Nacional de Salud Mental del 2003 fueron las siguientes: depresión mayor, 5,6 %; trastorno bipolar, 0,8 %; cualquier trastorno afectivo, 6,9 %; fobia social, 2,5 %; trastorno de ansiedad generalizada, 0,7 %; trastorno de pánico, 0,6 %, y cualquier trastorno de ansiedad, 11,7 % (10). En el presente estudio, dichas prevalencias fueron mayores: depresión mayor, 7,12 %, trastorno bipolar, 1,27 %, cualquier trastorno afectivo, 8,67 %, fobia social, 4,19 %, trastorno de ansiedad generalizada, 1,36 %, trastorno de pánico, 1,36 % y cualquier trastorno de ansiedad, 20,8 %.

Al comparar los hallazgos de esta investigación con los de otros estudios en población víctima de desplazamiento forzado, los resultados para algunos trastornos son similares y para otros varían, lo cual puede deberse a la metodología y a los

Cuadro 7. Características del desplazamiento y de los hechos de victimización en población sujeta a desplazamiento forzado por la violencia asentada en Medellín, Bogotá y Buenaventura, y su relación con los trastornos por uso de drogas

Variables	Cualquier trastorno por uso de drogas		OR (IC _{95%})	p
	Sí (%)	No (%)		
Número de desplazamientos				
Uno	3,7	96,3	1,05 (0,46 - 2,43)	0,901
Dos o más	3,6	96,4	1	
Forma de desplazamiento				
Individual	7,6	92,4	1	0,109
Familiar	3,2	96,8	0,40 (0,19 - 0,88)	
Grupal	0,0	100,0	NC	
Masivo	5,0	95,0	0,64 (0,08 - 5,37)	
Tiempo transcurrido desde el desplazamiento (años)				
Menos de uno	6,8	93,2	2,00 (0,68 - 5,82)	0,198
Uno o más	3,5	96,5	1	
Actos terroristas				
Sí	3,3	96,7	0,75 (0,39 - 1,43)	0,376
No	4,3	95,7	1	
Amenazas				
Sí	4,8	95,2	4,02 (1,41 - 11,41)	0,005
No	1,2	98,8	1	
Delitos contra la libertad				
Sí	5,7	94,3	1,67 (0,68 - 4,08)	0,260
No	3,5	96,5	1	
Desaparición forzada				
Sí	5,3	94,7	1,56 (0,67 - 3,62)	0,297
No	3,5	96,5	1	
Homicidio				
Sí	6,0	94,0	2,21 (1,15 - 4,25)	0,015
No	2,8	97,2	1	
Masacres				
Sí	7,9	92,1	2,66 (1,26 - 5,61)	0,008
No	3,1	96,9	1	
Minas antipersona				
Sí	5,8	94,2	1,67 (0,58 - 4,85)	0,340
No	3,6	96,4	1	
Secuestro				
Sí	6,4	93,6	1,90 (0,72 - 5,01)	0,188
No	3,5	96,5	1	
Tortura				
Sí	3,5	96,5	0,93 (0,28 - 3,1)	0,912
No	3,7	96,3	1	
Vinculación de niños, niñas y adolescentes				
Sí	3,0	97,0	0,79 (0,24 - 2,61)	0,695
No	3,8	96,2	1	
Despojo de tierras				
Sí	4,1	95,9	1,45 (0,68 - 3,11)	0,333
No	2,8	97,2	1	

instrumentos empleados. En este sentido, en una revisión sistemática que incluyó 20 estudios con personas refugiadas en países del este de Europa (13), se observó que el 9 % de los participantes presentaba trastorno de estrés postraumático, comparado con 9,94 % en el presente estudio; 5 % presentaba trastorno depresivo mayor, comparado

con 16,37 % en el presente estudio, y 4 %, trastorno de ansiedad generalizada, comparado con 3,41 % en este estudio.

En otra revisión del 2009, se resumieron los hallazgos de 161 estudios en los que participaron personas expuestas a conflictos armados y desplazamiento en 40 países, y las prevalencias fueron de

30,6 % para el trastorno de estrés postraumático y de 30,8 % para el trastorno depresivo mayor (6). Con respecto a estos dos trastornos, las prevalencias encontradas en este estudio fueron menores (9,94 y 16,37 %, respectivamente).

Al revisar los estudios realizados en Colombia en este tipo de población, los hallazgos también varían, lo cual puede explicarse por la sensibilidad y la especificidad del tipo de instrumentos utilizados. Algunos estudios son comparables con este por la utilización de los criterios diagnósticos del DSM IV para los trastornos mentales, entre ellos, el de Sánchez-Padilla, *et al.* (16), en 1.745 adultos de Ibagué y zonas rurales de Tolima, en el cual se informó una prevalencia de 21,9 % para el trastorno depresivo mayor comparada con una de 16,37 % en este estudio; una prevalencia de 7,4 % para el trastorno de estrés postraumático comparada con 9,94 % en el presente estudio, y una de 32,9 % para otros trastornos de ansiedad, porcentaje muy similar al hallado en la presente investigación (32,3 %).

En otros estudios, como el de Alejo, *et al.* (4), realizado en Bucaramanga en una muestra aleatoria estratificada de 851 adultos, se utilizó el protocolo de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID) y se encontró una prevalencia de 21 % para el trastorno de estrés postraumático, menor a la hallada en nuestro estudio.

En el estudio de Echenique, *et al.* (17), en 142 adultos de Sincelejo, se utilizó la *Clinician Rating Scale for Assessing Current and Lifetime PTSD*, y se encontró una prevalencia de 45,2 % para este trastorno, porcentaje superior al hallado en nuestro estudio.

En otros estudios consultados se usaron escalas distintas que imposibilitaban la comparación con los resultados de este; sin embargo, se incluyeron en las referencias, pues permiten apreciar diferentes estimaciones de las prevalencias de los trastornos mentales en este tipo de población. En el estudio de Andrade, *et al.* (18), se estimaron las siguientes prevalencias mediante el inventario de síntomas SCL-90-R de Derogatis en una muestra de 100 adultos entre 20 y 83 años de edad en Armenia: ideación paranoide, 14 %; depresión, 13 %; ansiedad fóbica, 12 %, y psicoticismo, 7 %.

Por su parte, Richards, *et al.* (19), utilizaron escalas basadas en el informe de los propios afectados sobre síntomas de ansiedad, síntomas depresivos y trastorno de estrés postraumático en 106 adultos

de Medellín e informaron 88 % de prevalencia para los síntomas de trastorno de estrés postraumático, 59 % para los síntomas de ansiedad y 41 % para los depresivos.

Por su lado, Sinisterra, *et al.* (20), utilizaron la Escala Estructurada Breve para el diagnóstico de trastorno de estrés postraumático en una población de 110 adultos entre 19 y 75 años de edad en Bogotá, e informaron una prevalencia de 97,3 % de posible trastorno de estrés postraumático.

En cuanto a los trastornos por consumo de drogas, se encontraron dos estudios que hacen referencia al consumo de alcohol en población víctima del conflicto armado: uno de Hewit-Ramírez, *et al.* (21), quienes aplicaron el *Self Reporting Questionnaire* y hallaron una prevalencia de síntomas de alcoholismo de 34 %, y otro estudio de Torres, *et al.*, quienes reportaron 10,3 % (22). Todos estos porcentajes son superiores a los hallados en este estudio (2,44 %).

Con respecto a las prevalencias de consumo de drogas, según los hallazgos informados en el presente estudio que permiten su comparación con los de la población general colombiana (por haberse empleado la misma metodología e instrumento de medición), estas fueron menores para las drogas legales, como el alcohol y el cigarrillo, similares para sustancias como la marihuana, la cocaína y las drogas de síntesis, y mayores para el basuco y las sustancias inhaladas.

Según los datos del Estudio Nacional sobre el Consumo de Drogas del 2013 (23), el 42,1 % de las personas encuestadas declaró haber fumado tabaco alguna vez en la vida, y la tasa global de consumo en el momento de la encuesta o en el mes anterior fue de 12,9 %. Las prevalencias en la vida y del mes anterior halladas en este estudio en la población víctima de desplazamiento forzado, fueron menores (31,99 % y 10,92 %, respectivamente).

Por otro lado, en el estudio del 2013, el 87 % de las personas declaró haber consumido alcohol al menos una vez en su vida. El consumo durante el año anterior fue de 58,8 %, y el 35,8 % declaró haber tomado alguna bebida alcohólica en los 30 días previos a la encuesta. Los porcentajes en nuestro estudio fueron menores (prevalencia en la vida, 68,71 %; prevalencia en el año anterior, 46,49 % y prevalencia en los 30 días previos, 24,26 %). Al analizar los trastornos por consumo de alcohol en el estudio en la población general, se encontró

que 1,19 % presentaba dependencia y 11,1 %, abuso en el consumo de alcohol. En este trabajo la prevalencia de la dependencia y el abuso fueron menores (0,78 % y 1,66 %, respectivamente).

En cuanto al consumo de marihuana, en el estudio en la población general del 2013 se reportó una prevalencia de vida de 11,5 %; en el año anterior, de 3,3 % y en el mes previo, de 2,2 %. En la población desplazada de este estudio dichas prevalencias fueron muy similares (prevalencia en la vida, 11,21 %, prevalencia en el año anterior, 3,02 % y prevalencia en los 30 días previos, 2,05 %). En el estudio del 2013, el 57,6 % de los consumidores presentaba signos de abuso o dependencia en el año anterior. En el presente estudio, la cifra de trastornos por uso de esta sustancia (abuso y dependencia) fue de 1,5 %.

Las prevalencias de consumo de cocaína en la población víctima del desplazamiento forzado en este estudio también fueron muy similares a las encontradas en la población general colombiana, con excepción de la prevalencia de consumo del último año; 3,2 % de la población entre los 12 y 65 años de edad en Colombia manifestó haber probado o usado esta sustancia alguna vez en su vida. El consumo en el año anterior fue de 0,7 %, y en el mes previo, de 0,4 %. Lo hallado en este estudio en población desplazada da cuenta de una prevalencia de vida de 3,51 %, en el año anterior de 1,17 % y en los 30 días previos de 0,39 %. El porcentaje de personas que había abusado o tenía dependencia de esta sustancia en el estudio del 2013 fue de 0,42 %, en tanto que en el presente estudio fue mucho menor, de 0,29 %.

Los datos sobre consumo de basuco en el país en el estudio del 2013 informan que 1,2 % de la población lo había consumido alguna vez en su vida, 0,21 % lo había hecho durante el año anterior y 0,17 % en el mes anterior. En la población de este estudio, las cifras fueron mayores, con excepción de la prevalencia en el mes anterior, la cual fue menor (prevalencia de vida, 2,05 %; prevalencia en el año anterior, 0,49 % y prevalencia en el mes previo, 0,10 %). En la población general colombiana, el 0,17 % de los consumidores de basuco reunía los criterios de abuso o dependencia. En la población víctima de desplazamiento forzado de este estudio, la prevalencia de trastornos por uso de esta sustancia fue igual.

En cuanto a las sustancias inhaladas, según el estudio del 2013, 1,91 % de las personas encuestadas informó haber usado algún tipo de estas

sustancias alguna vez en su vida, y 0,26 % admitieron haberlo hecho en el año anterior. En la población víctima de desplazamiento forzado en este estudio, se encontraron prevalencias más altas (prevalencia de vida, 2,34 % y en el año anterior, 0,88 %).

Con respecto a las denominadas drogas de síntesis (éxtasis, ketamina, 2CB, LSD), agrupadas como otras sustancias en la presente investigación dados los bajos porcentajes, la prevalencia de vida fue de 1,46 %, cifra cercana a lo encontrado en la población general del estudio del 2013 (1,64 %).

Por último, con respecto al consumo de drogas, es importante mencionar lo hallado en nuestro estudio con respecto al uso de drogas inyectadas, dadas las implicaciones en salud pública de las malas prácticas de inyección y su asociación con el HIV y los virus de las hepatitis B y C (24). La prevalencia de vida hallada en la población víctima del desplazamiento forzado da cuenta del 0,68 % de personas que han incurrido en esta práctica y del 0,39 % que lo hicieron en el año anterior a la encuesta. Debe señalarse que no se tienen datos sobre el consumo de drogas inyectadas en la población general colombiana.

Con respecto a las asociaciones con el trastorno mental, en este estudio se encontró que el hecho de ser mujer representó un riesgo por encima del 60 % comparado con el de los hombres. Por otro lado, el hecho de ser adulto presentó una OR de 2,18, lo que implica que se duplicó la probabilidad de tener un trastorno mental con respecto a los adolescentes. En este sentido, los datos de varios estudios epidemiológicos coinciden en mostrar que las mujeres tienen mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y psicóticos, en tanto que en los hombres son más frecuentes los trastornos por abuso de sustancias y el trastorno antisocial de personalidad (25-27); además, se ha encontrado una mayor prevalencia de trastornos mentales en el grupo etario entre los 25 y los 34 años (26).

En cuanto a la ocupación, se encontró que el ser estudiante era un factor de protección frente a los trastornos mentales, comparado con estar vinculado a un trabajo, con una probabilidad menor de padecerlos de 40 %. En este sentido, varios autores han encontrado una asociación importante, inversa e independiente entre el nivel educativo y la probabilidad de presentar trastornos mentales (28,29). Por ejemplo, conforme se incrementa el nivel de escolaridad, disminuye la prevalencia

del trastorno depresivo mayor; se ha encontrado que entre los individuos sin educación formal la prevalencia del trastorno depresivo mayor es de 8,0 %, y disminuye a 2,1 % en aquellos con educación superior o de mayor nivel (30).

En cuanto a la asociación de las variables socio-demográficas, las relacionadas con el desplazamiento forzado, los hechos de victimización y su relación con los trastornos por consumo de drogas, se encontró que ser hombre representaba un riesgo 4,38 veces mayor para este trastorno que ser mujer, lo que coincide con los hallazgos de algunos autores que refieren que los trastornos por abuso de sustancias son más frecuentes en los hombres (26,31). Con respecto a la ocupación, en el presente estudio se encontró que dedicarse a las labores del hogar protegía contra este tipo de trastorno, disminuyendo la probabilidad de presentarlo en el 77 %, aspecto que estaría relacionado con la ausencia de remuneración. Frente a ello, autores como Wu, *et al.*, consideran que tener ingresos económicos es un factor de riesgo, lo cual se suma al hecho de que la ocupación en las labores del hogar se asocia con el sexo, toda vez que son las mujeres las que más lo desempeñan (32).

Por otro lado, al analizar las variables relacionadas con el desplazamiento forzado y su asociación con los trastornos mentales y el consumo de drogas, es importante anotar que los estudios epidemiológicos y sociales han demostrado reiteradamente que el estrés psicosocial asociado con condiciones adversas de vida guarda relación con una mayor morbilidad y mortalidad por trastornos mentales y otras causas (33). Se sabe también que el estrés psicológico tiene un rol importante en el desencadenamiento y la evolución de los trastornos mentales, particularmente los trastornos por estrés postraumático (34), los trastornos por ansiedad y depresión (35), las psicosis esquizofrénicas y otras (36), y que constituye, a la vez, un factor de riesgo y un componente significativo en los trastornos por abuso y dependencia de sustancias (37).

La población objeto del presente estudio estuvo sometida a muchos hechos de victimización, pero las variables que resultaron asociadas con el trastorno mental fueron el haber sido sometida a más de un desplazamiento forzado (OR=1,47) y el tiempo transcurrido desde el hecho, observándose que, a menor tiempo, mayor riesgo de trastorno mental. Esto puede explicarse no solo por la intensidad de la exposición al evento, lo cual concuerda con

lo señalado por varios autores en relación con el hecho de que el estrés ambiental y el psicológico cumplen un papel importante en el desencadenamiento y evolución de los trastornos mentales, sino también por la inmediatez del suceso (34,38).

En este mismo sentido, los hechos de victimización que presentaron mayor asociación con el trastorno mental fueron los delitos contra la libertad, las minas antipersona y las masacres, eventos traumáticos que también han sido relacionados por otros autores con la presencia de un trastorno mental (39).

En cuanto a las limitaciones del estudio, es importante anotar que, aunque el diagnóstico de trastorno mental se estableció utilizando la entrevista clínica estructurada CIDI (OMS), lo que en principio da mayor confiabilidad al estudio, el diagnóstico de consumo de drogas se hizo con base en el informe de los propios participantes y no incluyó el análisis toxicológico, lo que no permite reflejar de manera exacta la existencia del problema en este grupo poblacional.

También cabe mencionar que se trató de un estudio retrospectivo en un grupo de personas víctimas del desplazamiento forzado asentado en las tres ciudades que albergan el mayor número de personas en esta condición y, por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar a toda la población de víctimas en el país, pues la población estudiada presenta características y diferencias sociales y culturales significativas, no solo por su procedencia de diversas regiones, sino también por los contextos donde se asentaron, así como las diferencias étnicas, dado que estaba constituida básicamente por afrocolombianos.

En cuanto a los factores relacionados con el desplazamiento y los trastornos mentales, estos deben analizarse con cautela, pues no se hizo una regresión logística para valorar el efecto exacto de las variables independientes debido a que no constituía el objetivo principal del estudio.

Por último, es importante tener en cuenta que los resultados se compararon con los del Estudio de Salud Mental realizado en Colombia en el 2003 ante la imposibilidad de hacerlo con los del Estudio del 2015, pues en este se emplearon instrumentos y una metodología diferente (40).

Los resultados del estudio dan cuenta de prevalencias importantes de trastornos mentales en la población víctima del desplazamiento forzado en el

marco del conflicto armado colombiano, superiores a las de la población general, por lo que es importante recordar que el diseño de planes y la implementación de programas orientados a la recuperación del bienestar de este colectivo son esenciales (41), y más cuando el Plan Decenal de Salud Pública, 2012-2021 (42) incluye la salud mental y la convivencia como una dimensión prioritaria.

En este sentido, el gobierno colombiano ha propuesto el Programa de Atención Psicosocial y Salud Integral a Víctimas (PAPSIVI) (43) como parte de las medidas de asistencia y rehabilitación contempladas en la Ley 1448 de 2011, la cual busca el restablecimiento de las condiciones físicas y psicosociales de la población víctima del conflicto armado en Colombia con base en la propuesta de atención primaria en salud de la OMS.

Al revisar la iniciativa se encuentran, sin embargo, algunos vacíos que han sido advertidos por la organización Médicos Sin Fronteras (15), los cuales deben superarse si se quiere dar una atención integral y oportuna en salud mental a la población desplazada por la violencia en Colombia. Entre dichos vacíos se destaca el que los equipos interdisciplinarios contemplados en el PAPSIVI no deben definirse únicamente en función de las víctimas reconocidas, ya que ello puede ser una barrera para el acceso a los servicios de salud mental en los sitios donde el conflicto ha tenido un impacto generalizado y no todos los afectados han alcanzado el reconocimiento oficial como víctimas.

Asimismo, debe mencionarse la necesidad de clarificar la responsabilidad y la composición de los equipos interdisciplinarios, y organizar su trabajo de forma coordinada con las instituciones y el personal responsable de la atención a las víctimas en las estructuras de salud del primer nivel de atención, así como el haber dejado en manos de las instituciones prestadoras de servicios de salud y de las entidades promotoras de salud la decisión sobre el tipo de atención que se ofrece en cada nivel, pues la única forma de garantizar una atención de calidad a las víctimas del conflicto es delimitando las diferentes responsabilidades en el ámbito de la promoción, la prevención, el tratamiento y la rehabilitación, y facilitando el acceso oportuno y la continuidad a los servicios, sobre todo en las zonas rurales, de manera que la población no tenga que desplazarse a centros hospitalarios de segundo nivel en las capitales departamentales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

El estudio fue financiado por Colciencias, convocatoria 711/2015, contrato RC No. 841 de 2015.

Referencias

1. **Rodríguez J, De La Torre A, Miranda C.** La salud mental en situaciones de conflicto armado. *Biomédica*. 2002;22:337-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v22iSupp2.1183>
2. **World Health Organization.** Mental health of refugees. Genève: World Health Organization; 1996. Fecha de consulta: 15 de junio de 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/disasters/repo/8699.pdf>
3. **Bell V, Méndez F, Martínez C, Palma PP, Bosch M.** Characteristics of the Colombian armed conflict and the mental health of civilians living in active conflict zones. *Confl Health*. 2012;6:10. <https://doi.org/10.1186/1752-1505-6-10>
4. **Alejo E, Rueda G, Ortega M, Orozco C.** Estudio epidemiológico del trastorno por estrés postraumático en población desplazada por la violencia política en Colombia. *Univ Psychol*. 2007;6:623-35.
5. **Husain F, Mark A, López B, Becknell K, Blanton C, Araki D, et al.** Prevalence of war-related mental health conditions and association with displacement status in postwar Jaffna district, Sri Lanka. *JAMA*. 2011;306:522-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1052>
6. **Steel Z, Chey T, Silove D, Marnane C, Bryant A, van Ommeren M.** Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302:537-49. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1132>
7. **Campo A, Oviedo H, Herazo E.** Prevalencia de síntomas, posibles casos y trastornos mentales en víctimas del conflicto armado interno en situación de desplazamiento en Colombia: una revisión sistemática. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2014;43:177-85. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2014.07.003>
8. **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;6:1-6. <https://doi.org/10.1186/1752-1505-6-12>
9. **Londoño NH, Muñoz O, Correa JE, Patiño C, Jaramillo G, Raigoza J, et al.** Salud mental en víctimas de la violencia armada en Bojayá (Chocó, Colombia). *Rev Colomb Psiquiatr*. 2005;34:493-505.
10. **Ministerio de la Protección Social.** Estudio Nacional de Salud Mental Colombia, 2003. Fecha de consulta: 23 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/ESTUDIO%20NACIONAL%20DE%20SALUD%20MENTAL%20EN%20COLOMBIA.pdf>
11. **Imbusch P, Misse M, Carrión F.** Violence research in Latin America and the Caribbean: A literature review. *Int J Conflict Violence*. 2011;5:87-154. <https://doi.org/10.4119/UNIBI/ijcv.141>
12. **Unidad para la Atención y Reparación Integral a las Víctimas.** Índice de riesgo de victimización. 2012. Fecha de consulta: 8 mayo de 2017. Disponible en: <http://rni.unidadvictimas.gov.co/IRV>

13. **Fazel M, Wheeler J, Danesh J.** Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: A systematic review. *Lancet.* 2005;365:1309-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61027-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61027-6)
14. **Badri A, Crutzen R, van den Borne HW.** Exposures to war-related traumatic events and post-traumatic stress disorder symptoms among displaced Darfuri female university students: An exploratory study. *BMC Public Health.* 2012;12:603. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-603>
15. **Médicos sin Fronteras.** Las heridas menos visibles: salud mental, violencia y conflicto armado en el sur de Colombia. 2013. Fecha de consulta: 25 de mayo de 2016. Disponible en: https://www.msf.es/sites/default/files/legacy/adjuntos/Informe-Colombia_Junio-2013.pdf
16. **Sánchez-Padilla E, Casas G, Grais RF, Hustache S, Moro MR.** The Colombian conflict: A description of mental health program in the Department of Tolima. *Confl Health.* 2009;3:13. <https://doi.org/10.1186/1752-1505-3-13>
17. **Echenique C, Medina LM, Medina AR, Ramírez A.** Prevalencia del trastorno por estrés postraumático en población desplazada por violencia en Sincelejo. *Psicol Caribe.* 2008; 21:122-35.
18. **Andrade JA, Parra M, Torres LD.** Tendencias psicopatológicas en personas desplazadas y reasentadas en personas desplazadas en el departamento del Quindío entre 2005 y 2011. *Agora USB.* 2011;11:279-96. <https://doi.org/10.21500/16578031.395>
19. **Richards A, Ospina J, Barrera M, Escobar J, Ardila M, Metzler T.** Posttraumatic stress disorder, anxiety and depression symptoms, and psychosocial treatment needs in Colombians internally displaced by armed conflict: A mixed method evaluation. *Psychol Trauma.* 2011;3:384-93. <https://doi.org/10.1037/a0022257>
20. **Sinisterra M, Figueroa FS, Moreno VF, Robayo MF, Sanguino JF.** Prevalencia del trastorno de estrés postraumático en población en situación de desplazamiento en la localidad de Ciudad Bolívar, Bogotá, Colombia, 2007. *Psychologia.* 2010;4:83-97.
21. **Hewitt N, Juárez F, Parada AJ, Guerrero J, Romero Y, Salgado AM, et al.** Afectaciones psicológicas, estrategias de afrontamiento y niveles de resiliencia de adultos expuestos al conflicto armado en Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;25:125-40. <https://doi.org/10.15446/rcp.v25n1.49966>
22. **Torres Y, Bareno J, Sierra GM, Mejía R, Berbesi DY.** Indicadores de situación de riesgo de salud mental población desplazada Colombia. *Rev Observ Nac Salud Mental.* 2012;1:28-38.
23. **Ministerio de Justicia y del Derecho, Observatorio de Drogas en Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social.** Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia, 2013. Fecha de consulta: 3 de mayo 2017. Disponible en: http://www.descentralizadrogas.gov.co//pdfs/documentacion/estudios/Estudio_Consumo_SPA_Colombia_2013_UNODC.pdf
24. **De la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J.** The impact of drug-related deaths on mortality among young adults in Madrid. *Am J Public Health.* 1995;85:102-5.
25. **Canino GJ, Bird HR, Shroud PE, Rubio M, Bravo M, Martínez R.** Prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:727-35. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800200053008>
26. **Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S.** Lifetime and 12 - month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:8-19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
27. **Patel V, Araya R, de Lima M, Ludermir A, Todd C.** Women poverty and common mental disorders in four restructuring societies. *Soc Sci Med.* 1999;49:1461-71. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00208-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00208-7)
28. **Posada JA, Trevisi C.** Prevalencia, severidad y necesidades no satisfechas del tratamiento de los trastornos de ansiedad, relacionados con sustancias, del estado del ánimo y del control de los impulsos en adultos según el Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. *Med Unab.* 2004;7:65-72.
29. **Noorbala AA, Bagheri Yazdi SA, Yasamy MT, Mohammad K.** Mental Health Survey of the adult population in Iran. *Br J Psychiatry.* 2004;184:70-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.1.70>
30. **Belló M, Puentes-Rosas E, Medina ME, Lozano R.** Prevalence and diagnosis of depression in México. *Salud Pública Mex.* 2005;47:S4-11.
31. **Bello LM, Rodríguez N, Trujillo S, Serrano J.** Consumo de alcohol en Canarias: tendencia y factores sociodemográficos asociados más importantes (1997-2009). *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2014;20:57-6. <https://doi.org/10.7400/RENC.2014.01.2.5012>
32. **Wu L, Schlenger WE, Galvin DM.** The relationship between employment and substance use among students aged 12 to 17. *J Adolescent Health.* 2003;32:5-15. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(02\)00447-0](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(02)00447-0)
33. **McFarlane AC.** Traumatic stress in the 21st century. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34:896-902. <https://doi.org/10.1080/000486700264>
34. **Paykel ES.** Stress and affective disorders in humans. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001;6:4-11.
35. **Mumford DB, Minhas FA, Akhtar I, Akhter S, Mubbashar MH.** Stress and psychiatric disorder in urban Rawalpindi. Community survey. *Br J Psychiatry.* 2000;177:557-62. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.557>
36. **Yui K, Goto K, Ikemoto S, Ishiguro T.** Stress induced spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis: The relation between stressful experiences and sensitivity to stress. *Drug Alcohol Depend.* 2000;58:67-75. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00060-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00060-5)
37. **Gómez MB, Primm AB, Tzolova-Iontchev I, Perry W, Vu HT, Crum RM.** A description of precipitants of drug use among dually diagnosed patients with chronic mental illness. *Community Ment Health J.* 2000;36:351-62.
38. **Agid O, Kohn Y, Lerer B.** Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:135-41. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(00\)89046-0](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(00)89046-0)
39. **McDonald L.** Psychosocial rehabilitation of civilians in conflict-affected settings. En: Erin Martz, editor. *Trauma rehabilitation after war and conflict, community and individual perspectives.* USA: Springer; 2010. p. 215-45.
40. **Ministerio de la Protección Social.** Estudio Nacional de Salud Mental Colombia, 2015. Fecha de consulta: 12

- de mayo de 2017. Disponible en: https://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/nacionales/CO031102015-salud_mental_tomol.pdf
41. **Kohn R, Levav I, Caldas JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ.** Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;18:229-40. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000900002>
42. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Plan decenal de salud pública 2012-2021. Bogotá, D. C., 2013. Fecha de consulta: 28 de abril de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>
43. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Programa de atención psicosocial y salud integral a víctimas, (PAPSIVI). Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Fecha de consulta: 3 de mayo de 2017. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/VictimasPAPSIVI.aspx>

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en una muestra de gliomas de población colombiana

Orlando Ricaurte¹, Karina Neita², Danyela Valero², Jenny Ortega-Rojas², Carlos E. Arboleda-Bustos², Camilo Zubieta³, José Penagos³, Gonzalo Arboleda^{1,2}

¹ Grupo de Patología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Neurociencias y Muerte Celular, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Neurocirugía, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Los gliomas son los tumores primarios más comunes del sistema nervioso central y se clasifican de I a IV según su grado de malignidad. En recientes investigaciones se ha encontrado que su aparición está relacionada con mutaciones en el exón 4 de los genes que codifican las deshidrogenasas de isocitrato 1 y 2 (*IDH1*: codón 132; *IDH2*: codón 172).

Objetivo. Determinar la frecuencia de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en una muestra de gliomas de pacientes colombianos.

Materiales y métodos. La extracción de ADN se hizo a partir de tejido tumoral. El exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2* se amplificó mediante PCR utilizando iniciadores específicos y, posteriormente, se secuenciaron. Para la determinación de las mutaciones, se emplearon los programas 4Peaks y MAFFT.

Resultados. Se determinó la presencia de mutaciones en el gen *IDH1* en el 34 % de las muestras, con predominio de la mutación no sinónima R132H. En el 7,5 % de los casos se detectaron mutaciones en el gen *IDH2*, principalmente las mutaciones no sinónimas R172K y R172W.

Conclusiones. La frecuencia de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en la muestra fue similar a la reportada en otros estudios. El análisis de estas mutaciones puede ser importante como factor pronóstico y para su uso como potenciales blancos terapéuticos en gliomas.

Palabras clave: sistema nervioso central; glioma; ADN de neoplasias; Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3708>

Study of mutations in *IDH1* and *IDH2* genes in a sample of gliomas from Colombian population

Introduction: Gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system and, according to their malignancy, they are graded from I to IV. Recent studies have found that there is an association between gliomas and mutations in exon 4 of genes that codify for isocitrate dehydrogenases 1 and 2 (*IDH1*: codon 132; *IDH2*: codon 172).

Objective: To establish the frequency of mutations in *IDH1* and *IDH2* in a sample of gliomas from Colombian population.

Materials and methods: DNA was extracted from tumor tissue. The exon 4 of *IDH1* and *IDH2* was amplified by PCR using specific primers and subsequently sequenced. Mutations were determined using the 4Peaks MAFFT programs.

Results: We found mutations in the *IDH1* gene in 34% of the glioma samples, with a predominance of the nonsynonymous mutation R132H. Mutations in the *IDH2* gene were found in 7.5% of cases, with a predominance of the nonsynonymous R172K and R172W mutations.

Conclusions: The frequency of mutations in the *IDH1* and *IDH2* genes in the sample was similar to that reported in other studies. The analysis of these mutations may be important to establish prognostic factors and for the development of future therapeutic targets in gliomas.

Key words: Central nervous system; glioma; DNA, neoplasm; Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3708>

Contribución de los autores:

Orlando Ricaurte: análisis de los datos y redacción del manuscrito

Karina Neita y Danyela Valero: análisis de las mutaciones

Jenny Ortega-Rojas y Carlos E. Arboleda-Bustos: análisis de las mutaciones y redacción del manuscrito

Camilo Zubieta y José Penagos: recolección de las muestras de los tumores

Gonzalo Arboleda: coordinación del proyecto y redacción del manuscrito

Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central. La Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica de I a IV según su agresividad. Sin embargo, su comportamiento biológico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento varían, incluso, dentro de una misma categoría histológica (1).

Los recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de los gliomas han contribuido a precisar mejor su diagnóstico y su pronóstico, a predecir la respuesta al tratamiento y a desarrollar nuevas estrategias específicas de tratamiento (2-4). En el glioblastoma múltiple, por ejemplo, el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la supervivencia, varían según si se trata de tumores primarios (*de novo*) o secundarios (progresión a partir de un glioma de menor grado), diferencias que se han correlacionado con la frecuencia de las diferentes alteraciones moleculares que estén presentes. Por ejemplo, las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 se observan principalmente en glioblastomas múltiples secundarios, en tanto que la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico predomina en los primarios (5). También, se han empleado otros marcadores para mejorar la clasificación histológica y la graduación de los gliomas, pero su utilidad es limitada (5).

Recientemente, se han identificado mutaciones que determinan la pérdida de función de la enzima deshidrogenasa de isocitrato (IDH), una enzima involucrada en el proceso de metabolismo celular y en la respuesta al estrés oxidativo. Estas mutaciones ocurren tanto en la IDH de tipo 1 (IDH1) (citoplásmica y del peroxisoma) como en la IDH de tipo 2 (IDH2) (mitocondrial), y se han descrito principalmente en gliomas de bajo grado (50 a 80 % de los casos) y en glioblastomas múltiples secundarios (75 %), lo cual sugiere su importancia como marcadores en este tipo de tumores (6). En general, las mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* se han asociado con un mejor pronóstico, una mayor supervivencia global libre de progresión y una mejor respuesta a la quimioterapia (7-9).

Las IDH son homodímeros que catalizan la descarboxilación oxidativa del isocitrato (IC) a α -cetoglutarato (α -CG) y a dióxido de carbono con la reducción de la deshidrogenasa de alcohol (NADP⁺) a fosfato de dinucleótido nicotinamida adenina (NADPH), el cual se utiliza para la generación de glutatión reducido, el principal antioxidante celular que favorece la supervivencia celular y la antiapoptosis. Las mutaciones del *IDH1* (395G→A: residuo Arg 132) y el *IDH2* (515G→A: residuos Arg 172) inhiben su función, dando lugar a la generación de 2 hidroxiglutarato (2-HG), considerado un oncometabolito, y causando una disminución en los niveles de α -CG y un incremento en los niveles de radicales libres.

Además de estabilizar al factor inductor de hipoxia-1a (HIF-1a), el 2-HG actúa como inhibidor competitivo de α -CG, interfiriendo con su unión a demetilinasas de histonas y, por ende, cambia el perfil de metilación a un fenotipo metilador de islas CpG (G-CIMP), lo cual favorece la inhibición de genes supresores tumorales. Asimismo, altera otra serie de vías, incluido el incremento del número de células madre, el compromiso en la diferenciación celular y la promoción de la transformación, las cuales favorecen el proceso de formación de tumores (10,11). En general, los mecanismos por los cuales el 2-HG promueve la formación de tumores son variados y contradictorios, y es mucho lo que todavía se desconoce de ellos (11).

Con la incorporación de esta información molecular, la última revisión de la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (2016) incluyó gliomas u oligodendrogliomas difusos con base en parámetros moleculares, entre los cuales la presencia o la ausencia de mutaciones en la IDH aparecen como un factor importante de ayuda en el diagnóstico (12).

El objetivo del presente trabajo fue definir la frecuencia de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en una serie de casos de glioma en Colombia y comparar los resultados con los obtenidos en otros estudios.

Materiales y métodos

Pacientes y controles

Se analizaron 26 muestras de ADN obtenido de tejido tumoral de pacientes con diagnóstico de glioma (cuadro 1). Las muestras se obtuvieron del Grupo de Neurooncología del Instituto Nacional de Cancerología y se almacenaron en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia:

Gonzalo Arboleda, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 316 5000, extensión 11617
gharboledab@unal.edu.co

Recibido: 30/11/16; aceptado: 24/08/17

Se analizaron, además, 100 muestras de ADN de individuos sanos sin historia familiar de gliomas, obtenidas del banco de ADN del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, con el objetivo de determinar la frecuencia poblacional de las mutaciones de interés.

Extracción y amplificación de ADN

Para la extracción de ADN a partir de las muestras, se utilizó el estuche GeneJET Genomic DNA Purification Kit™ (Thermo Scientific, USA), siguiendo las especificaciones del fabricante. En la amplificación mediante PCR del exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2*, se emplearon los iniciadores (5'AAT GAGCTCTATATGCCATCACTG 3') sentido y (5' TTCATACCTTGCTTAATGGGTGT 3') antisentido; (5' AATTTTAGGACCCCCGCTCTG 3) sentido y (5' TGTGGCCTTGACTGCAGAG3') antisentido, respectivamente, bajo las siguientes condiciones: 95 °C durante 4 minutos, 30 ciclos a 95 °C durante 30 segundos, a 59 °C durante 30 segundos y a 72 °C durante 25 segundos, y un ciclo final a 72 °C durante 5 minutos.

Los fragmentos amplificados se comprobaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,5 % de tampón salino (SB 1X), usando como revelador la SYBR Safe DNA Gel Stain™ (Thermo Fisher Scientific, USA). Los fragmentos obtenidos se purificaron con etanol y, posteriormente, se corrieron mediante electroforesis en un gel de agarosa al 1,5 % para evaluar su calidad.

Secuenciación de ADN

Los fragmentos de PCR purificados se secuenciaron con los mismos iniciadores sentido y antisentido usados para la amplificación. Las reacciones de secuencia se hicieron en un volumen total de 5 µl (4,5 µl del fragmento amplificado y 0,5 µl del iniciador) empleando el estuche de secuenciación BigDye Terminator™, 3.1 v. (Applied Biosystems, USA) y se corrieron en el secuenciador automático ABI PRISM 3500™ (Applied Biosystems, USA) del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia.

Análisis de las secuencias

Las secuencias de nucleótidos obtenidas de las 26 muestras de tejido tumoral y de las 100 muestras de la población general, se visualizaron con el programa 4Peaks (<http://nucleobytes.com/index.php/4peaks>) y se alinearon empleando el programa MAFFT (<http://mafft.cbrc.jp/alignment/software/>). Las secuencias reportadas en el GenBank del

exón 4 de cada gen, se emplearon como referencia (números de acceso: Exón 4 *IDH1*: NM005896; Exón 4 *IDH2*: NM002168.2).

Consideraciones éticas

El presente proyecto fue evaluado y avalado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados

Se estudiaron muestras de 26 pacientes con diferentes tipos de gliomas, 17 hombres y 9 mujeres, con un rango de edad entre los 10 y los 58 años (cuadro 1). El análisis de las secuencias del exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2* reveló mutaciones en 11 casos (42,3 %): 9 en *IDH1* y 2 en *IDH2* (cuadro 2), comparadas con las secuencias de referencia de *IDH1* (figura 1A) e *IDH2* (figura 2A).

En el codón 132 (CGT) del gen *IDH1*, se presentaron siete casos con mutación no sinónima heterocigota (G/A) en la segunda posición del

Cuadro 1. Distribución de los gliomas según su tipo y grado histológico y presencia de mutaciones en el exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2*

Tipo de glioma y grado histológico	n	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>
Astrocitoma pilocítico (I)	1	-	-
Astrocitoma subependimario de células gigantes (II)	1	-	-
Ganglioglioma (II)	1	1	-
Astrocitoma difuso (II)	1	-	-
Astrocitoma anaplásico (III)	3	2	-
Glioblastoma multiforme (IV)	9	3	-
Oligodendroglioma (II)	1	-	1
Oligodendroglioma anaplásico (III)	1	-	-
Oligoastrocitoma (II)	1	1	-
Oligoastrocitoma anaplásico (III)	5	2	1
Ependimoma (II)	1	-	-
Ependimoma anaplásico (III)	1	-	-

Cuadro 2. Distribución de la frecuencia y el tipo de mutaciones en *IDH1* e *IDH2* según el grado histológico

	<i>IDH1</i> (9 casos)	
	Alto grado (%)	Bajo grado (%)
R132H	5 (55,6)	2 (22,2)
R132G	1 (11,1)	0
R132S	1 (11,1)	0
	<i>IDH2</i> (2 casos)	
	Alto grado (%)	Bajo grado (%)
R172K	1 (50)	0
R172W	0	1 (50)

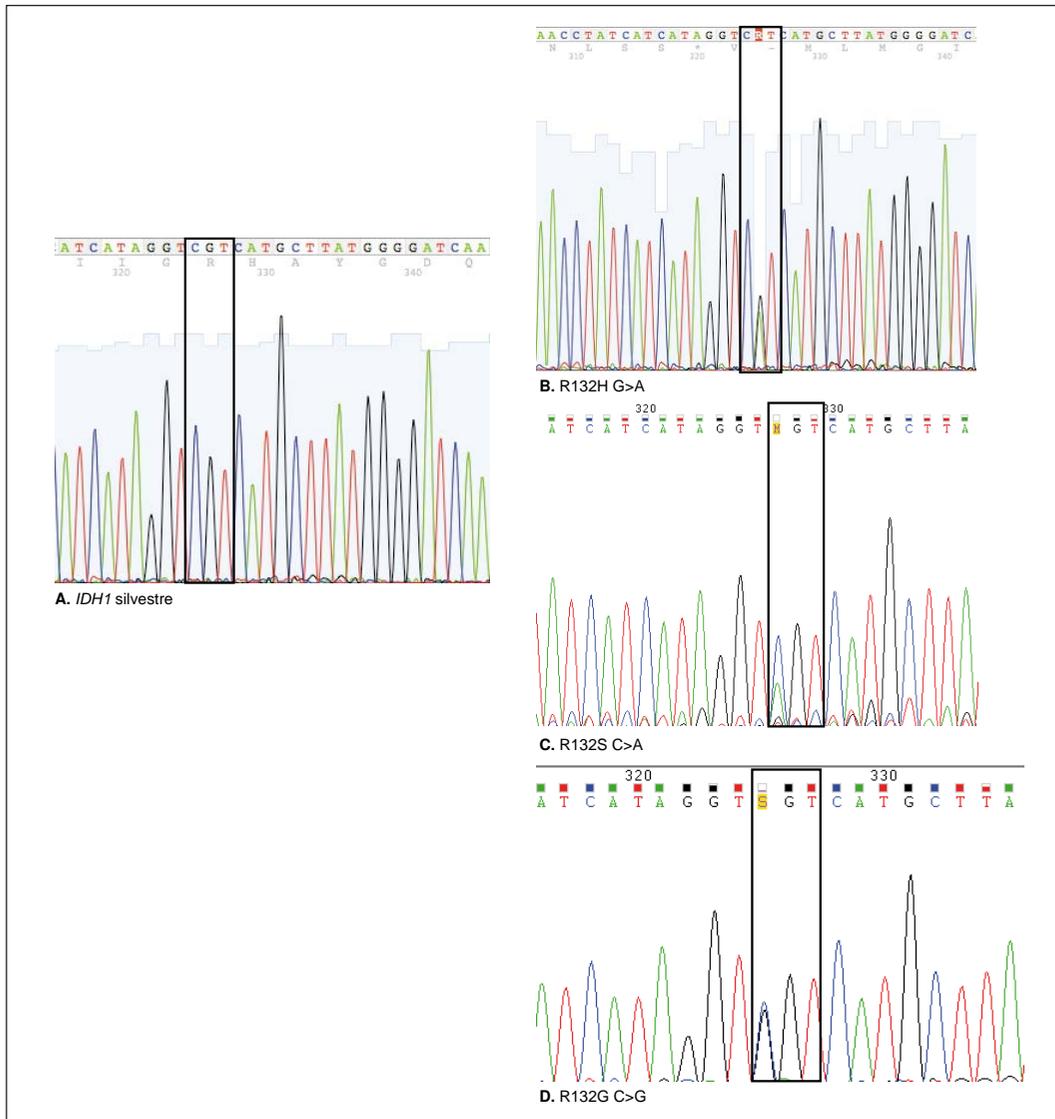


Figura 1. Electroferogramas de secuenciación del exón 4 del gen *IDH* en gliomas. **A.** Se muestra la secuencia de referencia en la que el codón 132 (CGT) codifica para el aminoácido arginina (R). **B.** En este codón se determinaron nueve mutaciones: siete casos con mutación no sinónima heterocigota (G/A) en la segunda posición del codón, en la que se cambia la arginina (R) por histidina (H) (R132H); y **C.** dos mutaciones en la primera posición del codón 132: una no sinónima heterocigota (C/A) que genera un cambio de arginina (R) por serina (S) (R132S), y **D.** una no sinónima heterocigota (C/G) en la primera posición del codón 132, que produce el cambio de arginina (R) por glicina (G) (R132G).

codón, la cual cambia arginina (R) por histidina (H) (R132H) (figura 1B). Dicha mutación se detectó en cinco tumores de alto grado (tres glioblastomas múltiples, un astrocitoma anaplásico de grado III y un oligoastrocitoma de grado III) y en dos tumores de bajo grado (un oligoastrocitoma de grado II y un ganglioglioma de grado II). Además, se detectaron dos mutaciones en la primera posición del codón 132: una no sinónima heterocigota (C/G) en la primera posición del codón 132, la cual produce el cambio de arginina (R) por glicina (G) (R132G), en

un astrocitoma anaplásico (grado III) (figura 1C), y una no sinónima heterocigota (C/A) que genera un cambio de arginina (R) por serina (S) (R132S) en un oligoastrocitoma anaplásico (grado III) (figura 1D).

Por otro lado, en el análisis de secuencias del exón 4 del gen *IDH2*, se identificó un paciente con oligoastrocitoma anaplásico (grado III) con una mutación no sinónima heterocigota (G/A) en la segunda posición del codón 172 (AGG), la cual produce el cambio de arginina (R) por lisina (K) (R172K) (figura 2B), y una mutación no sinónima

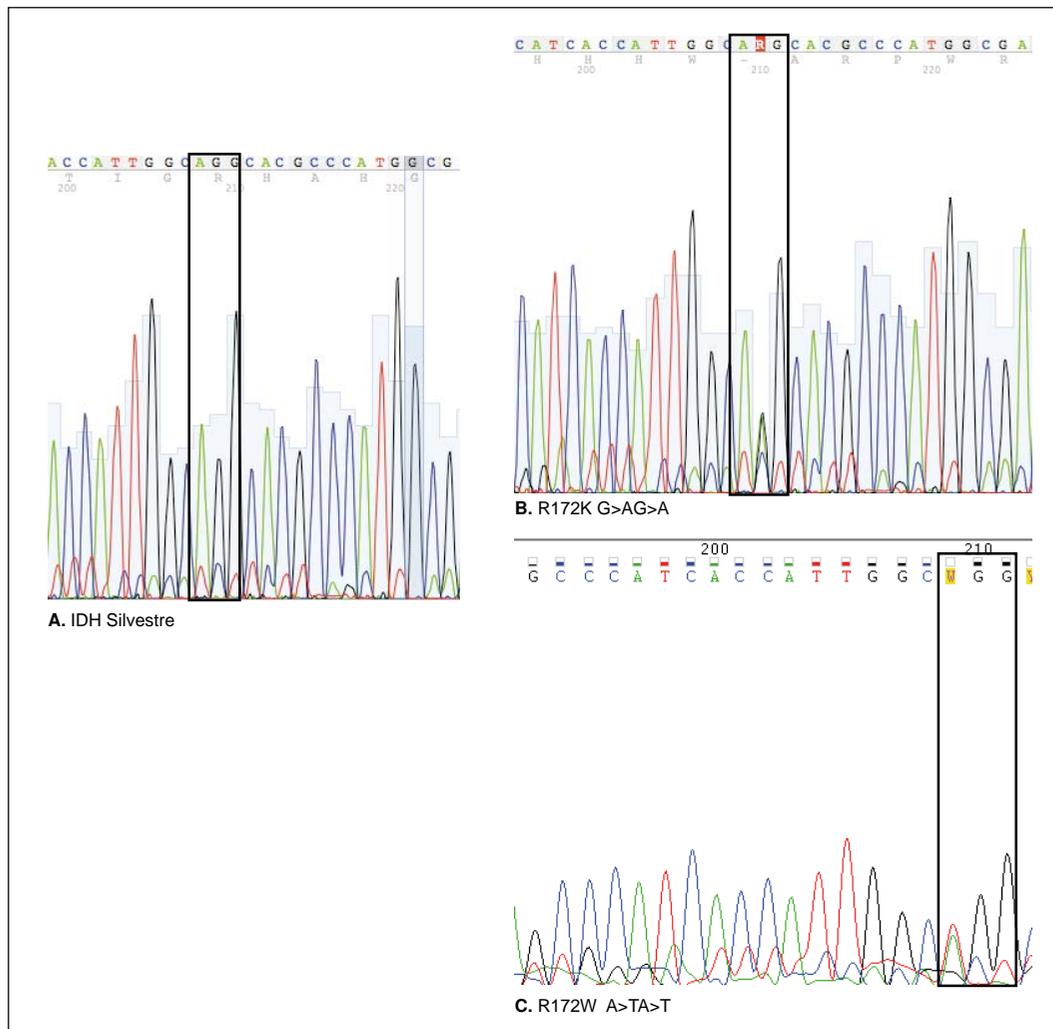


Figura 2. Electroferogramas de secuenciación del exón 4 del gen *IDH2* en gliomas. **A.** Se muestra la secuencia de referencia en la que aparece el codón 172 (AGG) que codifica para una arginina (R), en la cual se determinaron dos mutaciones: **B.** una no sinónima heterocigota (G/A) en la segunda posición, la cual produce el cambio de arginina (R) por lisina (K) (R172K) y, **C.** una mutación no sinónima heterocigota (A/T) en la primera posición del codón 172, la cual produce un cambio de arginina (R) por triptófano (W) (R172W).

heterocigota (A/T) en la primera posición del codón 172, la cual produce un cambio de arginina (R) por triptófano (W) (R172W) en un oligodendroglioma de grado I (figura 2C).

En ninguna de las 100 muestras de controles secuenciadas (80 mujeres y 20 hombres, con un rango de edad entre 38 y 89 años), se detectaron mutaciones en el exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2*.

Discusión

En el presente estudio se determinó la presencia de mutaciones no sinónimas en el exón 4 del gen *IDH1* (codón 132) y del gen *IDH2* (codón 172). Estas mutaciones se detectaron en 11 de los 26

casos con algún tipo de glioma (42,3 %; *IDH1*: 34,6 % e *IDH2*: 7,7 %), y no así en los 100 individuos de la población general, lo cual sugiere que su frecuencia es muy baja en individuos sin gliomas y sin antecedentes familiares de este tipo de cáncer. Debe tenerse en cuenta que en el presente estudio se utilizó la clasificación del 2007, la cual difiere de la reciente clasificación del 2016 que, además de la histología y de la inmunohistoquímica (GFPA, S100, Oligo, Ki- 67, NF, sinaptofisina, etc.), incorpora pruebas moleculares (codeleción 1p19q, p53, ATRX, estado de metilación de MGMT) y la evaluación de las mutaciones de IDH, con lo cual es posible detectar tumores con IDH silvestre o mutada. De esta manera, se facilita su pronóstico y

su posible empleo predictivo en un futuro. Cuando no se evalúa la presencia de mutaciones en *IDH1* e *IDH2*, se recomienda usar el término NOS (*Non Otherwise Specified*).

De las 11 mutaciones encontradas, ocho se presentaron en tumores de alto grado con diferenciación astrocitaria (astrocitoma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico y glioblastoma múltiple) y tres en tumores de bajo grado (ganglioglioma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma). Con respecto a los oligoastrocitomas, es importante señalar que esta categoría fue suprimida en la clasificación de la OMS del 2016, pues el uso de las pruebas moleculares ha permitido diferenciar astrocitomas de oligodendrogliomas en casos que presentan aspecto histológico mixto, y solo dejan una mínima proporción de casos con características de diferenciación dual.

Teniendo en cuenta los resultados de este y otros estudios, se ha sugerido que las mutaciones en *IDH1* e *IDH2* se presentan desde fases tempranas del proceso carcinogénico, y podrían contribuir a la progresión tumoral, por lo cual se consideran como marcadores de glioblastoma múltiple secundario (6,10,13,14). Estos resultados también destacan la importancia de estas mutaciones en los gliomas en Colombia. No obstante, se requieren estudios a mayor escala y un tamaño mayor de la muestra, para determinar con precisión la real contribución de estos cambios genéticos en la carcinogénesis de los gliomas.

En estudios previos en otras poblaciones, se ha reportado una frecuencia de mutaciones en el *IDH1* de 71 % en los gliomas de grado II, de 64 % en gliomas de grado III, de 76 % en glioblastomas múltiples secundarios y solo de 6 % en gliomas primarios. La frecuencia de mutaciones en el *IDH2* es de 2,4 % en promedio en gliomas de grado II, de 4 % en gliomas de grado III, y no se ha informado en glioblastomas múltiples (13).

Hay pocos estudios en población latinoamericana. En Brasil se demostró una frecuencia global de 11,8 % (19 de 161 casos) en glioblastomas múltiples: 66,7 % en los secundarios y 9,7 % en los primarios, la cual se asoció con una mayor supervivencia (15). Recientemente, en un estudio en población colombiana con gliomas de bajo grado (astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas), se reportó una frecuencia de 57,1 % de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* (16). En el presente estudio, la mutación más frecuentemente observada en el gen *IDH1* fue la R132H, que ha sido reportada con

frecuencia hasta en el 90 % en otras series de casos (13,14,17), en tanto que en el gen *IDH2* se encontraron las mutaciones R172K y R172W, informadas previamente (13,17).

De las 11 mutaciones encontradas, ocho se presentaron en tumores de alto grado con diferenciación astrocitaria y de oligodendroglioma (astrocitomas y oligoastrocitomas de grado III y glioblastoma múltiple de grado IV), y tres de ellas en tumores de bajo grado con esta misma diferenciación (oligodendroglioma, oligoastrocitoma y un ganglioglioma). No se detectaron mutaciones en un astrocitoma pilocítico (grado I), un astrocitoma subependimario de células gigantes y dos ependimomas (grados II y III).

Debido a que el estudio de Cardona, *et al.*, se circunscribió a gliomas de bajo grado en los que se encontró una frecuencia de dichas mutaciones más alta de la reportada aquí (16), nuestros hallazgos refuerzan la importancia del estudio de mutaciones en *IDH1* e *IDH2* en casos de glioblastoma múltiple. Precisamente, en este estudio la presencia de mutaciones en gliomas de alto grado sugiere su progresión a partir de gliomas de bajo grado, lo cual se correlaciona también con la edad de los pacientes analizados.

Además de los gliomas, se han identificado mutaciones en el exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2* en otros tumores, como los cartilagosos (54 % en condrosarcomas esporádicos centrales, 71 % en condrosarcomas parostales y 57 % en condrosarcomas no diferenciados, en leucemia mieloide aguda (15 a 30 %) (9,13), en colangiocarcinomas intrahepáticos (10-23 %) y en adenocarcinomas prostáticos (2 %) (9). Estas mutaciones se asocian a alteraciones metabólicas y epigenéticas de peor pronóstico en estos tumores (18).

Sin embargo, el valor predictivo de las mutaciones en los genes *IDH* no es claro aún, lo cual es particularmente importante cuando se ha empezado a evaluar el uso de inhibidores para revertir su efecto transformador, promover la diferenciación celular (9) y aumentar la sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia (10).

Debido a que las mutaciones del *IDH1* en el laboratorio de patología se exploran mediante el estudio de la expresión de la proteína mutada mediante inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo (mIDH1^{R132H}) en cortes de tejido incluidos en parafina (19), y teniendo en cuenta que su valor es limitado, ya que no identifica la expresión de productos de otras mutaciones de *IDH 1* e

IDH2, se requieren análisis más precisos que identifiquen mutaciones alternativas y relevantes mediante el análisis del ADN (20). Esto es importante porque, además de su valor como factor pronóstico, se están empezando a evaluar inhibidores de las IDH mutadas y silvestres como alternativas terapéuticas que reversan sus efectos transformadores, promueven la diferenciación celular (9) y aumentan su sensibilidad a la quimioterapia y la radioterapia (10).

En conclusión, en el presente trabajo se reporta una frecuencia de mutaciones en *IDH1* e *IDH2* de 42,3 % en una serie de 26 gliomas de pacientes colombianos, frecuencia similar a la encontrada en estudios previos. Teniendo en cuenta la ausencia de estas mutaciones en la población general analizada, su estudio puede ser importante para determinar su valor como factor pronóstico y como potenciales blancos terapéuticos en gliomas.

Agradecimientos

A la División de Investigación de la sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

Financiación

Estudio financiado por la División de Investigación de la sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia.

Referencias

1. **Chater CC, Aristizábal G, Aristizábal J, Roa CL, Alvarado H.** Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. *Acta Neurol Colomb.* 2011;27:106-13.
2. **Weiler M, Wick W.** Molecular predictors of outcome in low-grade glioma. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:767-73. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835a0217>
3. **Ortega-Aznar A, Jiménez-León P, Martínez H, Romero-Vidal F.** Aspectos clinicopatológicos y moleculares de valor diagnóstico y pronóstico en gliomas. *Rev Neurol.* 2013;56:161-70.
4. **Thomas L, Di Stefano AL, Ducray F.** Predictive biomarkers in adult gliomas: The present and the future. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:689-94. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000002>
5. **Rousseau A, Mokhtari K, Duyckaerts C.** The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed? *Curr Opin Neurol.* 2008;21:720-7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328312c3a7>
6. **Ohgaki H, Kleihues P.** The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>
7. **Prensner JR, Chinnaiyan AM.** Metabolism unhinged: *IDH* mutations in cancer. *Nat Med.* 2011;17:291-3. <https://doi.org/10.1038/nm0311-291>
8. **Borodovsky A, Seltzer MJ, Riggins GJ.** Altered cancer cell metabolism in gliomas with mutant *IDH1* or *IDH2*. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:83-9. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834d816a>
9. **Cairns RA, Mak TW.** Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: Mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov.* 2013;3:730-41. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0083>
10. **Labussiere M, Sanson M, Idbaih A, Delattre JY.** *IDH1* gene mutations: A new paradigm in glioma prognosis and therapy? *Oncologist.* 2010;5:196-9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0218>
11. **Gagne L, Boulay K, Topisirovic I, Huot M-E, Mallette F.** Oncogenic activities of *IDH1/2* mutations; from epigenetics to cellular signaling. *Trends Cell Biol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.06.002>
12. **Louis DN, Perry A, Guido R, von Deimling A, FigarellaBranger D, Cavenee WK, et al.** The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
13. **Yan H, Parsons DW, Jin G, Mclendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al.** *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360:765-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
14. **Kloosterhof NK, Bralten LB, Dubbink HJ, French PJ, van Den Bent MJ.** Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: A fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol.* 2011;12:83-91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70053-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70053-X)
15. **Uno M, Oba-Shinjo SM, Silva R, Miura F, Clara CA, Almeida JR, et al.** *IDH1* mutations in a Brazilian series of glioblastoma. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66:163-5. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000100028>
16. **Cardona AF, Rojas L, Wills B, Behaine J, Jiménez E, Hakim F, et al.** Genotyping low-grade gliomas among Hispanics. *Neuro-Oncology Practice.* 2016;3:164-172. <https://doi.org/10.1093/nop/npv061>
17. **Schaap FG, French PJ, Bovee JV.** Mutations in the isocitrate dehydrogenase genes *IDH1* and *IDH2* in tumors. *Adv Anat Pathol.* 2013;20:32-8. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e31827b654d>
18. **Dang L, Jin S, Su SM.** *IDH* mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *Trends Mol Med.* 2010;16:387-97. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.002>
19. **Mellai M, Piazza A, Caldera V, Monzeglio O, Cassoni P, Valente G, et al.** *IDH1* and *IDH2* mutations, immunohistochemistry and associations in a series of brain tumors. *J Neurooncol.* 2011;105:345-57. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0596-3>
20. **Preusser M, Bent M.** Clinical Neuropathology Practice News 2-2013: Immunohistochemistry pins IDH in glioma – molecular testing procedures under scrutiny. *Clin Neuropathol.* 2013;32:82-3. <https://doi.org/10.5414/NP300622>

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto metabólico e inflamatorio de una comida rica en grasas saturadas y su relación con la obesidad abdominal

Alicia Norma Alayón^{1,2}, Ana Patricia Rivadeneira², Carlos Herrera², Heidy Guzmán²,
Dioneris Arellano², Isabella Echeverri³

¹ Grupo de Nutrición, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

² Grupo de Investigaciones Biomédicas, Universidad de San Buenaventura, Cartagena, Colombia

³ Grupo de Investigación Biomédica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia

Introducción. La etapa posprandial se asocia con el incremento de marcadores relacionados con el riesgo cardiovascular, cuya intensidad depende del estado metabólico.

Objetivo. Determinar el impacto de la ingestión de una comida rica en grasas saturadas sobre el perfil metabólico e inflamatorio y su relación con la obesidad abdominal.

Materiales y métodos. Se hizo un ensayo clínico en 42 individuos (21 con obesidad abdominal). Se midieron, en sangre, la glucosa, la insulina, el perfil lipídico, la proteína C reactiva, los lipopolisacáridos y la interleucina 6, en ayunas y después de la ingestión.

Resultados. Además de la obesidad, se registró la presencia de resistencia a la insulina y de niveles elevados de triacilglicéridos y proteína C reactiva en ayunas. Asimismo, se detectaron niveles posprandiales más elevados de glucosa, insulina y triacilglicéridos. La interleucina 6 disminuyó en el grupo de personas sin obesidad y los lipopolisacáridos aumentaron en ambos grupos.

Conclusión. La ingestión de una comida rica en grasas saturadas produjo un mayor impacto en las variables glucémicas en el grupo con obesidad y, aunque afectó de forma similar los lípidos en ambos grupos, el incremento de triacilglicéridos fue mayor en presencia de una concentración basal elevada y promovió el aumento de lipopolisacáridos. El estado inflamatorio basal y posprandial afectó en mayor medida al grupo con obesidad. El momento posprandial reflejó el estado más frecuente de los individuos en un día normal y permitió evidenciar la capacidad de respuesta metabólica frente a la ingestión de alimentos, así como los estados tempranos de riesgo metabólico.

Palabras clave: obesidad; inflamación; periodo posprandial; dieta rica en grasa; resistencia a la insulina; lipopolisacáridos.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3911>

Metabolic and inflammatory postprandial effect of a highly saturated fat meal and its relationship to abdominal obesity

Introduction: The postprandial stage is associated with the increase of markers related to cardiovascular risk, and its intensity depends on the metabolic state.

Objective: To determine the impact of a high-fat meal intake on the metabolic and inflammatory profile, and its relationship to abdominal obesity.

Materials and methods: This clinical trial included 42 individuals (21 with abdominal obesity). We measured glucose, insulin, lipid profile, reactive C protein, lipopolysaccharides, and interleukin 6 in fasting blood, and four hours after eating.

Results: Besides obesity, we found insulin resistance and higher levels of fasting triacylglycerides and C-reactive protein. There were higher postprandial responses to glucose, insulin, and triacylglycerides. Interleukin 6 decreased in the non-obese group, and lipopolysaccharides increased in both groups.

Conclusions: A saturated high-fat food intake produced a greater impact on the glycemic variables in the group with obesity, while it affected the lipids in both groups. However, the increase of triacylglycerides was higher in the presence of a high basal concentration, and it promoted the increase of lipopolysaccharides. The basal and postprandial inflammatory state affected the group with obesity more. The postprandial moment reflected the most frequent state of the individuals on a normal day and evidenced the capacity of the metabolic response to food intake, as well as early metabolic risk states.

Key words: Obesity; inflammation; postprandial period; diet, high-fat; insulin resistance; lipopolysaccharides.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3911>

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron a la recolección, análisis e interpretación de los datos y a la escritura del manuscrito.

La ingestión de alimentos y el procesamiento y aprovechamiento de los nutrientes son elementos clave para la supervivencia, pero también constituyen un reto para la homeostasis metabólica (1). En el momento posprandial aparecen estados proinflamatorios, cuya magnitud varía según la presencia de comorbilidades, como la obesidad abdominal y el tipo de alimento ingerido (2,3). Dicho estado se caracteriza por el aumento en la circulación de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos y lipopolisacáridos, los cuales se relacionan con el aumento de marcadores inflamatorios (4) y la formación de células espumosas (5), y contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En los estudios en ciudades de Colombia, entre ellas Cartagena, se ha evidenciado la transición demográfica y nutricional por la que el país transita, caracterizada por una tendencia creciente a la prevalencia de obesidad (6) y de enfermedades cardiovasculares que han pasado a ocupar los primeros lugares en morbilidad y mortalidad (7,8). Sumado a ello, los hábitos de nuestra población llevan a que un individuo promedio pase la mayor parte del día en estado posprandial, y tenga consumos hipercalóricos y poca actividad física (9). Dichas circunstancias motivaron esta investigación, cuyo objetivo fue conocer de qué manera la ingestión de una comida estandarizada, rica en grasas saturadas, modifica los perfiles metabólicos de glúcidos y lípidos, y promueve estados de inflamación, así como la influencia de la obesidad abdominal en ese contexto.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un ensayo clínico en 42 participantes adultos, escogidos por muestreo aleatorio entre los empleados de una universidad de la ciudad, a quienes previamente se les había hecho una entrevista para verificar los criterios de inclusión (sexo masculino, bajo nivel de actividad física y aparentemente sanos). Se excluyeron del estudio a los fumadores, a las personas en dieta o que tomaran medicamentos o vitaminas, a quienes tenían un consumo elevado de alcohol, o registraran concentraciones de proteína C reactiva mayores de 10 mg/l.

Correspondencia:

Alicia Norma Alayón, Grupo de Investigaciones Biomédicas, Universidad de San Buenaventura, Diagonal 32 N° 30-966, Cartagena, Colombia

Teléfono: (575) 653 5555, extensión 202

aalayon@usbctg.edu.co; alinorala@gmail.com

Recibido: 24/05/17; aceptado: 14/08/17

A los participantes se les solicitó que no hicieran cambios en sus estilos de vida durante la semana anterior al estudio y que observaran 12 horas de ayuno antes de la toma de la muestra de sangre basal, y dos más una hora y cuatro horas después de ingerir un desayuno que incluía 100 g de pan untado con 70 g de mantequilla y un café azucarado, el cual aportaba 874 calorías, 59 % de las cuales provenían de grasas (saturadas, 32 %, monoinsaturadas, 23 %, y poliinsaturadas, 4 %), 37 % de hidratos de carbono y 4 % de proteínas. Durante la espera se les permitió beber agua, pero no consumir otros alimentos ni realizar ejercicio físico. El tiempo de seguimiento se estableció considerando los intervalos de cuatro horas en promedio, habituales entre comidas.

Los sueros se separaron y se conservaron a -20 °C para la posterior cuantificación de la glucosa, la insulina, el colesterol total y la fracción HDL (C-HDL), los triacilglicéridos, los lipopolisacáridos, la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva.

Las concentraciones de glucosa y el perfil lipídico se midieron mediante métodos enzimáticos espectrofotométricos, utilizando estuches comerciales (Human). Para la medición de la insulina y la IL-6, se utilizaron técnicas de inmunoensayo enzimático: Insulin-AccuBind™ y Human IL-6 High Sensitivity-eBioscience™, respectivamente. El índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*) se calculó según la siguiente fórmula: $\text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glucosa } (\text{mmol/l}) / 22,5$. La proteína C reactiva se determinó mediante el método turbidimétrico cuantitativo de alta sensibilidad (Spinreact). Las muestras en ayunas y a las cuatro horas para la medición de los marcadores inflamatorios se tomaron en brazos distintos y en venas de fácil acceso, con el fin de controlar posibles contribuciones inespecíficas derivadas de la punción.

Todo el material para la determinación de los lipopolisacáridos se certificó como apirógeno, utilizando el método cromogénico de punto final (QCL-1000 Endpoint Chromogenic LAL Assays™-Lonza), previa dilución del suero en agua libre de pirógenos (1/20) e inactivación a 75 °C durante 15 minutos. En todas las pruebas, las curvas estándares tuvieron un coeficiente de correlación superior a 0,97. Para controlar las reacciones de inhibición, se adicionó una cantidad conocida de lipopolisacáridos (0,4 EU/ml), con lo cual se logró una recuperación de 108 %, acorde con el estándar de calidad establecido por el fabricante (± 25 %). Las pruebas se llevaron a cabo en los laboratorios

de atención a la comunidad y de investigaciones de la Universidad de San Buenaventura en Cartagena, y se ajustaron a los estándares y controles de calidad requeridos para asegurar la validez y la confiabilidad de los resultados según las especificaciones de los fabricantes.

Análisis estadístico

El número de participantes se calculó con la fórmula para la comparación de medidas repetidas en dos grupos y un 15 % adicional para prever posibles pérdidas.

El impacto global de la intervención se midió como el área bajo la curva (*Area under the Curve*, AUC) calculada con el método trapezoidal, y el aumento sobre el nivel basal se estimó como el incremento del área bajo la curva (*Incremental Area under the Curve*, iAUC), sustrayendo previamente los valores en ayunas de cada medida posprandial (10,11).

Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad de las variables cuantitativas y, el de Levene, para examinar la igualdad de varianzas.

Las medidas de tendencia central se expresaron como promedio y desviación estándar (DE), o como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según el comportamiento de las variables.

Para las comparaciones entre grupos, se utilizaron las pruebas t de Student y la U de Mann-Whitney, y para las comparaciones previas y posteriores, la prueba t de Student en muestras relacionadas y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las variables paramétricas o no paramétricas.

Las correlaciones se establecieron calculando los coeficientes de correlación de Pearson o de

Spearman (ro). Para los cálculos, se usó el paquete estadístico SPSS™ (versión 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

Consideraciones éticas

El proyecto fue sometido a evaluación y aprobación por parte de los comités de bioética de las Universidades de San Buenaventura de Cartagena e ICESI de Cali. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de comenzar el estudio. Esta investigación forma parte de un macroproyecto cuyo objetivo es determinar el impacto del agregado de aceite de Sacha Inchi a una comida rica en ácidos grasos saturados, registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT02886169.

Resultados

La muestra quedó conformada por 42 hombres, 21 con obesidad abdominal, cuyas edades fluctuaban entre $38,7 \pm 10,1$ años (grupo sin obesidad) y $41,4 \pm 7,6$ años (grupo con obesidad), sin diferencia significativa ($p=0,339$; $IC_{95\%}$: -8,2 a 2,9). En ese mismo orden, los índices de masa corporal (IMC) fueron de $23,0 \pm 2,2$ kg/m² y $30,1 \pm 4,1$ kg/m² ($p=0,001$, $IC_{95\%}$: -9,1 a -5,0) y, los perímetros de cintura, de $85,0 \pm 6,3$ cm y $103,2 \pm 8,9$ cm ($p=0,001$; $IC_{95\%}$: -23,0 a -13,4).

Los valores de glucosa, de insulina y el índice HOMA-IR en ayunas, así como el impacto de la ingestión, se presentan en el cuadro 1. La glucemia en ayunas no superó los límites normales en ninguno de los participantes, aunque mostró una ligera tendencia a valores mayores en el grupo con obesidad, diferencia que alcanzó significación estadística a la hora. La insulinemia registró valores mayores en los participantes con obesidad

Cuadro 1. Niveles de glucosa e insulina en ayunas y respuestas posprandiales tras la ingestión de una comida rica en grasas saturadas en el grupo sin obesidad abdominal (n=21) y el grupo con obesidad abdominal (n=21)

Parámetro		NO Promedio (DE)	O Promedio (DE)	IC _{95%} dif (NO Vs. O)	p (NO Vs. O)
Glucosa (mg/dl)	Ayunas	85,1 (8,8)	89,7 (6,7)	-9,5 a 0,3	0,065
	1 hora	91,9 (16,9)	106,0* (12,5)	-23,4 a -4,8	0,004
	4 horas	84,4 (11,3)	82,7* (9,6)	-6,8 a 6,3	0,936
	AUC	350,0 (43,5)	380,8 (33,0)	-54,9 a -6,8	0,013
Insulina (μUI/ml)	Ayunas	10,3 (7,8)	17,6 (7,9)	-12,1 a -2,3	0,005
	1 hora	28,9*(16,4)	71,6* (40,6)	-62,2 a -23,5	0,001
	4 horas	9,2 (6,7)	13,0* (7,7)	-8,3 a 0,7	0,096
	AUC	76,8 (40,6)	171,5 (87,5)	-137,3 a -52,3	0,001
Índice HOMA-IR	Ayunas	2,2 (1,7)	3,9 (1,8)	-2,8 a -0,6	0,004

NO: grupos sin obesidad abdominal; O: grupo con obesidad abdominal; AUC: área bajo la curva; DE: desviación estándar
* $p<0,005$ comparado con el valor en ayunas

en todos los tiempos evaluados. El incremento del área bajo la curva de insulina fue menor en el grupo sin obesidad (iAUC=32,6 μ UI/ml; RIC=20,2-43,1) que en el grupo con obesidad (iAUC=82,7 μ UI/ml; RIC=40,2-133,9; $p=0,001$), pero no se halló diferencia para la glucosa, en tanto que las áreas totales bajo la curva fueron mayores para ambos parámetros en el grupo con obesidad (cuadro 1).

En lo concerniente a las variables lipídicas de triacilglicéridos, colesterol total y HDL-C, solo se registró diferencia entre los grupos en la concentración basal de los primeros, y fue mayor en el grupo con obesidad. El colesterol total y los triacilglicéridos aumentaron luego de la intervención, y se mantuvieron durante todo el tiempo que duró el ensayo, tal como se aprecia en el cuadro 2.

Las concentraciones de triacilglicéridos en ayunas se correlacionaron con los valores a las cuatro horas ($r=0,854$; $p<0,001$), con el AUC de los triacilglicéridos ($r=0,936$; $p<0,001$), así como con el iAUC ($r=0,474$; $p<0,001$).

Al comparar los grupos clasificados según la presencia de obesidad abdominal, el iAUC de los triacilglicéridos fue similar; sin embargo, cuando los participantes se reclasificaron según los niveles de triacilglicéridos, el grupo con niveles en ayunas superiores a 150,0 mg/dl ($n=16$; 38 %) registró un iAUC (179,3 mg/dl; RIC=123,6-283,9)

significativamente mayor que en los restantes 26 sujetos ($n=26$; 62 %), cuyos niveles estuvieron por debajo de ese valor (iAUC=113,3 mg/dl; RIC=41,1-197,6; $p=0,041$).

En el cuadro 3 se presentan los valores basales y posprandiales de los marcadores inflamatorios para ambos grupos. La proteína C reactiva en ayunas y a las cuatro horas fue mayor en el grupo con obesidad. Tras la ingestión, la IL-6 disminuyó en el grupo sin obesidad y los lipopolisacáridos aumentaron en ambos grupos. Los niveles de triacilglicéridos y de lipopolisacáridos a las cuatro horas, registraron una correlación positiva significativa solamente en el grupo con obesidad ($r=0,635$; $p=0,002$).

Discusión

En los dos grupos se registraron concentraciones similares de glucemia basal (inferiores a 100 mg/dl); sin embargo, la cuantificación de la insulina y el cálculo del índice HOMA-IR en ayunas evidenciaron el estado de resistencia a la insulina en el grupo con obesidad. Además, el reto alimentario permitió mostrar el aumento de las alteraciones fisiopatológicas en la homeostasis de este grupo, lo que otorga al momento posprandial una relevancia especial en la detección oportuna y temprana de este tipo de alteraciones (12), y permite ilustrar cuán inadecuado resulta descartar alteraciones del metabolismo de los glúcidos con base en determinaciones aisladas de glucemia en ayunas.

Cuadro 2. Niveles lipídicos en ayunas y respuestas posprandiales tras la ingestión de una comida rica en grasas saturadas en el grupo sin obesidad abdominal ($n=21$) y el grupo con obesidad abdominal ($n=21$)

Parámetro	Tiempo	NO (Rangos intercuartílicos)			p Tiempo Vs. ayunas	O (Rangos intercuartílicos)			p Tiempo Vs. ayunas	p O Vs. NO ayunas
		25	50	75		25	50	75		
TAG (mg/dl)	Ayunas	70,0	99,0	152,5	NA	106,5	154,0	180,5	NA	0,044
	1 hora	90,5	121,0	189,5	0,001	130,5	178,0	215,5	0,001	0,099
	4 horas	87,0	164,0	231,0	0,001	143,0	210,0	301,5	0,001	0,080
	iAUC	81,3	134,5	201,0	NA	46,8	147,5	278,8	NA	0,546
	AUC	360,0	570,0	770,8	NA	531,2	744,0	917,3	NA	0,046
CT (mg/dl)	Ayunas	141,8	156,9	184,6	NA	153,5	177,1	193,3	NA	0,222
	1 hora	139,4	161,0	185,9	0,237	158,7	176,3	202,5	0,033	0,222
	4 horas	151,4	167,5	189,2	0,018	151,8	179,5	201,0	0,017	0,365
	iAUC	-2,3	13,5	25,3	NA	0,9	14,0	35,4	NA	0,589
	AUC	572,6	673,6	726,1	NA	623,1	718,9	798,7	NA	0,232
HDL-C (mg/dl)	Ayunas	41,2	47,9	56,6	NA	41,8	47,8	54,4	NA	0,880
	1 hora	42,6	48,8	55,5	0,732	44,5	48,3	55,1	0,006	0,782
	4 horas	44,3	47,2	57,9	0,033	43,1	47,7	53,9	0,348	0,606
	iAUC	-2,2	5,4	13,3	NA	-1,2	3,2	11,5	NA	0,606
	AUC	174,7	190,5	218,1	NA	175,9	189,3	220,9	NA	0,890

NO: grupos sin obesidad abdominal; O: grupo con obesidad abdominal; TAG: triacilglicéridos; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; iAUC: incremento del área bajo la curva; AUC: área bajo la curva; NA: no aplica

Cuadro 3. Concentraciones de los marcadores inflamatorios en ayunas y posprandiales en el grupo sin obesidad abdominal (n=21) y el grupo con obesidad abdominal (n=21)

Parámetro	Tiempo	NO (Rangos intercuartílicos)			p Tiempo Vs. ayunas	O (Rangos intercuartílicos)			p Tiempo Vs. ayunas	p O Vs. NO ayunas
		25	50	75		25	50	75		
IL-6 (pg/ml)	Ayunas	0,61	1,41	2,03	NA	1,07	1,44	2,41	NA	0,489
	4 horas	0,48	0,87*	2,10	0,042	1,10	1,39	2,21	0,543	0,182
PCR-us (mg/l)	Ayunas	0,50	0,95	1,70	NA	1,21	2,11	2,90	NA	0,009
	4 horas	0,46	1,04	1,70	0,173	1,62	2,02	2,76	0,114	0,002
LPS (EU/ml)	Ayunas	0,27	0,49	1,09	NA	0,26	0,38	0,92	NA	0,497
	1 hora	0,19	0,60	1,04	0,986	0,38	0,70	1,05	0,122	0,615
	4 horas	0,72	1,33**	1,72	0,005	0,67	1,06	1,70**	0,004	0,513

NO: grupos sin obesidad abdominal; O: grupo con obesidad abdominal; IL-6: interleucina 6; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; LPS: lipopolisacáridos; NA: no aplica; * p<0,05; ** p<0,01 comparado con el valor en ayunas

Es interesante señalar que el mayor incremento de las concentraciones de glucosa e insulina en el grupo con obesidad en el momento posprandial cayó a las cuatro horas a valores menores que los del ayuno, situación que no se observó en el grupo sin obesidad y que coincide con lo hallado por Rubin, *et al.*, en el 2010 (13). Este comportamiento alerta sobre fallas en la regulación de la insulina y sobre el exceso de secreción posterior al estímulo, eventos que contribuyen al agotamiento del páncreas y favorecen los efectos derivados de la hiperinsulinemia, reflejando la pérdida de la capacidad de restaurar la homeostasis, que en la actualidad se considera incluida en el concepto de salud como la habilidad para adaptarse y manejar de manera autónoma los retos de la ingestión de alimentos (14).

El impacto específico derivado de la intervención, medido como iAUC, fue similar entre los grupos para la glucosa pero no para la insulina, lo cual demuestra el esfuerzo pancreático del grupo con obesidad para controlar la glucemia, en tanto que el aumento global (AUC) fue mucho mayor en presencia de obesidad para una y otra, lo cual pone en evidencia la sobrecarga bioquímica que acompaña la alteración metabólica en este grupo.

A diferencia de lo hallado para la glucemia, en el cuadro 2 se evidencia que las concentraciones de triacilglicéridos en ayunas fueron mayores en el grupo con obesidad y que los valores posprandiales de triacilglicéridos y colesterol total se mantuvieron por encima de los del ayuno en todos los tiempos de evaluación en ambos grupos, lo cual se asemeja a lo reportado en otros estudios (15). Es importante destacar que, si se asumen frecuencias alimentarias de cuatro horas en promedio y un

consumo de alimentos ricos en grasas saturadas en un día normal, un individuo no lograría regresar a sus valores lipídicos en ayunas durante la mayor parte del día. Esto evidencia que la medición de las concentraciones no basales, especialmente de triacilglicéridos y colesterol total, permite verificar la respuesta metabólica a la ingestión y el estado más habitual en un día normal, aun cuando pueda resultar más complicada desde un punto de vista operativo.

Además, aunque el papel de los triacilglicéridos como factor de riesgo cardiovascular ha sido objeto de controversia (16), en estudios clínicos recientes se ha evidenciado que, especialmente, los niveles posprandiales se relacionan con la enfermedad coronaria (17).

En este estudio, se registraron diferencias en los triacilglicéridos en ayunas entre los grupos clasificados según la obesidad, pero similares respuestas posprandiales, a diferencia de otras investigaciones que demostraron aumentos mayores en los obesos que en quienes no lo eran, aunque la medición se hizo en los grupos cuyos triacilglicéridos en ayunas estaban en los niveles normales (18).

Por ello, en el presente estudio se decidió reclasificar los grupos según la presencia de niveles alterados de triacilglicéridos en ayunas ($\geq 150,0$ mg/dl), lo cual permitió demostrar que, en el grupo cuyos niveles eran elevados, los incrementos posteriores a la ingestión eran mayores. Estos hallazgos, sumados a la significativa correlación entre ambos valores, avalan lo expresado por Almeda, *et al.*, en el sentido de que la concentración basal de los triacilglicéridos representa uno de los principales factores determinantes de la lipemia posprandial (19).

En estudios previos en adultos con sobrepeso, la ingestión de un desayuno de 1.416 calorías (52 % de las cuales provenía de grasas) resultó en incrementos del colesterol total y de los triacilglicéridos, y en un aumento de los marcadores inflamatorios y de los lipopolisacáridos (20). Según la información disponible, estos lipopolisacáridos se transportarían ligados a lipoproteínas ricas en triacilglicéridos y participarían en procesos de inflamación y de expresión de citocinas y moléculas de adhesión, contribuyendo así al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (21-24). En el presente estudio se encontró que los valores basales de los lipopolisacáridos y de la IL-6 fueron similares en ambos grupos, pero su comportamiento posprandial difirió, como puede observarse en el cuadro 3. En cuanto a la proteína C reactiva, la concentración basal fue mayor en el grupo con obesidad, lo cual evidenció el proceso crónico, sin variación posterior a la ingestión, lo que parece indicar que no responde en los tiempos usuales de una intervención aguda, como se ha hallado en otros estudios (3,25).

En cuanto a la IL-6, esta había presentado resultados contradictorios en estudios anteriores, lo que llevó a postular que su aumento podía deberse a variaciones fisiológicas (26) o a efectos derivados de la inflamación local por las punciones repetidas o el uso de catéter (27,28). Las precauciones en la toma de la muestra que ya se explicaron garantizan la validez de los resultados de este estudio y evidencian que la caída en los niveles de la IL-6 en el grupo sin obesidad reflejaría un menor impacto inflamatorio en este grupo, lo cual coincide con lo hallado por otros autores (29).

Los lipopolisacáridos aumentaron en ambos grupos en la etapa posprandial, lo cual se ha descrito en diversos estudios como relacionado con el incremento de los triacilglicéridos en el grupo con obesidad, y era de esperarse dadas las evidencias de que los lipopolisacáridos entran en circulación mediados por lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (30). El aumento de los lipopolisacáridos en la etapa posprandial en el grupo sin obesidad, discrepa de lo hallado en otros estudios (23), lo que podría deberse a la mayor edad de nuestros participantes, circunstancia que ha demostrado afectar las reacciones posprandiales (31).

Por otra parte, la ausencia de correlación entre los niveles de triacilglicéridos y lipopolisacáridos en este mismo grupo, podría deberse a diferencias derivadas del tipo de alimentación y a los niveles previos de translocación de los lipopolisacáridos,

así como al desarrollo de la memoria adaptativa inmunitaria o a la presencia de proteínas de transporte que podrían enmascarar el aumento en los valores basales o posprandiales (32,33), o reflejarse en habilidades diferentes para el manejo de los incrementos de endotoxinas (34), aspectos que deberán abordarse en el futuro.

A diferencia de otros estudios que ensayan cargas lipídicas en forma de batidos y con seguimiento a las ocho horas, en este ensayo se incluyó un alimento similar en contenido y consistencia al consumido habitualmente por los participantes y se hizo seguimiento a las cuatro horas, considerado como el tiempo promedio entre comidas, lo cual otorga a nuestro estudio la fortaleza de asegurar tiempos de vaciado gástrico y digestión similares a una ingestión común, que podrían alterarse con el consumo de cargas grasas exclusivamente líquidas. La aleatorización del muestreo, las indicaciones para la semana previa al estudio y el riguroso cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, permitieron el control de variables derivadas de los estilos de vida.

Se requieren, sin embargo, estudios posteriores que incluyan mayor número de variables, especialmente del estado inflamatorio, así como intervenciones con diferentes ácidos grasos o seguimientos a largo plazo, para evaluar la ingestión crónica.

En suma, los resultados obtenidos muestran que la ingestión de una comida rica en ácidos grasos saturados modificó las variables relacionadas con el metabolismo de los glúcidos en ambos grupos, con mayor impacto en el grupo con obesidad al incrementar el estado de resistencia basal a la insulina. En cuanto a los lípidos, los dos grupos tuvieron una respuesta similar del colesterol, a diferencia de los triacilglicéridos, parámetro que aumentó mucho más en el grupo con obesidad, especialmente cuando se registraba mayor concentración en ayunas. El grupo sin obesidad registró menores niveles de inflamación basal y posprandial, según la estimación de las concentraciones de proteína C reactiva en ayunas y la disminución de IL-6 después de la carga, respectivamente.

Cabe destacar que, aunque requiere de una mayor inversión de recursos y una mejor estandarización para fortalecer su valor clínico, la evaluación del estado posprandial refleja el estado más habitual de un día normal y hace posible evidenciar la respuesta metabólica a la alimentación, lo que

contribuye a detectar los trastornos metabólicos tempranos relacionados con la presencia de obesidad abdominal en personas aparentemente sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Este proyecto se financió con recursos provenientes de las convocatorias internas de la Universidad ICESI (Cali) y de la Universidad de San Buenaventura (Cartagena).

Referencias

1. **Wopereis S, Wolvers D, van Erk M, Gribnau M, Kremer B, van Dorsten FA, et al.** Assessment of inflammatory resilience in healthy subjects using dietary lipid and glucose challenges. *BMC Med Genomics*. 2013;6:1-16. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-6-44>
2. **Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC.** Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*. 2011;93:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.04.016>
3. **Schwander F, Kopf KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M, et al.** A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *Fat Meal J Nutr*. 2014;144:1517-23. <https://doi.org/10.3945/jn.114.193565>
4. **Al-Disi DA, Al-Daghri NM, Khan N, Alfadda AA, Sallam RM, Alsaif M, et al.** Postprandial effect of a high-fat meal on endotoxemia in Arab women with and without insulin-resistance-related diseases. *Nutrients*. 2015;7:6375-89. <https://doi.org/10.3390/nu7085290>
5. **Maffeis C, Pinelli L, Surano MG, Fornari E, Cordioli S, Gasperotti S, et al.** Pro-atherogenic postprandial profile: Meal-induced changes of lipoprotein sub-fractions and inflammation markers in obese boys. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:959-65. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.12.009>
6. **Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2010. Resumen ejecutivo ENSIN 2010. Fecha de consulta: 12 de enero de 2017. Disponible en: <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/Descargas1/Resumenfi.pdf>
7. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Análisis de Situación de Salud, 2015. Fecha de consulta: 12 de enero de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2015.pdf>
8. **Departamento Administrativo Distrital de Salud, Cartagena.** Perfil epidemiológico del Distrito de Cartagena, año 2014. Fecha de consulta: 3 de enero de 2017. Disponible en: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/perfil_epidemiologico_2014.pdf
9. **Sáenz S, González F, Díaz S.** Hábitos y trastornos alimenticios asociados a factores socio-demográficos, físicos y conductuales en universitarios de Cartagena, Colombia. *Rev Clin Med Fam*. 2011;4:193-204. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2011000300003>
10. **Guerci B, Paul JL, Hadjadj S, Durlach V, Vergés B, Attia N, et al.** Analysis of the postprandial lipid metabolism: Use of a 3-point test. *Diabetes Metab*. 2001;27:449-57. <https://doi.org/DM-09-2001-27-4-1262-3636-101019-ART4>
11. **Carstensen M, Thomsen C, Hermans K.** Incremental area under response curve more accurately describes the triglyceride response to an oral fat load in both healthy and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2003;52:1034-7. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00155-0](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00155-0)
12. **Patarrão RS, Lutt WW, Afonso RA, Ribeiro RT, Fernandes AB, Boavida JM, et al.** Postprandial but not fasting insulin resistance is an early identifier of dysmetabolism in overweight subjects. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90:923-31. <https://doi.org/10.1139/y2012-086>
13. **Rubin D, Helwig U, Nothnagel M, Folsch UR, Schreiber S, Schrezenmeir J.** Association of postprandial and fasting triglycerides with traits of the metabolic syndrome in the Metabolic Intervention Cohort Kiel. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:719-27. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0446>
14. **Kardinaal AF, van Erk MJ, Dutman AE, Stroeve JH, van de Steeg E, Bijlsma S, et al.** Quantifying phenotypic flexibility as the response to a high-fat challenge test in different states of metabolic health. *FASEB J*. 2015;29:4600-13. <https://doi.org/10.1096/fj.14-269852>
15. **Silliman K, Mahoney J, Michels V, Miles T.** No apparent impact of meal glycemic index on postprandial lipid response in lean and abdominally obese women. *Open Nutr J*. 2012;6:97-103. <https://doi.org/10.2174/1874288201206010097>
16. **Singh AK, Singh R.** Triglyceride and cardiovascular risk: A critical appraisal. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:418-28. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183460>
17. **Manochehri M, Moghadam AJ.** Studying the relation of postprandial triglyceride with coronary artery disease (CAD). *Med Arch*. 2016;70:261-4. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.261-264>
18. **Nogaroto V, Rodrigues MR, Vicari MR, De Almeida MC, Milléo FQ, Dos Santos FA, et al.** High postprandial triglycerides serum levels: Is obesity a good predictor? *An Acad Bras Ciênc*. 2015;87:437-45. <https://doi.org/10.1590/0013765201520130380>
19. **Almeda P, Cuevas D, Mehta R, Muñoz L, Cruz I, Pérez O, et al.** Factors associated with postprandial lipemia and apolipoprotein A-V levels in individuals with familial combined hyperlipidemia. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:90. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-90>
20. **Miglio C, Villan DV, Toti E, Peluso I, Raguzzini A, Cesqui E, et al.** Antioxidant and inflammatory response following high-fat meal consumption in overweight subjects. *Eur J Nutr*. 2013;52:1107-14. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0420-7>
21. **Den Hartigh LJ, Altman R, Norman JE, Rutledge JC.** Postprandial VLDL lipolysis products increase monocyte adhesion and lipid droplet formation via activation of ERK2 and NFκB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H109-20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00137.2013>
22. **Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E.** Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009;50:90-7. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>

23. **Vors C, Pineau G, Drai J, Meugnier E, Pesenti S, Laville M, *et al.*** Postprandial endotoxemia linked with chylomicrons and LPS handling in obese vs lean men: A lipid-dose effect trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3427-35. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2518>
24. **Wang YI, Schulze J, Raymond N, Tomita T, Tam K, Simon SI, *et al.*** Endothelial inflammation correlates with subject triglycerides and waist size after a high-fat meal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;30:H784-91. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01036>
25. **Wagmacker D, Petto J, Leichsenring F, Nery AC, Teixeira AM.** C-reactive protein in the initial phase of postprandial lipemia in subjects with central obesity. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28:9-15. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20150003>
26. **Gregersen S, Samocha D, Heilbronn LK, Campbell LV.** Inflammatory and oxidative stress responses to high-carbohydrate and high-fat meals in healthy humans. *J Nutr Metab.* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/238056>
27. **Herieka M, Erridge C.** High-fat meal induced postprandial inflammation. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58:136-46. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300104>
28. **Haack M, Kraus T, Schuld A, Dalal M, Koethe D, Pollmacher T.** Diurnal variations of interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures. *Psycho-neuroendocrinology.* 2002;27:921-31. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00006-9)
29. **Tholstrup T, Teng K, Raff M.** Dietary cocoa butter or refined olive oil does not alter postprandial hsCRP and IL-6 concentrations in healthy women. *Lipids.* 2011;46:365-70. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3526-4>
30. **Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, *et al.*** Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:940-9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28584>
31. **Zaman GF, Zaman F, Raul MG.** Comparison of postprandial endotoxemia in male adolescent and male subjects above 50 years after a fat overload. *Int J Curr Res Aca Rev.* 2014;2:167-74.
32. **Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente X, Ghazarian M, Revelo XS, *et al.*** Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metabolism.* 2015; 21:527-42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.001>
33. **Laugerette F, Alligier M, Bastard JP, Drai J, Chansseume E, Lambert S, *et al.*** Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58:1513-8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400044>
34. **Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW.** Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016;124:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>

ARTÍCULO ORIGINAL

Índice de vulnerabilidad de adultos mayores en Medellín, Barranquilla y Pasto

Doris Cardona¹, Ángela Segura², Alejandra Segura³, Diana Muñoz¹, Daniel Jaramillo¹, Douglas Lizcano¹, Maite Catalina Agudelo¹, Catalina Arango¹, Santiago Morales³

¹ Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Medellín, Colombia

² Grupo de Investigación Observatorio de la Salud Pública, Universidad CES, Medellín, Colombia

³ Grupo de Investigación en Psicología, Salud y Sociedad, Universidad CES, Medellín, Colombia

Introducción. La vulnerabilidad puede entenderse como la carencia de recursos materiales e inmateriales que impide el aprovechamiento de oportunidades en distintos aspectos de la vida. Estos recursos de bienestar evitan el deterioro de la calidad de vida.

Objetivo. Construir un índice de vulnerabilidad con las características de los capitales físico, humano, social y funcional de los adultos mayores de tres ciudades de Colombia en el 2016, y determinar los factores asociados con esta condición.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal con información primaria mediante 1.514 encuestas a personas de 60 años o más de Medellín, Barranquilla y Pasto. En la construcción del índice se usó el análisis factorial con los métodos de componentes principales y de rotación ortogonal varimax.

Resultados. Las condiciones que generaban vulnerabilidad se relacionaron principalmente con el capital humano (calidad de vida, salud mental y hábitos); los demás capitales aportaron un solo componente, así: capital físico (ocupación), capital social (acompañamiento) y capital funcional (independencia funcional). La vulnerabilidad fue mayor en los residentes de Pasto. Los factores asociados con la vulnerabilidad fueron la ciudad de residencia, el sexo, el nivel educativo y el rol en el hogar.

Conclusión. En el 58,55 % de las personas mayores, la vulnerabilidad se explicó por el uso del tiempo, la independencia funcional y el bienestar subjetivo. Estos hallazgos aportan elementos para el mejoramiento de la calidad de vida, principalmente en cuanto a la capacidad funcional para mantener la independencia, estar ocupados y fortalecer la salud mental.

Palabras clave: anciano; anciano frágil; análisis de vulnerabilidad; salud mental; ocupaciones; envejecimiento.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3846>

Index of vulnerability of elderly people in Medellín, Barranquilla, and Pasto

Introduction: Vulnerability can be defined as a lack of material and immaterial resources, which prevents the use of opportunities that may advance one's self-interest. The presence of these welfare resources prevents reductions in the quality of life.

Objective: The objective of this study was to build an index of vulnerability using characteristics of the physical, human, social and functional capital of adults in three cities of Colombia in the year 2016 and to determine the factors that contribute most to vulnerability.

Materials and methods: We conducted a transversal study with primary information sources applying 1,514 surveys among people aged 60 years and over in Medellín, Barranquilla, and Pasto. For the construction of the vulnerability index, we used factor analysis with varimax rotation and the principal component method.

Results: The conditions that lead to a person's vulnerability were related mainly to human capital (quality of life, mental health and habits). The other types of capital that contributed to vulnerability were physical capital (occupation), social capital (accompaniment), and functional capital (functional independence). The highest vulnerability was registered among the residents of Pasto. The factors associated with vulnerability were the city of residence, the sex, the educational level and the role of the person in the home.

Conclusion: In 58.55% of elderly people vulnerability was explained by the use of time, the functional independence and the subjective well-being. These findings contribute to the improvement of the

Contribución de los autores:

Todos los autores participamos en la concepción, la planificación, el diseño, la interpretación y el análisis de los datos, y en la redacción del manuscrito.

quality of life, mainly those related to maintaining functional independence as long as possible, being occupied, improving mental health, and avoiding the risks of depression, anxiety, cognitive deterioration and deleterious habits.

Key words. Aged; frail elderly; vulnerability analysis; mental health; occupations; aging.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3846>

Los estudios sobre la vulnerabilidad han cobrado gran importancia en los últimos años. Según varios autores, Kaztman en particular, la vulnerabilidad se expresa como "...la incapacidad de una persona o de un hogar para aprovechar las oportunidades, disponibles en distintos ámbitos socioeconómicos, para mejorar su situación de bienestar o impedir su deterioro" (1,2). También, se utiliza el concepto de vulnerabilidad para detectar grupos en situación de riesgo por consumo de sustancias, mala alimentación, poca formación educativa o por estar al margen de la ley, o aquellos con mayores posibilidades de sufrir daño o que tienen una condición común por edad, sexo o ubicación, entre otros (3).

La relación directa con la pobreza medida con base en los ingresos monetarios, ha sido, probablemente, el principal enfoque en el desarrollo de los estudios sobre vulnerabilidad. La condición de pobreza determinada por los ingresos, se refiere a la carencia de activos tales como el patrimonio físico, el ahorro financiero, el capital social e, incluso, algunas pautas de comportamiento, entre otros. En este sentido, tanto las comunidades como los hogares y las personas pueden ser vulnerables (2,3).

Es difícil entender y establecer los factores que explican las razones por las que algunas personas, comunidades y grupos tienen mayor capacidad que otros para enfrentar situaciones desfavorables (4). En la vejez aparecen condiciones que generan desventajas o debilidades (5) y, en este grupo de población, la vulnerabilidad social se ha abordado mediante la detección de los grupos de alto riesgo, por ejemplo, los pobres, dependientes o aislados (6).

En las personas de edad avanzada, la vulnerabilidad también puede abordarse según el sexo, pues las mujeres presentan mayor riesgo que los hombres

ya que cuentan con menos recursos internos y externos (ingresos, estudios, empleo, jubilación, cobertura social, y redes de apoyo social y asistencia) para enfrentar los riesgos y cambios inesperados en la vida (7).

Algunas investigaciones resaltan que aquellos hogares cuyo principal proveedor es el adulto mayor, están más expuestos a las amenazas relacionadas con su pérdida, como la desatención del cuidado de los nietos y de las personas ancianas dependientes, y la dispersión de los miembros del hogar (5,8). Además, con la edad viene la pérdida de capacidades funcionales (9) y mentales (10), lo que incrementa la vulnerabilidad.

En general, la vulnerabilidad aparece ante la carencia de activos en la esfera de los denominados capitales físico, social y humano (2), condiciones que ya se han empleado para construir índices del riesgo de vulnerabilidad por maltrato (11).

Kaztman define los activos como "el conjunto de recursos, materiales e inmateriales, sobre los cuales los individuos y los hogares poseen control y cuya movilización permite mejorar su situación de bienestar, evitar el deterioro de sus condiciones de vida, o bien, disminuir su vulnerabilidad" (2).

El capital humano comprende el estado de salud, las destrezas y las habilidades, y los aspectos mentales relacionados con las motivaciones, las creencias y las actitudes. En los hogares se incluyen el trabajo, y los atributos educativos y de salud de cada miembro. Además, se consideran características relacionadas con los hábitos, como el consumo de sustancias psicoactivas legales e ilegales, así como las actividades realizadas en el tiempo libre, la salud mental relacionada con el riesgo de depresión, la conducta suicida y la afición al juego. La salud física incluye el haberse sentido enfermo, o haber padecido alguna enfermedad en los cuatro meses anteriores, consultar a un profesional por estas dolencias, haber recibido alguna vacuna en el último año, haber recurrido a algún mecanismo legal para ejercer sus derechos, la calidad de la dentadura, la limitación o la discapacidad para desempeñarse en la vida diaria, y los aspectos de satisfacción con su calidad de vida y con los que le generan felicidad.

Correspondencia:

Doris Cardona, Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Calle 10 N° 22-04, Medellín, Colombia

Teléfono (574) 444 0555, extensión 1445

dcardona@ces.edu.co

Recibido: 10/04/17; aceptado: 28/08/17

Por otra parte, el capital físico se ha descrito como los recursos relacionados con los ahorros monetarios, las rentas y el acceso a créditos, acciones y bonos, entre otros, cuyos beneficios se extienden a otros miembros de la familia, y los bienes materiales como la vivienda, los medios de transporte, los animales, las maquinarias, los terrenos y los bienes durables útiles para la reproducción social que, aunque generan menor liquidez, dan mayor estabilidad. Entre estas características, se cuentan aquellas que algunos autores relacionan con la pobreza y que aumentan la vulnerabilidad, principalmente las variables de la vivienda y el acceso a los servicios públicos, las cuales, conjuntamente con la ocupación, los ingresos, los subsidios y la afiliación al sistema de seguridad social en salud y pensiones, proporcionan seguridad económica a las personas mayores.

El capital social se refiere a las relaciones con otras personas y a la capacidad de movilizarlos hacia el logro de metas individuales y colectivas (2). Dicho capital incluye características como la posición en el hogar, la familia y el grupo de amigos, así como las relaciones con los demás, incluidos los cuidadores, el lugar que se ocupa en el hogar, el acompañamiento para realizar actividades, las personas con las que se convive, el funcionamiento familiar, el número de personas de su red social y familiar, y la percepción de maltrato y discriminación.

A partir de estos criterios, la información empírica ha demostrado suficientemente (12,13) que los adultos mayores dependientes, debido a sus limitaciones funcionales para las actividades básicas cotidianas, tienen mayor riesgo físico y mental frente a la vulnerabilidad. El capital funcional es la capacidad para desarrollar actividades de forma autónoma e independiente; por lo tanto, implica un proceso individual, dinámico y cambiante que determina el desempeño funcional del individuo en las actividades más básicas y en las más complejas. En los adultos mayores, las características diferenciadoras son la periodicidad, la frecuencia y la intensidad de la actividad física; las actividades básicas como comer, bañarse, vestirse y asearse; las actividades instrumentales como el uso independiente del teléfono y del transporte público, hacer las compras, preparar y servir la comida, tomar adecuadamente los medicamentos y manejar su propio dinero, así como otras actividades físicas para fortalecer la fuerza muscular y la flexibilidad.

Mediante la medición de estas características, se buscó construir un índice de vulnerabilidad que contribuya a la detección oportuna del riesgo derivado del estado de salud física y mental, así como de los aspectos sociales y humanos.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio transversal cuantitativo con fuentes de información primaria en una población de adultos mayores encuestados por personal capacitado por los investigadores del grupo.

La población de referencia incluía 579.647 personas (expandida a 580.423; error muestral de 2,24 %) de 60 o más años, residentes en las zonas urbanas de Medellín (391.429), Barranquilla (146.445) y Pasto (42.271) en el 2016, según las proyecciones poblacionales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (14). La población de estudio estuvo constituida por una muestra probabilística de 1.514 adultos de ese rango de edad residentes en estas zonas en Medellín (495), Barranquilla (513) y Pasto (506).

El estudio se adelantó en dos etapas. En la primera, se seleccionaron diez barrios de cada comuna o localidad como unidad secundaria de muestreo mediante un muestreo sistemático aleatorio y, en la segunda, se seleccionó una manzana de cada barrio como unidad primaria de muestreo mediante la misma técnica. La unidad final de análisis incluyó a todos los adultos mayores residentes en las viviendas ubicadas en cada una de las manzanas seleccionadas.

Se incluyeron adultos de 60 o más años residentes en el área urbana que aceptaran participar y firmar el consentimiento informado, y se excluyeron aquellos con deterioro cognitivo según el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (15), es decir, con una puntuación inferior a los 13 puntos. También, se excluyeron los adultos mayores que estuvieran bajo el efecto de sustancias psicoactivas.

Las variables se distribuyeron entre las características de los cuatro capitales considerados en la vulnerabilidad (el humano, el físico, el social y el funcional), las cuales se transformaron posteriormente con cuantificación óptima usando el paquete estadístico SPSS™, versión 21 (licencia otorgada a la Universidad CES).

Análisis estadístico

Inicialmente, se hizo un análisis univariado con el cálculo de las medidas de frecuencia y las descriptivas, con el fin de caracterizar a los adultos

mayores según la ciudad de residencia. Se construyó después el índice de vulnerabilidad en el adulto mayor clasificando las variables categóricas después de su cuantificación óptima. Con ellas se corrieron los modelos multivariados mediante un análisis factorial con el método de componentes principales, hasta encontrar el modelo más parsimonioso con mayor varianza explicada. El índice se derivó con una muestra correspondiente al 70 % de los registros de la base original, validada internamente con el 30 % restante de los datos.

La validez de contenido se estableció mediante un análisis factorial exploratorio de los componentes principales con rotación ortogonal varimax, para mejorar la interpretación de los factores extraídos. Se calculó el índice de Kaiser-Meyer-Olkin como medida de adecuación de la muestra. De las 101 variables consideradas al comienzo del análisis (capital humano: 43, físico: 20: social, 21, funcional: 17), se obtuvieron 15 factores, considerando únicamente los ítems con saturaciones factoriales mayores de 0,7.

Con estos 15 factores, se construyó el modelo general de componentes principales. De nuevo aquí, la validez de contenido se estableció mediante el análisis de la adecuación de la muestra con el índice de Kaiser-Meyer-Olkin, con un resultado de 0,5, confirmando así que la muestra era adecuada para el análisis factorial. La prueba de esfericidad de Bartlett permitió el rechazo de la hipótesis nula, con lo cual se constató que las variables no estaban correlacionadas en la población ($\chi^2=134,061$; $p=0,000$).

Por último, usando la variable construida y categorizada para vulnerable o no vulnerable, se procedió a determinar los factores asociados mediante la prueba de ji al cuadrado (χ^2), y de medidas epidemiológicas como la razón de prevalencia (RP) cruda y ajustada, y los intervalos de confianza de 95 % (IC_{95%}); los valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad CES.

Resultados

Características de las personas mayores

Los participantes en el estudio fueron mayoritariamente mujeres (58,2 %), con una relación de 1:4 con respecto a los hombres. La edad promedio fue de 70,23 años (desviación estándar, DE=8,2

años) y la edad más frecuente fueron 69 años, en tanto que 50 % tenía 68 años o menos (rango intercuartílico, RI=11 años); la edad máxima fue de 104 años.

Se observó predominio de las personas casadas (38,2 %), seguidas de las viudas (25,7 %), las solteras (18,7 %), las separadas o divorciadas (8,7 %), y aquellas en unión libre (8,7 %). En cuanto al nivel de escolaridad, se halló que 54,9 % de los adultos mayores había cursado algún grado de educación primaria (5 o menos años de educación formal), 26,6 % había cursado algún grado de educación secundaria y 7,9 % había accedido a la educación terciaria, en tanto que 10,6 % no tenía ningún nivel educativo.

Capital humano

En este, el índice de Kaiser-Meyer-Olkin fue de 0,506, lo cual confirmó que la muestra era adecuada para el análisis factorial. La prueba de esfericidad de Bartlett permitió rechazar la hipótesis nula que afirmaba que las variables no estaban correlacionadas en la población ($\chi^2=2.260,37$; $p=0,000$).

En el análisis de componentes principales, se encontró una estructura factorial de cinco dimensiones que explicaron el 78,35 % de la varianza total. A estas dimensiones se les asignó un nombre, atendiendo a la mayoría de variables aglutinadas en cada componente: calidad de vida (dos variables relacionadas con la satisfacción con la vida y la salud), salud oral (dos variables relacionadas con las condiciones de la dentadura, aunque el tener dentadura parcial postiza aportó negativamente al capital), acceso a los servicios de salud (dos variables relacionadas con enfermarse y consultar a profesionales de la salud), salud mental (dos variables relacionadas con visitas a psiquiatras y psicólogos) y hábitos (dos variables relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas).

Capital físico

En este, también se validó el contenido mediante el análisis de la adecuación de la muestra con el índice de Kaiser-Meyer-Olkin, con un resultado de 0,870, lo cual confirmó que la muestra era adecuada para el análisis factorial. La prueba de esfericidad de Bartlett permitió rechazar la hipótesis nula, según la cual las variables no estaban correlacionadas en la población ($\chi^2=13.613,77$; $p=0,000$).

También, se analizaron los componentes principales y se encontró una estructura factorial de tres dimensiones que explicaron el 77,88 % de la

varianza total. Los componentes principales se denominaron como: acceso a los servicios públicos en la vivienda (siete variables relacionadas con los servicios de energía, acueducto, gas, internet y recolección de basuras); la ocupación (dos variables, aunque la ocupación en el sector informal de la economía aportó de forma negativa al capital físico) y poseer vivienda.

Capital social

En este, el índice de Kaiser-Meyer-Olkin fue de 0,512, lo que confirmó que la muestra era adecuada para el análisis factorial. La prueba de esfericidad de Bartlett permitió rechazar la hipótesis nula, según la cual las variables no estaban correlacionadas en la población ($\chi^2=978,73$; $p=0,000$).

La estructura factorial encontrada fue de cuatro dimensiones que explicaron el 70,64 % de la varianza total. Los componentes encontrados en este capital fueron el acompañamiento para realizar actividades físicas; la violencia intrafamiliar asociada con la disfuncionalidad familiar y una mala percepción de las relaciones que afectó de forma negativa el componente; la convivencia familiar, y la sensación de rechazo en el entorno.

Capital funcional

En este, la adecuación de la muestra también se analizó mediante el índice de Kaiser-Meyer-Olkin, con un resultado de 0,796, lo que equivale a que la muestra era adecuada para el análisis factorial. La prueba de esfericidad de Bartlett permitió rechazar la hipótesis nula ($\chi^2=7.906,93$; $p=0,000$).

Se encontró una estructura factorial de tres dimensiones que explicaron el 75,74 % de la varianza total. Los componentes que emergieron fueron la autonomía del adulto para realizar las actividades instrumentales de la vida diaria (hacer compras, tomar sus medicamentos, usar el transporte público, manejar sus asuntos económicos y preparar sus propias comidas) y el autocuidado relacionado con la capacidad de realizar actividades básicas de la vida diaria, como bañarse, vestirse y desvestirse, usar el sanitario y encargarse de su aseo personal, así como controlar esfínteres. Llama la atención que en este capital solo quedó incluida la independencia para realizar actividades funcionales y no así las variables relacionadas con la actividad física.

En la construcción del modelo final, se incluyeron los siguientes 15 componentes distribuidos en los cuatro capitales, con los cuales se construyó el índice de vulnerabilidad de los adultos mayores en las tres ciudades estudiadas.

1. *Capital humano*, cinco componentes con diez variables: calidad de vida (dos variables), salud oral (dos variables), acceso a los servicios de salud (dos variables), salud mental (dos variables), y hábitos (dos variables).
2. *Capital físico*, tres componentes con 11 variables: servicios públicos (siete variables), ocupación (dos variables) y poseer vivienda (dos variables).
3. *Capital social*, cuatro componentes con ocho variables: acompañamiento (dos variables), violencia intrafamiliar (dos variables), convivencia (dos variables) y discriminación (dos variables).
4. *Capital funcional*, tres componentes con 11 variables: autonomía (cinco variables), cuidado propio (cuatro variables) y control de esfínteres (dos variables).

Para el modelo global, también se analizó la adecuación de la muestra con el índice de Kaiser-Meyer-Olkin (0,5) y el rechazo de la hipótesis nula mediante la prueba de esfericidad de Bartlett ($\chi^2=188,479$; $p=0,000$). Se encontró una estructura factorial con las siguientes tres dimensiones que explicaron el 58,55 % de la varianza total (cuadro 1).

1. *Uso del tiempo*: conformado por un componente del capital humano que incluyó los hábitos de consumo de cigarrillo y alcohol, y otro del capital físico relacionado con la ocupación económica informal o con ser ama de casa.
2. *Independencia funcional*: conformado por un componente del capital funcional relacionado con la autonomía para desempeñar actividades instrumentales de la vida diaria (uso del transporte público, manejo de los propios asuntos económicos, preparar y servir sus comidas con independencia, tomar los medicamentos y realizar las compras), y otro componente relacionado con la calidad de vida, el cual evidenciaba que cuanto mayor era la satisfacción con la vida y la salud, menor era la vulnerabilidad, es decir, una relación inversamente proporcional.
3. *Bienestar subjetivo*: conformado por dos componentes, uno de salud mental, que incluyó el riesgo de padecer depresión, ansiedad, conducta suicida, afición al juego y deterioro cognitivo, y el otro relacionado con el hecho de que contar con compañía para salir y realizar algunas actividades disminuía la vulnerabilidad.

Factores asociados con la vulnerabilidad

A partir de los coeficientes de estos factores, se construyó la escala de vulnerabilidad con dos

Cuadro 1. Componentes principales de la vulnerabilidad de los adultos mayores en Medellín, Barranquilla y Pasto, 2016

Vulnerabilidad del adulto mayor	Componentes principales del índice		
	Uso del tiempo	Independencia funcional	Bienestar subjetivo
Ocupación (CF) (Ocupación y empleo)	0,794		
Hábitos (CH) (Consumo de cigarrillo y alcohol)	-0,793		
Calidad de vida (CH) (Satisfacción con la vida y la salud)		-0,740	
Autonomía (CFu) (Actividades instrumentales de la vida diaria)		0,739	
Salud mental (CH) (Visita a psiquiatra y psicólogo)			0,756
Acompañamiento (CS) (Para realizar actividad física)			-0,716

CH: capital humano; CF: capital físico; CS: capital social; CFu: capital funcional

niveles: aquellas personas que no registraron coeficientes negativos se consideraron como “no vulnerables” y aquellas que presentaron algún coeficiente negativo se denominaron “vulnerables”. Así, se encontró que el 20,7 % de las personas mayores no registraban vulnerabilidad, pero el restante 79,3 % sí. Por ciudad, las personas mayores residentes en Pasto fueron las que registraron mayor vulnerabilidad (86,3 %), comparadas con las residentes en las otras dos ciudades estudiadas, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=33,375$; $p=0,000$) (cuadro 2).

La mayoría de las personas vulnerables eran de sexo femenino, con edades entre los 60 y los 74 años, casadas, con un nivel educativo de primaria y residentes en viviendas de estrato 2. La probabilidad de ser vulnerable fue mayor en quienes residían en Pasto, comparados con los de Medellín, en los hombres con respecto a las mujeres, en los longevos (entre 90 y 99 años de edad), en quienes vivían en unión libre, en quienes habían terminado solo la primaria con respecto a los que tenían educación terciaria, en los padres jefes de hogar y en quienes pertenecían al estrato socioeconómico 2 (cuadro 2).

Las variables estadísticamente significativas asociadas con la condición de vulnerabilidad, fueron la ciudad, el sexo, el nivel educativo y el rol en el hogar (cuadro 2). Según las escalas calculadas en el estudio, es evidente que todas se asociaron estadísticamente con la vulnerabilidad: tener escaso apoyo social (RP=2,4), vivir en una familia muy disfuncional (RP=4,0), tener riesgo de depresión (RP=18,2), tener riesgo de ansiedad (RP=1,8), presentar algún problema de salud mental (RP=1,6) o haber sido maltratado (RP=2,0) (cuadro 3).

Por último, al ajustar el modelo explicativo por todas las variables estadísticamente significativas asociadas con la vulnerabilidad, se observó que las siguientes condiciones aumentaban la probabilidad de ser vulnerable: ser residente en Pasto, ser hombre en el rol de padre y jefe del hogar, y tener riesgo establecido de depresión. Las demás categorías perdieron la significación estadística, pero constituyen condiciones que, de todas maneras, aumentaban la probabilidad de presentar vulnerabilidad (cuadro 4).

Discusión

En este estudio se construyó y se validó internamente un índice de vulnerabilidad de los adultos mayores en tres ciudades de Colombia, a partir de características implícitas en los capitales físico, social, humano y funcional, y se determinaron los factores asociados en un marco conceptual de la vulnerabilidad entendida como el resultado de la interacción de características y de relaciones entre los riesgos sociales (amenazas y exposiciones) y los activos (capacidades de afrontamiento) en contextos específicos (16,17).

Se usó el concepto de vulnerabilidad de Katzman (2), y se agregó un cuarto capital (funcional) a los tres capitales propuestos (humano, físico y social), dada la información comprobada sobre el aporte de la autonomía y la independencia funcional en la calidad de vida.

En diversos estudios se resaltan algunos de los factores que inciden en la vulnerabilidad social de las poblaciones mayores de 60 años, entre ellos, la edad, el sexo y el nivel de estudios (18). Variables como ser hombre y el nivel educativo, se asociaron con la condición de vulnerabilidad. A pesar de que

al ajustar el nivel educativo por las demás variables este perdió fuerza en la asociación, se pudo establecer que a menor nivel educativo, mayor es la vulnerabilidad. En este sentido, más de la mitad de la población (55 %) del estudio tenía cinco años de educación formal o menos.

En cuanto al capital humano, se consideró la salud mental de la persona mayor, incluidas condiciones como la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo, pero el riesgo de depresión fue el único que se asoció estadísticamente con la vulnerabilidad, aumentando a medida que se pasaba de un riesgo moderado a uno más alto. A nivel mundial ha cobrado gran relevancia la presencia de la depresión. En un estudio realizado en Arabia Saudí, se reportó una prevalencia de 39 % en personas mayores de 60 años en una muestra comunitaria (19); en España, en una población de mayores de 64 años, la

prevalencia se ubicó en 19,7% (20), y en Alemania, el riesgo de depresión se detectó en 9,7 % de las personas mayores de 75 años sin demencia (21).

En Colombia, según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2010, la prevalencia de depresión fue de 9,5 % (22), en tanto que, en el último estudio sobre salud mental en el 2015 (23), se reportó que en las personas mayores de 45 años la prevalencia de cualquier trastorno depresivo se situaba en 5 %, siendo inferior a la encontrada en el presente estudio, en el que el riesgo de depresión fue de 7,6 %. En la comparación por ciudades, se encontró que en Pasto la prevalencia del riesgo fue de 28 %, es decir, uno de cada tres adultos mayores entrevistados en esta ciudad tenía la probabilidad de sufrir este padecimiento mental, prevalencia similar al 26,3 % encontrado en Bogotá en el 2013 (24).

Cuadro 2. Distribución absoluta y porcentual de los adultos mayores según el índice de vulnerabilidad y las variables socio-demográficas en Medellín, Barranquilla y Pasto, 2016

Factores asociados		Vulnerabilidad				RPc	IC _{95%}		χ^2	p
		Vulnerable		No vulnerable			Li	Ls		
		n	%	n	%					
Ciudad	Medellín	329	28,4	133	43,9	1,00	-	-	32,4	0,000*
	Barranquilla	402	34,7	102	33,7	1,59	1,19	2,14		
	Pasto	429	37,0	68	22,4	2,55	1,84	3,53		
Sexo	Hombre	455	39,2	48	15,8	3,43	2,47	4,77	53,5	0,000*
	Mujer	705	60,8	255	84,2	1,00	-	-		
Grupo de edad	Joven (60 a 74 años)	841	72,5	227	74,9	1,00	-	-	3,4	0,330
	Viejo (75 a 89 años)	294	25,3	75	24,8	1,06	0,79	1,42		
	Longevo (90 a 99 años)	24	2,1	1	0,3	6,48	0,87	48,14		
	Centenario	1	0,1	0	0,0	NC	NC	NC		
Estado civil	Soltero	185	15,9	50	16,5	1,00	-	-	2,1	0,724
	Casado	468	40,3	126	41,6	1,00	0,69	1,45		
	Unión libre	120	10,3	23	7,6	1,41	0,82	2,43		
	Separado/divorciado	102	8,8	28	9,2	0,99	0,58	1,66		
	Viudo	285	24,6	76	25,1	1,01	0,68	1,52		
Nivel educativo	Ninguno	114	9,8	26	8,6	1,67	0,95	2,96	10,8	0,013*
	Primaria	637	54,9	140	46,2	1,74	1,14	2,64		
	Secundaria	312	26,9	100	33,0	1,19	0,77	1,85		
	Terciaria	97	8,4	37	12,2	1,00	-	-		
Rol en el hogar	Jefe de hogar	745	64,3	172	56,8	1,48	0,82	2,66	25,35	0,000*
	Cónyuge del jefe	185	16,0	81	26,7	0,78	0,42	1,45		
	Padre del jefe	142	12,3	20	6,6	2,42	1,16	5,04		
	Hermano del jefe	40	3,5	14	4,6	0,97	0,42	2,24		
	Otro	47	4,1	16	5,3	1,00	-	-		
Estrato socio-económico	1	312	26,9	76	25,1	1,03	0,11	9,32	7,6	0,179
	2	472	40,7	112	37,0	1,05	0,12	9,52		
	3	301	26,0	84	27,7	0,90	0,10	8,12		
	4	49	4,2	18	5,9	0,68	0,07	6,50		
	5	21	1,8	12	4,0	0,44	0,04	4,38		
	6	4	0,3	1	0,3	1,00	-	-		
Ingreso económico en el mes anterior	Sí	650	56,1	176	58,1	1,00	-	-	0,4	0,541
	No	508	43,9	127	41,9	1,08	0,84	1,40		

*RPc: razón de prevalencia cruda; NC: no se calculó; IC: intervalo de confianza; Li: límite inferior; Ls: límite superior; *p: valor estadísticamente significativo

Cuadro 4. Razón de prevalencia de la vulnerabilidad en el adulto mayor según los factores asociados, 2016

Variable	RPC	IC _{95%}		RPa	IC _{95%}		χ^2	p	
		Li	Ls		Li	Ls			
Ciudad	Medellín	1,000	-	-	1,000	-	-	27,2	0,000*
	Barranquilla	1,593	1,2	2,143	2,0	1,45	2,86		
	Pasto	2,55	1,8	3,532	2,3	1,62	3,36		
Sexo	Hombre	3,429	2,5	4,77	3,6	2,48	5,17	46,5	0,000*
	Mujer	1,000	-	-	1,000	-	-		
Nivel educativo	Ninguno	1,672	0,9	2,957	1,7	0,85	3,22	7,2	0,065
	Primaria	1,736	1,1	2,643	1,8	1,09	2,89		
	Secundaria	1,19	0,8	1,849	1,2	0,76	2,04		
	Terciaria	1,000	-	-	1,000	-	-		
Rol en el hogar	Jefe de hogar	1,48	0,82	2,66	1,5	0,77	2,87	13,0	0,011*
	Cónyuge del jefe	0,78	0,42	1,45	1,1	0,53	2,15		
	Padre del jefe	2,42	1,16	5,04	2,7	1,21	6,03		
	Hermano del jefe	0,97	0,42	2,24	1,0	0,39	2,40		
	Otro	1,000	-	-	1,000	-	-		
Estrato socio-económico	1	1,03	0,11	9,32	0,6	0,06	5,48	2,8	0,733
	2	1,05	0,12	9,52	0,7	0,07	6,33		
	3	0,90	0,10	8,12	0,6	0,06	5,71		
	4	0,68	0,07	6,50	0,4	0,04	4,36		
	5	0,44	0,04	4,38	0,5	0,04	4,85		
	6	1,000	-	-	1,000	-	-		
Apoyo social	Adecuado	1,000	-	-	1,000	-	-	0,189	0,664
	Escaso	2,4	1,3	4,4	0,8	0,4	1,8		
Disfuncionalidad familiar	Grave	4,0	1,8	8,7	2,2	0,8	5,8	5,928	0,115
	Moderado	2,1	1,2	3,7	1,5	0,8	2,8		
	Leve	1,7	1,3	2,4	1,4	1,0	2,1		
	Familia funcional	1,000	-	-	1,000	-	-		
Riesgo de depresión	Sin depresión	1,000	-	-	1,000	-	-	8,687	0,013*
	Probable	2,5	1,4	4,4	2,0	1,0	4,2		
	Establecida	18,2	2,5	131,7	13,8	1,8	107,7		
Riesgo de ansiedad	No	1,000	-	-	1,000	-	-	0,932	0,334
	Sí	1,8	1,1	3,0	0,7	0,4	1,4		
	Sin problemas	1,0	-	-	1,0	-	-		
Salud mental	Deteriorada	1,6	1,2	2,2	1,1	0,7	1,7	0,045	0,832
Maltrato	No	1,000	-	-	1,000	-	-	0,608	0,435
	Sí	2,0	1,2	3,4	1,3	0,7	2,3		

*RPC: razón de prevalencia cruda; RPa: razón de prevalencia ajustada; NC: no se calculó; IC: intervalo de confianza; Li: límite inferior; Ls: límite superior; *p: valor estadísticamente significativo

Los trastornos de ansiedad en la población adulta mayor han recibido menor atención que otros y son pocos los estudios sobre la presencia de ansiedad en esta población, lo cual dificulta las comparaciones. Algunos de los datos reportados, de hace una década, muestran prevalencias de ansiedad que oscilan entre 4 y 50 %, lo que indica que las estrategias para su atención han sido insuficientes, pues la prevalencia del riesgo de ansiedad en el presente estudio fue cercana al 10 %. En un estudio en México, se halló una prevalencia de ansiedad cercana al 50 % en la población mayor de 55 años (25); en Puerto Rico, se encontró una de 6,9 % (26), mientras que en Nueva Zelanda, fue de 3,8 % (27), y en Chile, se encontraron prevalencias entre 7,9 y 13,3 % (28).

En el presente estudio, se presentó riesgo de ansiedad en 9,2 % de los adultos mayores, siendo

los residentes en Pasto quienes presentaron la mayor prevalencia (20,8 %) y los de Barranquilla, la menor (4,3 %). En cuanto a las diferencias por sexo, se encontró que la prevalencia en las mujeres era mayor que en los hombres, similar a lo reportado en Estados Unidos en un estudio del 2006 en el que se halló que los trastornos de ansiedad eran dos veces más prevalentes en las mujeres (29).

La prevalencia de deterioro cognitivo en este estudio se clasificó como levemente grave, pues entre los criterios de selección debieron excluirse los adultos mayores cuyo deterioro de la capacidad cognitiva les impedía responder a los cuestionarios, y, por lo tanto, la prevalencia fue de 4 %, similar a la reportada por Mejía, *et al.*, en México (30), pero menor a la registrada en el Estudio Nacional de Salud,

Bienestar y Envejecimiento (SABE) (23) realizado en Colombia en el 2015, en el cual se reportó una prevalencia de deterioro cognitivo leve de 17 %.

Se observó que la frecuencia de deterioro cognitivo era más alta en el sexo masculino, aunque la asociación no fue significativa, al igual que en el estudio de Escobar, *et al.*, en Perú (31). El predominio del deterioro cognitivo en hombres se ha documentado ampliamente en estudios nacionales e internacionales (31-34); sin embargo, algunas de las diferencias reportadas con relación al sexo podrían deberse a las distribuciones socioculturales de las poblaciones. Se encontró una clara asociación entre el deterioro cognitivo y la edad, con mayor predominio (60,8 %) en los adultos mayores entre 75 y 89 años de edad en las tres ciudades, lo cual coincide con lo encontrado en Perú (31), México (32), Cuba (35) y Chile (36). En la mayoría de los estudios consultados, se señala una importante relación entre la edad y el funcionamiento cognitivo, explicable por los cambios del metabolismo a medida que avanza la edad, lo que se traduce en una disminución de la entrada de glucosa y la recaptación de glutamato extracelular con la consecuente muerte de neuronas en el hipocampo. Si a ello se añaden los componentes del estilo de vida, las probabilidades de un mayor deterioro cognitivo a medida que se envejece es más alta (37).

Una posible limitación en el estudio de la capacidad cognitiva fue el instrumento de medición, ya que se usó uno diseñado para la detección, mas no para el diagnóstico del deterioro cognitivo grave, aunque sí permite detectar a quienes requerirían una posterior evaluación con una batería neuropsicológica de diagnóstico aplicada por personal especializado.

En cuanto al capital social, el apoyo con el que las personas cuentan constituye una alternativa con efectos positivos en diferentes ámbitos de la vida, sobre todo en la dinámica familiar (38). En el presente estudio, se evidenció que 6 % de los adultos mayores tenía poco apoyo de su entorno social, y 90,6 % de este porcentaje pertenecía a familias disfuncionales. Con el correr de los años, las limitaciones y el nivel de dependencia de los adultos mayores implican que tengan que vivir con sus hijos u otros familiares, en hogares en los que generalmente predomina la tipología familiar extensa (39-41). En este sentido, se encontró que en Medellín y Barranquilla más de la mitad de los adultos mayores pertenecía a familias extensas, en tanto que en Pasto predominaron las familias

nucleares. Al igual que en otros estudios, en este también se encontró que los adultos mayores percibían su familia como funcional (39).

En cuanto al problema del maltrato del adulto mayor en las familias, este ya se considera como un problema de salud pública muy subestimado a nivel mundial (42-44). En este estudio, se registró una prevalencia de maltrato de 7,1 % en las tres ciudades, siendo mayor en Pasto (13 %) que en las otras dos ciudades. Dicha prevalencia es superior a la encontrada en países desarrollados (alrededor del 4 %) (45). Según datos del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, entre el 2004 y el 2011, alrededor de 10.000 adultos mayores fueron víctimas de alguna agresión en el país (46). En una revisión sistemática, se encontró que, según los estudios en población general, 6 % de las personas reportó maltrato (47). Entre las prevalencias más altas se encuentra la registrada en un área rural de Egipto (43,7 %), siendo la negligencia la forma más frecuente (42), en tanto que, entre las prevalencias más bajas, está la reportada en España en el 2008 (0,8 %) (48). En México, en la Encuesta sobre Maltrato a Personas Mayores (EMPAM-DF) del 2006, se registró una prevalencia de maltrato de 16,2 % (49) y, en un estudio del 2012 en adultos mayores que no residían en instituciones, se encontró una prevalencia de maltrato de 10,3 %.

Como se ha reportado en diversos estudios (48,50-52), en el nuestro el porcentaje de maltrato en las mujeres fue mayor que en los hombres (48,53). En cuanto a los recursos económicos, se observó que el porcentaje de personas maltratadas fue mayor entre quienes contaban con algún ingreso, lo cual se contrapone a los resultados de otros estudios, en los que los adultos mayores sin ingresos económicos eran más propensos al maltrato (42). Se encontró que 15,6 % de los adultos mayores maltratados correspondía a aquellos que dependían de otras personas para realizar actividades básicas de la vida diaria, aunque la asociación no fue significativa. En otros estudios se ha determinado la dependencia como un factor de riesgo para el maltrato.

Con respecto a la capacidad funcional de los adultos mayores, en el presente estudio se encontró que nueve de cada diez personas tenían independencia funcional; los factores asociados a la capacidad funcional fueron la edad (adultos entre 60 y 74 años), la actividad física y no tener discapacidad motriz ni riesgo nutricional.

Aunque la evidencia empírica se ha centrado principalmente en los factores asociados con el deterioro de la capacidad funcional (54,55), deben destacarse las características asociadas con la independencia funcional de los adultos mayores en respuesta a los nuevos retos que plantea el envejecimiento activo, lo que exige garantizarles una vida saludable y digna, así como formas de trabajo y otros componentes positivos, como la actividad física, una adecuada nutrición y la prevención de la discapacidad motriz.

Estas características concuerdan con las reportadas en estudios recientes, en los cuales se ha constatado que factores demográficos, como la edad, los hábitos de vida y el cuidado de la salud, están asociados con la independencia funcional (11,55-57). Aunque en este estudio se registró una prevalencia alta de adultos mayores con independencia funcional, hubo una diferencia significativa entre los adultos mayores más jóvenes (de 60 a 74 años) y aquellos con 75 o más años, lo cual concuerda con los resultados de la reciente encuesta nacional SABE, en la cual la dependencia fue menor de 20 % en el grupo etario de 60 a 74 años, comparado con el grupo de 85 o más años (más de 40%) (23). En este sentido, en estudios recientes en Brasil, se halló una asociación entre el deterioro de la capacidad funcional y la edad, el sedentarismo, la presencia de enfermedades y la inactividad física (12).

En cuanto al riesgo nutricional, se ha documentado que el bienestar nutricional es un factor determinante de la capacidad funcional, la independencia y la calidad de vida de los adultos mayores (54,55,58,59). En un estudio reciente en Japón, se encontró que, a mayor riesgo nutricional, mayor deterioro de la capacidad funcional; la proporción de independencia funcional de los adultos sin riesgo nutricional fue de 98,1 %, en tanto que, en aquellos con riesgo nutricional alto, esta proporción se redujo a 87,8 % (54). En otro estudio en esta misma región, se había encontrado previamente que la dependencia funcional de los adultos mayores de tres grupos étnicos rurales era mayor del 20 % y que factores como el índice de masa corporal, la reducción del apetito y el número de comidas diarias, constituían factores de predicción del estado de la capacidad funcional de este grupo poblacional (59). Aunque en el presente estudio no se indagó por el tipo de alimentación, al ajustar por las variables de predicción, se encontró que, por cada dos personas sin riesgo nutricional e independencia funcional, solo una con riesgo nutricional presentaba también independencia.

Se sabe que la actividad física es beneficiosa para la salud, pues mejora las funciones respiratorias, el estado muscular y el óseo, y repercute positivamente en la capacidad funcional de los adultos mayores, previniendo, además, el deterioro cognitivo y de la salud mental. La mortalidad por enfermedades crónicas en las personas mayores que realizan algún tipo de actividad física es menor y su estado cardiovascular es mejor, en comparación con los menos activos (60). Aunque en algunos estudios se ha encontrado una asociación entre la capacidad funcional y otros factores demográficos, sociales, de salud, de hábitos y de mala percepción de la propia salud (61), que no se registró en este estudio, sí se encontraron diferencias proporcionales en la capacidad funcional según la categoría de dichas variables. La ausencia de asociación puede explicarse por la poca heterogeneidad en las variables sociales y de percepción que no fueron incluidas en el modelo final. También, se encontró que variables como la calidad de vida y la participación comunitaria, que registraron una significación importante en el análisis bivariado, no aparecieron como factores asociados en el modelo final, quizá debido a la homogeneidad en las respuestas.

Como lo plantean algunos autores, la vulnerabilidad está relacionada con la pobreza y, por eso, es necesario establecer las condiciones económicas de las personas mayores. En este sentido, se encontró que cuatro de cada diez personas mayores requerían del apoyo económico de familiares, amigos u organizaciones. Dicha dependencia económica puede llevarlos a la pobreza, principalmente a las mujeres, pues más de la mitad (54,3 %) de ellas no había percibido ingresos en el mes anterior a la encuesta, con las implicaciones que esto tiene para personas cuya edad les limita el acceso al empleo formal. Esta falta de ingresos indica que otro componente del índice de vulnerabilidad relacionado con el uso del tiempo y la ocupación, es la necesidad de tener un empleo más formal que garantice a las personas mayores un ingreso económico más constante.

El otro componente de la vulnerabilidad fue la independencia funcional frente a las actividades de la vida diaria. Las características relacionadas con dicha independencia constituyen una red compleja, por lo cual deben reorientarse las acciones para promover mejor salud y calidad de vida en los adultos mayores, potenciando su capacidad funcional.

Una posible limitación del estudio serían los sesgos de información en la medición de algunas de las variables, pues el reporte lo hicieron los propios participantes, quienes no necesariamente tenían información precisa sobre algunas condiciones clínicas, o presentaban vacíos de memoria. Ello explicaría que algunas variables, como la presencia de enfermedad, la percepción de la salud y la calidad de vida, no hayan quedado incluidas en el modelo.

Al construir el índice de vulnerabilidad, se encontró que el bienestar subjetivo aportaba o disminuía la condición de vulnerable, siendo esta mayor en aquellos con riesgo de padecer depresión, ansiedad o deterioro cognitivo

Los resultados obtenidos sirven como base conceptual en el análisis del impacto del envejecimiento poblacional en las comunidades, y aportan elementos para el mejoramiento de la calidad de vida del adulto mayor, principalmente, en aspectos como la capacidad funcional para mantener la independencia el mayor tiempo posible, el fortalecimiento de la salud mental para evitar los riesgos de padecer depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, y adquirir hábitos deletéreos que pueden influir en su bienestar subjetivo.

Asimismo, permiten visualizar los requisitos institucionales futuros de los programas de promoción y prevención, y la necesidad de mejorar la cobertura en seguridad social y las condiciones de vida de un grupo poblacional que aumenta día a día sin que las sociedades se percaten ni se preparen adecuadamente para ello.

Este índice constituye un instrumento de detección y seguimiento ideal para los profesionales que atienden esta población, y puede orientar a los responsables de las decisiones en la adopción de estrategias de reducción del riesgo de vulnerabilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Colciencias (código 122871149710) y Universidad CES.

Referencias

- González L.** Vulnerabilidad socio-demográfica en el Gran Córdoba. Diagnóstico y perspectivas en el período 2001-16. Fecha de consulta: 28 de marzo de 2016. Disponible en: http://www.redaepa.org.ar/jornadas/ixjornadas/resumenes/Se27-Prospectiva_Arriaga/GonzalezVulnerabilidad2001_16.pdf
- Kaztman R.** Notas sobre la medición de la vulnerabilidad social. Santiago de Chile: CEPAL; 2000. p. 275-301.
- Organización de las Naciones Unidas, Comisión Económica para América Latina y el Caribe.** Vulnerabilidad sociodemográfica: viejos y nuevos riesgos para comunidades, hogares y personas. Fecha de consulta: 26 de julio de 2017. Disponible en: <http://www.cepal.org/publicaciones/xml/4/11674/LCW3-Vulnerabilidad.pdf>
- Sánchez D.** Contexto ambiental y experiencia espacial de envejecer en el lugar: el caso de Granada. *Pap Poblac.* 2009;15:175-213.
- Sánchez WB.** Vulnerabilidad socio-demográfica de las personas de la tercera edad. Estudio de caso, centro histórico de La Habana. *Cuadernos Geográficos.* 2013;52:153-77.
- Bazo MT.** Consecuencias del envejecimiento en la sociedad española actual. En: Kristensen B, Álvarez Pousa L, Evans Pim J, editores. *Comunicación e pessoas maiores.* Actas do Foro Internacional. Santiago de Compostela: Colexio Profesional de Xornalistas de Galicia; 2007. p. 239-56.
- González C, Ham-Chande R.** Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud Pública Méx.* 2007;49:s448-58.
- González DS.** Geografía del envejecimiento vulnerable y su contexto ambiental en la ciudad de Granada: discapacidad, dependencia y exclusión social. *Cuadernos Geográficos.* 2009;45:107-35.
- Chatterji S.** Health, functioning, and disability in older adults present status and future implications. *Lancet.* 2014;385:563-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61462-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61462-8)
- Stephoe A, Deaton A, Stone A.** Subjective wellbeing, health, and ageing. *Lancet.* 2014;385:640-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61489-0)
- Dong X, Simon MA.** Vulnerability risk index profile for elder abuse in a community dwelling. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:10-5.
- Ahlgvist A, Nyfors H, Suhonen R.** Factors associated with older people's independent living from the viewpoint of health and functional capacity: A register-based study. *Nurs Open.* 2016;3:79-89. <https://doi.org/10.1002/nop2.39>
- Kagawa CA, Corrente JE.** Análise da capacidade funcional em idosos do município de Avaré-SP: fatores associados. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2015;18:577-86. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14140>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Proyecciones de población: proyecciones municipales 2005-2011. Fecha de consulta: 7 de abril de 2016. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/p_20052011_Ajustadosedadessimples024.xls
- Icaza M, Albala C.** Minimental State Examinations del estudio de demencia en Chile: análisis estadístico. Washington, D.C.: OPS; 1999.
- Delor F, Hubert M.** Revisiting the concept of 'vulnerability'. *Soc Sci Med.* 2000;50:1557-70. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00465-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00465-7)
- Sánchez D.** Envejecimiento demográfico urbano y sus repercusiones socioespaciales en México. *Retos de la planeación gerontológica.* *Rev Geogr Norte Gd.* 2007;38:45-61. <https://doi.org/10.4067/S0718-34022007000200003>

18. **Vázquez DC, González DS.** Los ancianos al desván. El proceso de degradación biológica y social de la población mayor del municipio de Granada. Cuadernos Geográficos. 2005;36:255-74.
19. **Al-Shammari SA, Al-Subaie A.** Prevalence and correlates of depression among Saudi elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:739-47.
20. **Urbina JR, Flores JM, García MP, Torres L, Torrubias RM.** Depressive symptoms in the elderly. Prevalence and associated factors. *Gac Sanit.* 2007;21:37-42.
21. **Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Köhler L, Jessen F, Maier W, Fuchs A.** Prevalence and risk factors for depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older. *J Affect Disord.* 2008;111:153-63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.008>
22. **Aldana RA, Pedraza JA.** Análisis de la depresión en el adulto mayor en la encuesta nacional de demografía y salud 2010. Tesis. Bogotá: Universidad del Rosario; 2012.
23. **Ministerio de Salud, Colciencias.** SABE Colombia 2015: Estudio Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento. Fecha de consulta: 27 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Resumen-Ejecutivo-Encuesta-SABE.pdf>
24. **Gómez C, Rodríguez M, Díaz N, Cano C, Tamayo N.** Depresión y satisfacción con la vida en personas mayores de 60 años en Bogotá: Encuesta de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE). *Rev Colomb Psiquiat.* 2013;43(Supl.1):65-70.
25. **Quiroz C, Flores R.** Ansiedad y depresión en adultos mayores. *Psicología y Salud.* 2007;17:291-300.
26. **Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio M, Bravo M, Martínez R, et al.** The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:727-35. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800200053008>
27. **Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelbert CT, Schatzberg AF.** Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;173:24-8.
28. **Antequera-Jurado F.** Trastornos de ansiedad en el anciano. *Psicogeriatría.* 2009;1:37-47.
29. **Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L.** Prevalence and incidence studies of anxiety disorders. A systematic review of literature. *Can J Psychiatry.* 2006;51:100-13. <https://doi.org/10.1177/070674370605100206>
30. **Mejía S, Miguel A, Villa A, Ruiz L, Gutiérrez L.** Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública Méx.* 2007;49(Supl.4):475-81.
31. **Escobar G, Ramos L, Rodríguez C, Montero A, Peñalva J, Valencia K.** Deterioro cognitivo leve en adultos mayores pertenecientes a clubes y albergues de la tercera edad de la ciudad de Tacna. *Rev Psicol Arequipa.* 2013;3:27-38.
32. **Ibarra L, Villareal J, Salinas R.** Capacidad cognitiva de los pacientes de un servicio geriátrico ambulatorio en Monterrey, México. *Med Univer.* 2006;8:84-7.
33. **Moquillaza M, León E, Dongo M, Munayco C.** Características sociodemográficas y de salud de los adultos mayores en situación de calle en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2015;32:693-9.
34. **Cerquera AM.** Relación entre los procesos cognitivos y el nivel de depresión en las adultas mayores institucionalizadas en el Asilo San Antonio de Bucaramanga. *Univ Psychol.* 2008;7:271-81.
35. **Rodríguez JR, Tabares VZ, Jiménez ES, López RS, Del Carmen M.** El manejo del adulto mayor. *Panor Cuba Salud.* 2014;9:35-41.
36. **Poblete F, Matus C, Díaz E, Vidal P, Ayala M.** Depresión, cognición y calidad de vida en adultos mayores activos. *Revista Ciencias de la Actividad Física UCM.* 2015;16:71-7.
37. **Carlson N.** Fisiología de la conducta. Primera edición. Madrid: Editorial Pearson; 2009.
38. **Sierra O, Madariaga C, Abello R.** Relación entre la pertenencia a redes sociales y dinámica familiar de mujeres trabajadoras en condiciones de pobreza. *Psicología desde el Caribe.* 1998;1:94-113.
39. **Martín P, María M, Delgado A, Ferregut N, Augusto J, Álvarez K, et al.** Medio familiar de los adultos mayores. *Rev Cienc Médicas Pinar Río.* 2012;16:97-104.
40. **Herrera PM.** Jubilación y vejez, su repercusión en la salud familiar. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2008;24:1-7.
41. **Ramos EF.** Caracterización del riesgo familiar total de las familias con adulto mayor ubicadas en la Comuna Seis del municipio de Ibagué. *Salud Uninorte.* 2008;24:248-57.
42. **Abdel Rahman TT, El Gaafary MM.** Elder mistreatment in a rural area in Egypt. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:532-7. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00780.x>
43. **Dong X, Simon M, De Leon CM, Fulmer T, Beck T, Hebert L, et al.** Elder self-neglect and abuse and mortality risk in a community-dwelling population. *JAMA.* 2009;302:517-26. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1109>
44. **Muñoz J.** Personas mayores y malos tratos. Madrid: Psicología Pirámide; 2004. p. 10-40.
45. **Organización Mundial de la Salud.** Datos interesantes acerca del envejecimiento. Envejecimiento y ciclo de vida. Fecha de consulta: 3 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
46. **Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.** Boletín trimestral. Violencia al adulto mayor en el contexto intrafamiliar. Fecha de consulta: 6 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.medicinalegal.gov.co/documentos/10180/28521/3+BOLETINADULTOMAYOR.pdf/a7c1d74e-d034-4e5d-a3ee-402d63148aa7>
47. **Cooper C, Selwood A, Livingston G.** The prevalence of elder abuse and neglect: A systematic review. *Age Ageing.* 2008;37:151-60. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm194>.
48. **Marmolejo I.** Factores de riesgo del maltrato de personas mayores en la familia en población española. *Rev Serv Soc.* 2009;45:49-57.
49. **Giraldo M.** Análisis de la información estadística. Encuesta sobre maltrato a personas adultas mayores en el Distrito Federal 2006 (EMPAM-DF). Gobierno del Distrito Federal. Fecha de consulta: 26 de marzo de 2016. Disponible en: http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/investigacion/analisis_EMPAMDF.pdf
50. **Dolan V.** Risk factors for elder abuse. *J Insur Med* 1999; 31:13-20.

51. **Marks N.** Gender issues in elder abuse. *Journal of Marriage and Family*. 1998;60:544-5.
52. **Philips L.** Domestic violence and aging women. *Geriatr Nurs*. 2000;21:188-93. <https://doi.org/10.1067/mgn.2000.109584>
53. **Iborra I.** Maltrato de personas mayores en la familia en España. Valencia: Fundación de la Comunitat Valenciana para el Estudio de la Violencia; 2008.
54. **Sugiura Y, Tanimoto Y, Imbe A, Inaba Y, Sakai S, Shishikura K, et al.** Association between functional capacity decline and nutritional status based on the nutrition screening initiative checklist: A 2- year cohort study of Japanese Community-Dwelling Elderly. *PLoS One*. 2016;11:e0166037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166037>
55. **Dorantes G, Ávila JA, Mejía A, Gutiérrez LM.** Factores asociados con la dependencia funcional en los adultos mayores: un análisis secundario del Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México, 2001. *Rev Panam Salud Pública*. 2007;2:1-11. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000600001>
56. **Cortés C, Cardona D, Segura A, Garzón MO.** Factores físicos y mentales asociados con la capacidad funcional del adulto mayor. Antioquia, Colombia, 2012. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2016;18:167-78. <https://doi.org/10.15446/rsap.v18n2.49237>
57. **Trize D, Conti MH, Gatti MA, Quintino NM, Simeño SF, Vitta A.** Factors associated with functional capacity of elderly registered in the Family Health Strategy. *Fisioter Pesqui*. 2014;21:378-83. <https://doi.org/10.590/1809-2950/13223421042014>
58. **Mai E, Tsubota M, Kikuya M, Satoh M, Inoue R, Hosaka M, et al.** Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly adults: The Ohasama study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:426-34. <https://doi.org/10.1111/jgs.12690>
59. **Joweria N, Miho F, Tsukasa I.** Nutritional status and functional capacity of community-dwelling elderly in southern Laos. *Environ Health Prev Med*. 2014;19:143-50. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0367-1>.
60. **Organización Mundial de la Salud.** La actividad física en los adultos mayores. Fecha de consulta: 6 de abril de 2016. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/es/
61. **Menéndez J, Guevara A, Arcia N, Díaz EM, Marín C, Alfonso JC.** Enfermedades crónicas y limitación funcional en adultos mayores. Estudio comparativo en siete ciudades de América Latina y el Caribe. 2014. Fecha de consulta: 5 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.repositoriocdpd.net:8080/handle/123456789/371>.

ARTÍCULO ORIGINAL

Adaptación al español y validación de criterio de una escala para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia

Luz Helena Cano^{1,2}, María Natalia Acosta², Adriana Pulido^{1,2}

¹ Red Social de Conocimiento por un Inicio Parejo de la Vida, Bogotá, D.C., Colombia

² Eje de Salud Pública, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La detección temprana del riesgo de problemas emocionales y del comportamiento en niños puede contribuir al desarrollo de estrategias que promuevan la salud mental desde la primera infancia. En Colombia no existe una herramienta validada para dicha detección.

Objetivos. Seleccionar, adaptar y establecer la validez de criterio de una escala de tamización de problemas emocionales y del comportamiento en niños menores de seis años.

Materiales y métodos. A partir de una revisión de la literatura y un consenso de expertos, se seleccionó la herramienta *Early Childhood Screening Assessment* (ECSA). Posteriormente, se llevó a cabo su adaptación lingüística y se determinó la validez de criterio mediante una curva de características de receptor-operador (*Receiver Operating Characteristic*, ROC), y se la comparó con el cuestionario *Child Behavior Checklist* (CBCL 1,5-5). En el estudio participaron 206 cuidadores de niños entre el año y medio y los seis años de edad de la ciudad de Tunja y el municipio de Sopó.

Resultados. La puntuación del ECSA presentó una buena correlación con la puntuación *t* total del CBCL 1,5-5 (rho de Spearman=0,75; $p<0,01$). La escala ECSA tuvo una sensibilidad de 86 % y una especificidad de 82 % al establecer un punto de corte de 24 para la población estudiada.

Conclusión. En este primer estudio de adaptación y validación de la versión en español de la escala ECSA, se detectaron buenos valores de sensibilidad y especificidad para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia.

Palabras clave: conducta; emociones; preescolar; escala de evaluación de la conducta; tamización masiva; estudios de validación.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3795>

Adaptation to Spanish and criterion validity of a scale for the screening of emotional and behavioral problems in early childhood

Introduction: Early identification of emotional and behavioral risk in children can contribute to the development of strategies that promote mental health from early childhood. In Colombia, we do not count with a validated screening tool for emotional and behavioral problems in this population.

Objectives: To identify, adapt, and establish evidence for the criterion validity of a screening tool for emotional and behavioral problems in less than 6-year-old children.

Materials and methods: We selected the Early Childhood Screening Assessment (ECSA) after a literature review and expert consensus and then we undertook its linguistic adaptation. For criterion validity, we used the Receiver Operating Characteristic (ROC) comparing the scale with the Child Behavior Checklist (CBCL 1,5-5). The sample included 206 caregivers of children between 1.5 and 6 years of age from the city of Tunja and the municipality of Sopó.

Results: The ECSA showed a good correlation with the total *t*-score of the CBCL 1,5-5 (Spearman rho=0,75, $p<0,01$). The scale showed a sensitivity of 86% and a specificity of 82% at a cut-off point of 24.

Conclusion: In this first adaptation to Spanish and validation study of the ECSA scale, we found good sensitivity and specificity values for the screening of emotional and behavioral problems in early childhood.

Key words: behavior; emotions; child preschool; behavior rating scale; mass screening; validation studies.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3795>

Contribución de los autores:

Luz Helena Cano: diseño del protocolo del estudio; revisión de la literatura; diseño, consecución y análisis de resultados del consenso de expertos; diseño, coordinación y participación en la recolección, digitación y análisis de datos para el proceso de validación; aporte de referencias del protocolo y búsqueda bibliográfica

María Natalia Acosta: participación en la recolección, digitación y análisis de datos para el proceso de validación

Adriana Pulido: diseño conceptual del protocolo de estudio

Todas las autoras participaron en la escritura del manuscrito.

La detección temprana del riesgo de problemas emocionales o del comportamiento en niños es una de las prioridades actuales de los servicios de salud mental (1). En la atención pediátrica primaria, el desarrollo y la adquisición de competencias sociales y emocionales de los niños constituyen un hito fundamental. En el contexto de las funciones ejecutivas, se ha demostrado la estrecha relación entre la regulación emocional y la inhibición del comportamiento, y los resultados cognitivos y psicosociales inmediatos y futuros en los niños (2-5).

La salud mental en la infancia temprana (desde el nacimiento hasta los seis años), se entiende como la capacidad que tiene el niño de experimentar, regular y expresar sus emociones a partir de las relaciones interpersonales cercanas y seguras, y de explorar su ambiente y aprender. La salud mental en la niñez temprana se relaciona con un buen desarrollo emocional y social (6).

Entre los 18 meses y los cinco años de vida, se establecen los mecanismos fundamentales de control emocional y del comportamiento, incluida la capacidad para regular la ira, manejar la frustración e inhibir reacciones verbales o físicas frente a estímulos negativos. Sin embargo, en algunos niños persisten las conductas desafiantes, la agresividad y la irritabilidad, lo cual incide negativamente en su desarrollo y aprendizaje. Alrededor del 5 % de los niños con conductas de oposición a los tres años de edad persisten en ellas durante la edad escolar (7).

Los padres detectan que las principales causas de deserción en la primaria son los frecuentes conflictos entre pares, las dificultades en las relaciones entre profesores y alumnos, y los problemas de agresión e intimidación escolar (8). Según la encuesta de deserción escolar del Departamento Nacional de Planeación (DNP) y el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) realizada en algunos departamentos de Colombia (2002-2003), en el 61 % de los casos el abandono de la escuela se debe a problemas de conducta o falta de motivación y en el 13 %, al bajo rendimiento académico, lo cual coincide con estudios en otros países, en los que se ha encontrado que los problemas de conducta están asociados con la deserción escolar (8).

Correspondencia:

Luz Helena Cano, Carrera 7B N° 123-90, piso 3, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 603 0303, extensión 5715
canoluzhelen@gmail.com

Recibido: 16/02/17; aceptado: 12/09/17

Los estudios más representativos sobre psicopatología en lactantes y preescolares se han hecho en países de ingresos altos, y las tasas de prevalencia y comorbilidad se han estimado para poblaciones predominantemente norteamericanas, europeas y australianas (9,10). En ellos, se ha estimado una prevalencia de trastornos en preescolares entre 7 y 25 % (7,11). Sin embargo, en un estudio multicéntrico en veintitrés países de cuatro continentes (incluida Suramérica), se encontró que, a pesar de la enorme variación en la crianza de los niños y en las diferencias sociales de los países, los patrones de síntomas reportados por los padres en todas las sociedades eran similares. A partir de esta concordancia, se planteó un modelo de siete dimensiones básicas o síndromes psicopatológicos que serviría para establecer una taxonomía válida y confiable de los problemas emocionales y de comportamiento en la primera infancia (12,13).

Los trastornos descritos en la edad preescolar incluyen el déficit de atención e hiperactividad, el retraso global del desarrollo, los trastornos del espectro autista, la ansiedad por separación y el mutismo selectivo en la categoría de trastornos de ansiedad, el trastorno de vinculación reactiva en la categoría de trastornos por trauma y estrés, los trastornos específicos del aprendizaje, los motores, el trastorno de oposición desafiante, el trastorno de estrés postraumático (subtipo preescolar) y los trastornos del estado de ánimo, especialmente el depresivo (7,14-16). Otra forma de describir los síntomas de estos trastornos es la clasificación en síndromes de 'internalización', que abarcan el espectro emocional, y de 'externalización', es decir, los síntomas relacionados con la conducta.

En Latinoamérica, se cuenta con estudios en niños a partir de los tres años hasta la adolescencia (17-22). En la Encuesta Nacional de Salud Mental del 2015 en Colombia, se indagó sobre los trastornos únicamente en niños de 7 a 11 años (23), y en la revisión hecha no se encontraron estudios sobre tamización de problemas emocionales y de comportamiento en población lactante y preescolar. La mayoría de los estudios en población latinoamericana se centran en intervenciones en niños internados en instituciones y relacionados con las formas de crianza y apego (24-26). Existe una brecha evidente entre la cantidad de estudios sobre la salud mental en la primera infancia en países como Estados Unidos, Australia y los europeos, y en el resto del mundo (9).

En Colombia, la investigación sobre problemas emocionales y de conducta en niños menores de seis años es escasa, pues la mayoría de estudios sobre psicopatología infantil se han centrado en el déficit de atención e hiperactividad en población escolar (27-29). En otros estudios, se ha analizado la vulnerabilidad de la primera infancia en términos de salud mental y violencia en el país y se describe la asociación entre el trastorno de estrés posttraumático en la primera infancia y el desplazamiento. Según los resultados, la exposición a la guerra aumentó el riesgo de problemas emocionales y del comportamiento, así como el de deterioro de su salud mental (30).

En los estudios longitudinales se ha evidenciado que los estados sintomáticos tempranos están asociados con el desarrollo posterior de trastornos psiquiátricos (7,31), y se ha estimado un riesgo dos a seis veces mayor de presentar en la edad adulta condiciones descritas en el "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales" (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM). Se ha demostrado que con la tamización en programas de atención primaria y secundaria se logra detectar una cuarta parte de los niños que, posteriormente, tienen un diagnóstico psicopatológico (32-35). Hasta donde se sabe, en el país no se cuenta con una herramienta validada que permita hacer la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia.

Con la intención de contribuir a la detección temprana de los riesgos frente a dichos problemas, así como a su estudio en el país, el objetivo del presente estudio fue seleccionar, adaptar y determinar la validez de criterio de una escala seleccionada mediante una revisión de la literatura y un consenso de expertos para la tamización de tales problemas en niños menores de seis años en dos municipios de los departamentos de Boyacá y Cundinamarca.

Materiales y métodos

Diseño

Se hizo un estudio instrumental de corte transversal en tres fases (36). En la primera, se revisó la literatura científica y se hizo un consenso de expertos para la selección del instrumento; en la segunda, este se tradujo y se hizo su adaptación lingüística, y en la tercera, se hizo la validación de criterio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de la Sabana (2012). La primera y la segunda fases se desarrollaron como proyecto de investigación durante el año de Servicio Social

Obligatorio en Medicina (modalidad investigación, Resolución 540 del 27 de junio de 2012) en el Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS) del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre junio de 2012 y agosto de 2013, en el marco del programa de investigación de la Unión Temporal Inicio Parejo de la Vida (IPV, <http://www.inicioparejodelavida.org/>) y como soporte instrumental para la caracterización del estado de salud y el desarrollo de los niños del programa. La tercera fase fue financiada por Colciencias (2014-2015) mediante la convocatoria 17 del programa de Jóvenes investigadores e innovadores 2013.

Primera fase: revisión de la literatura

Entre mayo y julio de 2012, se hizo la revisión de la literatura para seleccionar herramientas de tamización de problemas emocionales y del comportamiento en niños menores de seis años. La búsqueda se hizo en Medline (PubMed) y Google Scholar, y se consideraron trabajos en inglés y español. Se encontraron catorce instrumentos, de los cuales se escogieron los que cumplían con los criterios de selección para el consenso de expertos.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: que su propósito fuera la tamización; que fueran de rango amplio en los dominios emocional y de comportamiento; que se hubieran diseñado para niños de 0 a 5 años (o subgrupos etarios); que fueran de libre acceso o reproducción sin costo, y que su calificación e interpretación estuvieran a cargo de diferentes profesionales de la salud.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: que su rango fuera estrecho, por ejemplo, que contemplaran un solo dominio o un trastorno específico (exclusivas para déficit de atención e hiperactividad, trastornos de ansiedad, autismo, etc.); que contemplaran múltiples dominios (emocional, del comportamiento, motor o de lenguaje); que fueran entrevistas o escalas diagnósticas, y aquellos sobre los que no se obtuvo respuesta del autor o la editorial (un mes de plazo y dos intentos de contacto).

Aplicados estos criterios, se seleccionaron los siguientes instrumentos: *Pediatric Symptom Checklist* (PSC) (37), *Ages and Stages Questionnaire Social-Emotional* (ASQ-SE) (38), *Early Childhood Screening Assessment* (ECSA) (39) y *Strength and Difficulties Questionnaire* (SDQ 3-4) (33).

Consenso de expertos

Este se llevó a cabo entre febrero y junio de 2013, utilizando el método Delphi en línea (40-43). La

convocatoria se hizo mediante cartas de invitación a los especialistas. Después de dos intentos de contacto y llamadas telefónicas, nueve expertos consintieron en participar (tasa de respuesta: 33 %): cinco psiquiatras de niños y adolescentes, tres psicólogos con experiencia en psicometría, salud pública o niñez y un psiquiatra general, vinculados a diferentes instituciones de salud o de educación de Bogotá y Medellín. La participación fue voluntaria y no se ofreció remuneración económica. Todos los expertos participaron durante las tres rondas del consenso.

Tras enviar los instrumentos con su correspondiente traducción (cuando se disponía de ella) y un resumen de las características y propiedades psicométricas en las dos rondas iniciales, se solicitó a los expertos calificar los siguientes aspectos en cada instrumento mediante un cuestionario estructurado: cumplimiento de la función de tamización; evaluación de constructos emocionales y de comportamiento (validación de constructo y de contenido); idoneidad para el rango de edad y la población de cuidadores; tiempo de respuesta (menos de 20 minutos); puntuación e interpretación sencillas; viabilidad para la validación cultural; consecuencia con los objetivos de la investigación, y calificación global del instrumento.

Se utilizaron escalas de Likert de cinco puntos (“muy en desacuerdo” a “muy de acuerdo”; “muy inapropiado” a “muy apropiado”; “muy deficiente” a “excelente”) y un espacio final para comentarios. En una tercera ronda se hizo la realimentación con los resultados de las rondas iniciales y se solicitó la selección de uno de los instrumentos.

En el análisis de los datos, se calcularon las medidas de tendencia central para las dos rondas iniciales: SDQ 3-4 ($\bar{x}=3,85$; $M=4,0$); ECSA ($\bar{x}=4,17$; $M=4,0$); ASQ-SE ($\bar{x}=3,86$; $M=4,0$), y PSC ($\bar{x}=3,82$; $M=4,0$). En la tercera ronda, se calcularon las frecuencias y los porcentajes de preferencia para cada instrumento: 37,5 %, ECSA; 37,5 %, ASQ-SE; 12,5 %, SDQ 3-4, y 12,5 %, PSC.

Analizadas las tres rondas, se compararon en detalle el ECSA y el ASQ-SE, y se estudiaron los resultados cuantitativos y las valoraciones cualitativas de las dos primeras rondas. El ECSA obtuvo una mejor calificación de los expertos en cuanto a la función de tamización (ECSA $\bar{x}=4,55$; $M=5,0$ Vs. ASQ-SE $\bar{x}=4,11$; $M=4,0$), diligenciamiento por parte de los cuidadores (ECSA $\bar{x}=4,44$; $M=4,0$ Vs. ASQ-SE $\bar{x}=3,66$; $M=3,0$), brevedad del tiempo para responderlo (ECSA $\bar{x}=4,0$; $M=4,0$ Vs. ASQ-

SE $\bar{x}=3,33$; $M=4,0$), viabilidad de la validación cultural (ECSA $\bar{x}=4,0$; $M=4,0$ Vs. ASQ-SE $\bar{x}=3,55$; $M=3,0$) y concordancia con los objetivos (ECSA $\bar{x}=4,44$; $M=5,0$ Vs. ASQ-SE $\bar{x}=3,77$; $M=4,0$). El único criterio en el que el ASQ-SE puntuó mejor que el ECSA fue en el rango de edad de los evaluados (ECSA $\bar{x}=4,33$; $M=4,0$ Vs. ASQ-SE $\bar{x}=4,55$; $M=5,0$).

Las apreciaciones cualitativas incluyeron las siguientes: “el ECSA debe ser correctamente traducido y ajustado a la terminología local”; “el ECSA resulta sencillo y apropiado para una tarea de tamizaje (sic)”; “de manera particular prefiero ASQ-SE por los rangos de edad que maneja, el diseño y las propiedades psicométricas, pero para los demás aspectos el ECSA es una mejor opción”; “el ECSA es un instrumento sencillo de entender, con preguntas cortas y que se puede adquirir en la red sin costo adicional para las instituciones y no necesita ningún entrenamiento especial para calificarla”.

Con base en estos resultados, se seleccionó el *Early Childhood Screening Assessment* (ECSA) como el instrumento para adaptar y validar en esta investigación.

Segunda fase: traducción y adaptación lingüística

El proceso incluyó la traducción, la traducción inversa y la revisión (44-48). La traducción al español estuvo a cargo de un traductor certificado (TR1) y un profesional bilingüe familiarizado con el tema de interés (TR2). Posteriormente, se discutieron las diferencias (uso de sinónimos, términos poco usados en el lenguaje cotidiano, diferentes estructuras en las frases o lenguaje complejo) y se construyó una versión final (TR1 + TR2) (45).

La traducción inversa la hicieron de forma independiente dos personas bilingües y sin conocimiento teórico. Las dos traducciones se compararon con el instrumento original y no se encontraron grandes diferencias semánticas. Mediante este ejercicio, se completó el proceso de equivalencia técnica o traducción literal (48).

En cuanto a la revisión, se evaluó la equivalencia conceptual de la traducción con el apoyo de un médico psiquiatra con formación en psiquiatría infantil. Se determinó si los ítems de la versión traducida se referían a los mismos constructos y dominios que la versión original. Cuando no hubo claridad sobre lo que el dominio pretendía medir, se consultó con los creadores de la escala. Las modificaciones sugeridas en los ítems en el proceso de revisión, se tuvieron en cuenta para la construcción de una nueva versión del instrumento original.

En lo concerniente a la comprensión y relevancia cultural, siete profesionales de la salud (medicina, nutrición, terapia ocupacional, epidemiología y psicología) y una secretaria revisaron el instrumento para evaluar la claridad del enunciado, la pertinencia lingüística para la población objetivo y la conveniencia para la lectura de personas con un nivel educativo de quinto de primaria como máximo (46). En un grupo focal se discutieron y acordaron los ajustes lingüísticos necesarios y se construyó el instrumento para la prueba piloto.

Tercera fase: validez de criterio

El proceso de validación de criterio incluyó la aplicación del instrumento sujeto a validación y su comparación frente a la prueba de referencia (49).

Prueba piloto: en una reunión semanal de beneficiarios de programas sociales de la alcaldía municipal de Tunja, se invitó a las madres, padres o cuidadores principales de niños menores de seis años a participar en el estudio.

El grupo inicial incluyó 22 personas, de las cuales 16 aceptaron participar. De estas, cinco no cumplían con los criterios de selección (cuadro 1), por lo que la muestra final incluyó once cuidadores. Se organizaron dos grupos focales para el desarrollo del ejercicio. Una vez firmado el consentimiento informado, se entregó un formato sociodemográfico y, después, los instrumentos ECSA y CBCL 1,5-5 (prueba de referencia definida para la tercera fase). Cuando los participantes terminaron de responder, se discutió con cada cuidador si había tenido dificultad para comprender alguno de los enunciados o si se había sentido incómodo al responder. Se registraron los tiempos de respuesta a las preguntas y las observaciones de los participantes.

Participantes: se utilizaron 218 conjuntos de instrumentos (sociodemográfico, ECSA y CBCL 1,5-5) en padres, madres o abuelas de niños entre

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión de los participantes en el estudio de validación

Criterios de inclusión
El niño estaba entre el año y medio y los 5 años y 11 meses de edad
Madre, padre o cuidador mayor de 18 años
El niño asistía al centro de cuidado o centro educativo
Residente en los departamentos de Cundinamarca o Boyacá
Criterios de exclusión
Niño con discapacidad sensorial (sordera, ceguera)
Niño diagnosticado con autismo, trastorno del desarrollo o del lenguaje, parálisis cerebral o epilepsia

uno y medio y cinco años inscritos en instituciones educativas de Tunja y Sopó durante el 2014 y el 2015. Los criterios de selección se presentan en el cuadro 1.

Muestreo

Se seleccionaron por conveniencia jardines infantiles y centros de desarrollo integral adscritos al Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) de la ciudad de Tunja (n=4) y el municipio de Sopó (n=3).

Tamaño de la muestra

La muestra total incluyó 218 cuidadores; se emplearon los criterios de validación psicométrica de instrumentos reportados en la literatura (al menos, cinco encuestados por cada ítem del cuestionario) (50,51). Además, el tamaño de la muestra se confirmó mediante la estimación de proporciones, con una proporción de niños con remisión de 50 %, y un mínimo de 196 padres y cuidadores, para un error de muestreo de 7 %. Se excluyeron 12 participantes que no completaron las encuestas.

Procedimientos

Tanto en Tunja como en Sopó, se invitó a los padres y cuidadores que cumplían con los criterios de selección a participar en el estudio y se los citó a una reunión para que respondieran los cuestionarios. Se solicitó su consentimiento informado antes de iniciar el estudio. Las escalas ECSA y CBCL 1,5-5 se entregaron para ser diligenciadas durante la misma reunión. Todos los cuestionarios estaban impresos y se revisaron manualmente para verificar que estuvieran completos.

Instrumentos

Se utilizó un cuestionario sociodemográfico para recopilar la información básica sobre el niño, el estrato socioeconómico, la afiliación a la seguridad social, las enfermedades y los antecedentes familiares de enfermedad mental, así como la información básica sobre el cuidador que respondió las escalas (edad, escolaridad, relación con el niño).

Early Childhood Screening Assessment (ECSA). Esta escala permite la tamización de los problemas emocionales o de comportamiento de niños entre el año y medio y los cinco años de edad. Está compuesta por 40 preguntas y una escala Likert de tres puntos, y la respuesta a las preguntas toma de 5 a 7 minutos. Es visualmente sencilla, rápida de calificar (menos de un minuto) y se puede utilizar

como un primer paso para detectar a los niños con mayor riesgo de problemas de salud mental (39). Se diseñó específicamente para abordar los desafíos logísticos del ámbito pediátrico (40).

El estudio original concluyó que la ECSA era una escala fácil de usar, con validez convergente, validez de criterio y una excelente fiabilidad prueba-reprueba (sensibilidad=86 %; especificidad=83 %; consistencia interna=0,91; prueba de fiabilidad a los 10 días con ρ de Spearman=0,81; $p \leq 0,01$) (47). Su propósito es detectar los síntomas de base de trastornos de internalización, externalización, reguladores, del desarrollo y 'relacionales' (39).

La escala se deriva del DSM-IV, de los criterios diagnósticos de investigación (*Research Diagnostic Criteria*, RDC) y de la clasificación de la organización ZERO TO THREE (39). Está compuesta por 36 ítems relacionados con el desarrollo emocional y del comportamiento, y por cuatro preguntas que indagan sobre la depresión materna. El uso y la reproducción de la herramienta son gratuitos (39).

Child Behavior Checklist 1,5-5. La CBCL 1,5-5 es una herramienta reconocida que se utiliza en estudios epidemiológicos y clínicos. Es el instrumento de referencia en múltiples estudios de validación y uno de los instrumentos utilizados en el desarrollo original del cuestionario ECSA (39,53). Cuenta con una versión validada en español para población latina, con grupos normativos para Perú y Chile, y la posibilidad de una puntuación multicultural (39,53,55).

Es un cuestionario de 99 preguntas que evalúa problemas sociales y emocionales en tres dominios (internalización, externalización y puntuación total) (55). También, ofrece puntuaciones a partir de escalas derivadas del DSM. La calificación establece puntos de corte para la tamización subclínica (puntuación ≥ 60) y clínica (puntuación ≥ 63) (11). La organización ASEBA (www.aseba.org) aprobó la licencia para su reproducción en este proyecto.

Análisis estadístico

Se construyó una matriz para diligenciar la información sociodemográfica y la escala ECSA. El CBCL se diligenció en el *software* de la organización. Ambos instrumentos se digitaron por duplicado y se procesaron en Stata™ 12,4 o SPSS™ 23.0.

Las variables cualitativas se resumieron en frecuencias y porcentajes. En las variables cualitativas se validó la normalidad (prueba de Shapiro-Wilk); si presentaban un comportamiento normal,

se expresaban como promedios y desviaciones estándar, y si no, se calcularon como medianas y rangos intercuartílicos (RI) (56).

Para determinar la asociación con las variables cualitativas, se utilizaron la prueba de ji al cuadrado o el test de Fisher, según el caso, y para las asociaciones de variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney (57).

Para establecer la validez de criterio, se estimaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo, y las razones de máxima verosimilitud positiva y negativa del cuestionario ECSA comparado con el instrumento de referencia CBCL 1,5-5 (52,58). En el CBCL 1,5-5, se tomó como tamización positiva una puntuación t mayor o igual a 60 (11).

En las dos escalas, se utilizó la puntuación total del instrumento para cualquier tipo de trastorno. Se calculó el área bajo la curva (ROC), y se fijó el punto de corte donde se optimizaban la sensibilidad y la especificidad (59). Se calculó el coeficiente de Spearman para estimar la correlación entre las dos escalas (60).

Resultados

Población

Los niños participantes tenían una mediana de edad de 47 meses (RI=33 a 53); el 8,3 % ($n=17$) tenía entre 17 y 23 meses, el 18,4 % ($n=38$), entre 24 y 35 meses, el 25,2 % ($n=52$), entre 36 y 47 meses, y el 48,1 % ($n=99$), entre 48 y 65 meses; el 54,9 % ($n=113$) era de sexo masculino, y el 99,5 % estaba afiliado a algún régimen de salud; el 83 % ($n=171$) pertenecía a los estratos socioeconómicos 1 y 2, y el 14,6 % ($n=30$), a los estratos 3 y 4. Los cuidadores reportaron antecedentes familiares de enfermedad mental en 7,3 % ($n=15$) de los niños participantes.

La mediana de edad de los cuidadores participantes fue de 29 años (RI: 24 a 34); 93 % ($n=191$) de ellos eran las madres, 5 % ($n=11$), los padres, y 2 % ($n=4$), las abuelas. El 16 % ($n=33$) de los cuidadores había cursado la primaria (completa o incompleta), el 52 % ($n=107$), la secundaria (completa o incompleta), y el 32 % ($n=66$), estudios superiores (técnica, pregrado o posgrado) (cuadro 2).

Puntuación en la escala ECSA

La puntuación mediana fue de 20 puntos (RI=15 a 28), en un rango de 1 a 53 sobre 74 puntos posibles. En cuanto a la calificación dada a cada uno

Cuadro 2. Resultados sociodemográficos

Niños	%	n
Edad (meses)		
Entre 17 y 23	8,3	17
Entre 24 y 35	18,4	38
Entre 36 y 44	25,2	52
Entre 48 y 65	48,1	99
Mediana	47 (RI=33 a 53)	
Sexo		
Masculino	54,9	113
Femenino	45,1	93
Total		206
Estrato socioeconómico		
Estrato 1-2	83	171
Estrato 3-4	14,6	30
No sabe/no responde	2,4	5
Afiliados al régimen de salud		
Sí	99,5	
No	5	
Cuidadores	%	n
Edad mediana (años)	29 (RI=24 a 34)	
Rol		
Madre	93	191
Padre	5	11
Abuela	2	4
Nivel educativo		
Primaria (completa o incompleta)	16	33
Secundaria (completa o incompleta)	52	107
Estudios superiores (técnica, pregrado o posgrado)	32	66
Reportó antecedentes familiares de enfermedad mental		
Sí	7,3	15
No	87,4	180
No sabe o no responde	5,3	11

de los ítems del instrumento, las medianas más altas las obtuvieron los que medían la inquietud (es muy inquieto, siempre está haciendo algo o buscando algo para hacer), en tanto que las medianas más bajas fueron las correspondientes a los comportamientos repetitivos (balanceo, aleteo) y al interés sexual (se interesa en exceso por juegos sexuales o partes del cuerpo).

En cuanto a la depresión materna, todas las madres respondieron a las preguntas sobre esta condición, y 45 % (n=87) de ellas reportaron por lo menos un ítem para depresión materna (1 de 8 puntos posibles).

Validación de criterio

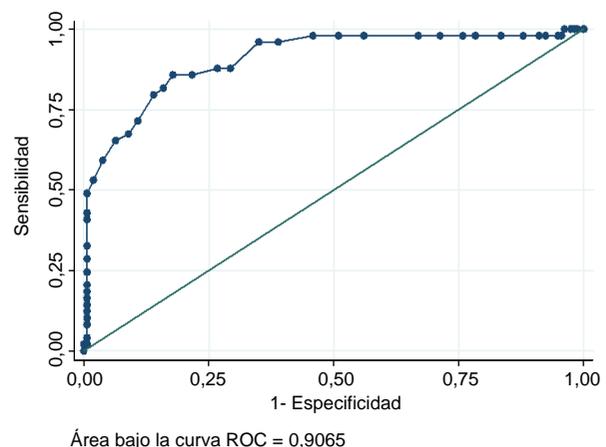
El coeficiente de correlación mostró una correlación positiva entre la escala ECSA y el cuestionario CBCL 1.5-5 (ro de Spearman=0,75; p<0,01). El área bajo la curva fue de 0,91 (figura 1), con una razón de máxima verosimilitud positiva de 4,8

(IC_{95%}: 4,4-5,2) y una negativa de 0,2 (IC_{95%}: 0,13-0,23). En el cuadro 3 se muestran los índices de validez de criterio en la población estudiada con el punto de corte sugerido y, en el cuadro 4, con otros puntos de corte. El resultado en la ECSA fue positivo en 34 % (n=70) de los niños. En 20,4 % (n=42) de los niños se confirmó con el CBCL 1,5-5 la valoración positiva del riesgo registrada mediante el cuestionario ECSA; el 3,4 % (n=7) de los niños con resultados positivos en el CBCL1,5-5, no fue detectado por el cuestionario ECSA.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la valoración subjetiva de los cuidadores en la ECSA (respuesta a la pregunta, “¿Está usted preocupado por el desarrollo emocional y del comportamiento del niño?”) y un estado positivo de riesgo ($\chi^2=11,7$; p<0,01).

Análisis factorial exploratorio

Mediante un análisis factorial exploratorio, se determinó la estructura interna de la prueba. Como medidas de adecuación de la muestra, se utilizaron el índice de Kaiser-Meyer-Olkin, en el cual un valor satisfactorio es mayor a 0,70, y la prueba de esfericidad de Bartlett para determinar que los ítems estuvieran correlacionados entre sí. Se utilizó una rotación ortogonal de los ítems para maximizar las ponderaciones a nivel de factor. Los resultados fueron satisfactorios, con un valor del índice de Kaiser-Meyer-Olkin de 0,78 y, en la prueba de Bartlett, un χ^2 (630) de 1.788,38 y p<0,01. Por lo tanto, las medidas de adecuación evidenciaron que el análisis factorial exploratorio de los 36 ítems enfocados en el niño era apropiado, pues todos los ítems aportaban al modelo (cuadro 5).

**Figura 1.** Características de la curva recibidor-operador

La prueba incluyó siete factores que explicaron el 61,24 % de la varianza total (como se observa en los ítems agrupados de acuerdo con el factor en el cuadro 6), teniendo en cuenta que es necesario agrupar tres ítems o más para conformar un factor en la prueba. El ítem 32 no se enmarcó en ningún factor, pero es relevante en términos de diagnóstico, ya que los enunciados se ajustaban al DSM (39). Además, el ítem hace referencia a la falta de sueño, información a todas luces relevante para la salud mental.

En el gráfico de sedimentación (figura 2), se puede observar que hay tres factores que tienen mayor peso en la prueba y que la curva tiene una menor inclinación a partir del tercer punto, lo que indica que estos factores no aportan un valor significativo a la varianza.

Confiabilidad y frecuencia

Se midió la consistencia interna del instrumento utilizando el alfa de Cronbach. La prueba tuvo una confiabilidad alta, con un alfa equivalente a 0,88, lo cual indica que todos los ítems eran relevantes para la prueba y que no se requería eliminar

Cuadro 3. Resultados de la escala ECSA

Escala ECSA	Tamización positiva según el cuestionario CBCL 1,5-5		
	Sí	No	Total
Positivo	42	28	70
Negativo	7	129	136
Total	49	157	206
Propiedades de la ECSA	%	IC _{95%}	
Sensibilidad	85,7	(73,3-93,0)	
Especificidad	82,2	(75,4-87,4)	
Valor predictivo positivo	60	(77,3-87,5)	
Valor predictivo negativo	94,9	(48,3-70,7)	
Precisión del diagnóstico	83	(77,3- 87,5)	
Prevalencia de niños en riesgo de problemas emocionales o del comportamiento	33,9	(27,5-40,9)	

Nota: punto de corte de 24 (>24)

ninguno. Teniendo en cuenta que la escala de la prueba es de 0 a 2 (0: rara vez/no es verdad, 1: algunas veces/un poco, 2: casi siempre/muy cierto), la media de los ítems 11, 13, 14, 20, 22, 30, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39 y 40, se situó entre 0,15 y 0,39; la de los ítems 1, 2, 6, 7, 9, 10, 12, 19, 24, 29, 31 y 34, entre 0,41 y 0,70, y la de los ítems 3, 4, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 21, 23, 25 y 28, entre 0,71 y 1. El único ítem con una media superior a uno fue el 26: "Siempre está haciendo algo o buscando algo para hacer", con una media de 1,52 (cuadro 7).

Se observó que los datos no estaban polarizados y no se evidenció una restricción en la variación del rango inferior (efecto suelo) ni del rango superior (efecto techo), lo que indica que no se afectó la fiabilidad de la prueba.

Discusión

Hasta donde tenemos conocimiento, no se ha desarrollado o validado una escala para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia en Colombia. Las escalas disponibles son para niños mayores de cinco años y las que incluyen una franja poblacional en edad temprana (por ejemplo, de 5 a 6 años) están diseñadas para niños en el contexto escolar. Otras escalas se centran en un dominio o trastorno específico (por ejemplo, comportamiento; trastorno por déficit de atención e hiperactividad) (29,61). Es importante que los instrumentos que se utilicen en edades tempranas sean sensibles al proceso de desarrollo, por lo que es conveniente contar con un instrumento adecuado para la tamización de problemas de la primera infancia en nuestro país (11).

En el presente estudio se determinó que la traducción al español del cuestionario ECSA resultó apropiada para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en niños en edad temprana de estratos socioeconómicos bajo y medio. El análisis de la ROC permitió establecer el punto de corte en 24 puntos, con lo cual se maximizaron la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Este componente en la validación inicial de la escala

Cuadro 4. Índices de validez de criterio de la escala ECSA en diferentes puntos de corte

Propiedades de la escala ECSA	Puntos de corte					
	23	24	25	26	27	28
Sensibilidad (%)	85,7	85,7	81,6	79,6	71,4	67,4
Especificidad (%)	78,3	82,2	84,1	86,0	89,2	91,1
Valor predictivo positivo (%)	55,3	60,0	61,5	63,9	67,3	70,2
Valor predictivo negativo (%)	94,6	94,9	93,6	93,1	90,1	89,9

Cuadro 5. Proporción de la varianza explicada por los factores comunes en las variables

	Inicial	Extracción
1-Triste, llora	1,000	0,568
2- Dificil de calmar	1,000	0,494
3- Pierde la paciencia	1,000	0,618
4- Evita situaciones	1,000	0,606
5- Se distrae	1,000	0,537
6- Lastima a otros	1,000	0,604
7- No escucha	1,000	0,527
8- La comida es una lucha	1,000	0,588
9- Irrita/molesta	1,000	0,589
10- Discute	1,000	0,666
11- Rompe cosas	1,000	0,682
12- Se asusta	1,000	0,558
13- Fastidioso	1,000	0,586
14- No interactúa	1,000	0,677
15- Inquieto(a)	1,000	0,633
16-Muy apegado(a)	1,000	0,604
17- Mucho miedo	1,000	0,416
18- Nervioso(a)	1,000	0,662
19- Culpa a otros	1,000	0,657
20- Se paraliza	1,000	0,532
21- Rechaza alimentos	1,000	0,682
22- Interés sexual	1,000	0,704
23- Corre	1,000	0,555
24- No presta atención	1,000	0,665
25- Interrumpe	1,000	0,597
26- Siempre está haciendo algo	1,000	0,616
27- Reacciones emocionales	1,000	0,648
28- Desobediente	1,000	0,622
29- Selectivo con la comida	1,000	0,723
30- Comportamientos repetitivos	1,000	0,660
31- Camina solo(a)	1,000	0,706
32- No duerme	1,000	0,576
33- No se divierte	1,000	0,448
34- Amigable con extraños	1,000	0,655
35- No habla bien	1,000	0,739
36- Desarrollo lento	1,000	0,647

sugiere que el ECSA podría ser un instrumento adecuado para detectar un riesgo emocional o de comportamiento en niños entre el año y medio y los seis años de edad. No obstante, se recomienda hacer estudios posteriores con un tamaño de muestra mayor, para determinar si el ítem 32 puede agruparse en algún factor de la prueba.

Además, se encontró una relación entre la valoración subjetiva de los cuidadores en el ECSA (respuesta a la pregunta: “¿Está usted preocupado por el desarrollo emocional y del comportamiento de la niña o del niño?”) y un estado positivo de riesgo ($\chi^2=11,7$; $p<0,01$). Este resultado es valioso porque una única pregunta del cuestionario se relaciona positivamente con un estado de riesgo en los niños, lo cual permitiría considerar dicha pregunta como un primer filtro durante la tamización de sus problemas socioemocionales en cualquier nivel de atención.

Es importante resaltar que cuestionarios diligenciados por los padres, como el validado en este estudio, deben interpretarse con prudencia, primero, porque se trata de las percepciones de los cuidadores, y, segundo, porque la salud mental es un tema sensible que puede llevar al estigma social de los niños. Un resultado positivo en la prueba no establece un diagnóstico patológico, sino que indica un estado de riesgo que debe ser evaluado cuidadosamente por un profesional de la salud mental.

En cuanto a las limitaciones del estudio y de la herramienta, en primer lugar debe señalarse que el CBCL 1,5-5 ha sido validado en muchos ámbitos y se utiliza con frecuencia como herramienta de comparación para establecer la validez de otras escalas (52), pero no hay un grupo normativo para Colombia, por lo que en el análisis se decidió usar el llamado grupo multicultural No. 2, que corresponde al grupo promedio reportado en todas las sociedades (12) y es el recomendado por los autores del CBCL 1,5-5.

En segundo lugar, la muestra se escogió por conveniencia, por lo que es posible que los resultados no sean representativos de la población general de niños menores de 6 años. Los jardines infantiles y los centros de desarrollo infantil donde se hizo el estudio están adscritos al ICBF, por lo que no fue posible contar con participantes de instituciones privadas o de estrato socioeconómico alto. Por lo tanto, la muestra por conveniencia de las instituciones limitó el poder para reflejar la realidad del comportamiento de los problemas emocionales y de comportamiento en el estrato socioeconómico alto, aunque ello no afecta la validez externa de los resultados obtenidos, la prevalencia de riesgo de 34 % en los niños del estudio no puede generalizarse.

En tercer lugar, las preguntas sobre la depresión materna no fueron comparadas con las de otro instrumento estándar, y solo se adaptaron lingüísticamente y se probaron para verificar su comprensión. Durante el proceso de adaptación, se planteó la inquietud sobre si las preguntas para las madres eran confusas, dado que no hay una introducción en la que se aclare que hacen referencia a ellas. En el diseño del ECSA original, esto se justificó planteando que dichos ítems no se presentaban separados de los concernientes a los niños para que las madres los consideraran como parte de la evaluación de sus hijos (39). Sin embargo, se decidió añadir una breve introducción a las preguntas sobre depresión materna (“Si usted es la madre, responda las siguientes preguntas.”), para mejorar la comprensión de los ítems.

Cuadro 6. Matriz de componente rotado

	Componente											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
15- Inquieto/a	0,752											
25- Interrumpe	0,694											
5- Se distrae	0,643											
23- Corre	0,607											
26- Siempre está haciendo algo	0,570											
24- No presta atención	0,547											
7- No escucha	0,508											
28- Desobediente	0,474											
4- Evita situaciones		0,713										
18- Nervioso(a)		0,642										
12- Se asusta		0,622										
17- Mucho miedo		0,562										
2- Difícil de calmar		0,538										
20- Se paraliza		0,429										
30- Comportamientos repetitivos			0,748									
1- Triste, llora		0,401	0,510									
13- Fastidioso			0,442									
11- Rompe cosas				0,760								
9- Irrita/molesta				0,542								
6- Lastima a otros				0,519								
3- Pierde la paciencia				0,480		0,450						
21- Rechaza los alimentos					0,751							
29- Selectivo con la comida					0,739							
8- La comida es una lucha					0,683							
10- Discute						0,668						
19- Culpa a otros						0,518						
32- No duerme												
31- Camina solo(a)							0,787					
34- Amigable con extraños							0,606					
33- No se divierte								0,622				
14- No interactúa								0,508				
35- No habla bien									0,819			
36- Desarrollo lento									0,527			
16- Muy apegado(a)									-0,403			
22- Interés sexual										0,811		
27-Reacciones emocionales											0,721	

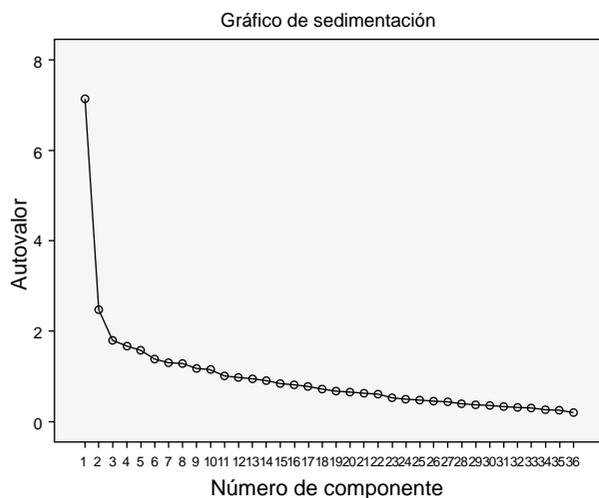


Figura 2. Gráfico de sedimentación

En este estudio se optó por la selección de un instrumento sencillo, con buenas propiedades psicométricas y que incorporara los dominios emocionales y del comportamiento. Después de revisar las diversas escalas disponibles en los artículos consultados, varios expertos en salud mental eligieron la escala más adecuada para la población y los objetivos del estudio.

En el trabajo se evidenció el potencial de la escala ECSA como herramienta de tamización, pues se registraron excelentes valores de sensibilidad, especificidad y confiabilidad. Además, es una herramienta sencilla de responder e interpretar, y está disponible gratuitamente. Según nuestros resultados, sería valioso iniciar un proceso para su uso en las instituciones educativas, acompañado de una ruta de acción para los casos positivos, lo

Cuadro 7. Estadísticas de los elementos

	Media	Desviación estándar	N
1- Triste, llora	0,54	0,686	173
2- Dificil de calmar	0,56	0,603	173
3- Pierde la paciencia	0,87	0,736	173
4- Evita situaciones	0,77	0,734	173
5- Se distrae	0,92	0,694	173
6- Lastima a otros	0,46	0,703	173
7- No escucha	0,61	0,720	173
8- La comida es una lucha	0,73	0,754	173
9- Irrita/molesta	0,85	0,699	173
10- Discute	0,55	0,668	173
11- Rompe cosas	0,39	0,679	173
12- Se asusta	0,68	0,723	173
13- Fastidioso	0,32	0,588	173
14- No interactúa	0,21	0,452	173
15- Inquieto(a)	0,99	0,751	173
16- Muy apegado(a)	0,94	0,748	173
17- Mucho miedo	0,93	0,728	173
18- Nervioso(a)	0,42	0,601	173
19- Culpa a otros	0,68	0,698	173
20- Se paraliza	0,35	0,577	173
21- Rechaza los alimentos	0,82	0,713	173
22- Interés sexual	0,15	0,445	173
23- Corre	0,91	0,749	173
24- No presta atención	0,54	0,660	173
25- Interrumpe	0,82	0,688	173
26- Siempre está haciendo algo	1,52	0,625	173
27- Reacciones emocionales	0,42	0,611	173
28- Desobediente	0,73	0,700	173
29- Selectivo con la comida	0,51	0,625	173
30- Comportamientos repetitivos	0,16	0,462	173
31- Camina solo(a)	0,57	0,725	173
32- No duerme	0,39	0,624	173
33- No se divierte	0,36	0,620	173
34- Amigable con extraños	0,67	0,740	173
35- No habla bien	0,35	0,652	173
36- Desarrollo lento	0,27	0,527	173
37- Deprimida	0,23	0,499	173
38- Falta de interés	0,20	0,466	173
39- Estresada	0,26	0,546	173
40- Frustrada	0,29	0,570	173

cual contribuiría a mejorar la salud mental de la primera infancia. Es importante resaltar que esta tamización no indica un trastorno específico en el niño, sino un estado de riesgo que, al ser atendido, permite prevenir futuras dificultades y mejorar la calidad de vida del individuo.

Agradecimientos

A Mary Margaret Gleason, por permitirnos adaptar el cuestionario y por su continua realimentación; a Francisco Lamus y José Posada Villa, por su asesoría; a Germán Casas y Roberto Chaskel, por su participación en las entrevistas y el consenso de expertos; a Maira Alejandra Soto, Liliana Betancourt, Paola Tejada y Diana Botero, y a los psicólogos Juan José Giraldo, Milton Bermúdez

y Catalina Artunduaga, por su participación en el consenso de expertos; a José Cepeda, por sus aportes durante la adaptación lingüística; a Marisol Carreño, por su orientación sobre el método Delphi; a Carolina Ladino y Catalina Rico, por las traducciones del instrumento; a Mauricio Pérez y Hanner Sánchez, por su apoyo en el diseño del muestreo y el análisis estadístico, y a la Alcaldía de Tunja, la Secretaría de Educación de Sopó y la Experiencia Educativa aeioTU.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

El estudio fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, convocatoria 537 de 2011, y la convocatoria 617 de 2013 del programa de Jóvenes investigadores e innovadores, marzo 2014 a febrero 2015, y se hizo en el marco del programa "Inicio parejo de vida", financiado por la Fundación Santa Fe de Bogotá, la Fundación Corona, la Organización para la Excelencia de la Salud y la Universidad de la Sabana.

Referencias

1. **Kolko DG.** The effectiveness of integrated care on pediatric behavioral health: Outcomes and opportunities. *JAMA Pediatr.* 2015;69:894-96. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1428>
2. **Briggs-Gowan MJ, Carter AS.** Social-emotional screening status in early childhood predicts elementary school outcomes. *Pediatrics.* 2008;121:957-62. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>
3. **Denham SA.** Emotional competence: Implications for social functioning. En: Luby JL, editor. *Handbook of preschool mental health: Development, disorders and treatment.* 2nd edition. New York: The Guilford Press; 2009. p. 23-44.
4. **McCabe PC, Altamura M.** Empirically valid strategies to improve social and emotional competence of preschool children. *Psychol Sch.* 2011;48:513-40. <https://doi.org/10.1002/pits.20570>
5. **Thompson RA, Goodvin R, Meyer S.** Social development: Psychosocial understanding, self-understanding, and relationships En: Luby JL, editor. *Handbook of Preschool Mental Health: Development, disorders and treatment.* 2nd edition. New York: The Guilford Press; 2009. p. 3-22.
6. **Zero to Three Policy Center.** Infant and early childhood mental health: Promoting healthy social and emotional development. *Mental Health Care.* 2004. Fecha de consulta: 8 de septiembre de 2015. Disponible en: http://www.childinst.org/images/stories/resource_center_docs/Infant_and_Early_Childhood_Mental_Health_Fact_Sheet.pdf
7. **Egger HL, Angold A.** Common emotional and behavioral disorders in preschool children: Presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:313-37. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01618.x>

8. **García-Jaramillo S, Fernández-Monsalve C, Sánchez-Torres F.** Deserción y repetición en los primeros grados de la básica primaria: factores de riesgo y alternativas de política pública. Fecha de consulta: 8 de septiembre de 2015. Disponible en: <https://egob.uniandes.edu.co/images/books/pdf/ECT%20Desercion%20y%20repeticionFINAL.pdf>
9. **Tomlinson M, Bornstein MH, Marlow M, Swartz L.** Imbalances in the knowledge about infant mental health in rich and poor countries: Too little progress in bridging the gap. *Infant Ment Health J.* 2014;35:624-9. <https://doi.org/10.1002/imhj.21462>
10. **Tomlinson M, Swartz L.** Imbalances in the knowledge about infancy: The divide between rich and poor countries. *Infant Ment Health J.* 2003;24:547-56. <https://doi.org/10.1002/imhj.10078>
11. **Carter AS, Briggs-gowan MJ, Davis NO.** Assessment of young children's social-emotional development and psychopathology: Recent advances and recommendations for practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45:109-134. <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00316.x>
12. **Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA, Harder VS, Ang RP, Bilenberg N, et al.** Preschool psychopathology reported by parents in 23 societies: Testing the seven-syndrome model of the child behavior checklist for ages 1.5–5. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1215-24. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.019>
13. **Carter AS.** The field of toddler/preschool mental health has arrived--on a global scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1181-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.09.006>
14. **Luby JL.** Handbook of preschool mental health: Development, disorders and treatment. 2nd edition. New York: The Guilford Press; 2009. p. 23-44.
15. **National Scientific Council on the Developing Child.** Mental health problems in early childhood can impair learning and behavior for life. Working Paper # 6. *Childhood A Global Journal Of Child Research.* Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2015. Disponible en: <http://46y5eh11fhgw3ve3ytpwxt9r.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2008/05/Establishing-a-Level-Foundation-for-Life-Mental-Health-Begins-in-Early-Childhood.pdf>
16. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Washington DC: American Psychiatric Pub; 2013. p. 492.
17. **Bird HR, Canino G, Rubio-Stipec M, Gould MS, Ribera J, Sesman M, et al.** Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico the use of combined measures. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:1120-6. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360068010>
18. **Caraveo-Anduaga JJ, Colmenares-Bermúdez E, Martínez-Vélez NA.** Síntomas percepción y demanda de atención en salud mental en niños y adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex.* 2002;44:492-8.
19. **Lorena C, Higueros M, Alejandra M, Izazaga Á.** Detección temprana de trastornos de salud mental. Diseño, validación y confiabilidad del cuestionario de salud mental en atención primaria para niños de 6 a 12 años. *Revista Clínica de Medicina Familiar.* 2010;3:170-6.
20. **Vicente B, Saldivia S, Rioseco P, De la Barra F, Valdivia M, Melipillan R, et al.** Epidemiología de trastornos mentales infanto-juveniles en la Provincia de Cautín. *Revista Médica De Chile.* 2010;138:965-73. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000800004>
21. **Palacio JD, Ruiz-García M, Bauermeister JJ, Montiel-Navas C, Henao GC, Agosta G.** Algoritmo de tratamiento multimodal para preescolares latinoamericanos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TADH). *Salud Mental.* 2009;32:3-16.
22. **Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gómez LF, et al.** Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol.* 1999;27:455-62.
23. **Gómez-Restrepo C, Aullí J, Tamayo-Martínez N, Gil F, Garzón D, Casas G.** Prevalencia y factores asociados a trastornos mentales en la población de niños colombianos. Encuesta Nacional de Salud Mental (ENSM), 2015. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2016;45:39-49. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.06.010>
24. **Carlson VJ, Hardwood RL.** Attachment, culture, and the caregiving system: The cultural patterning of everyday experiences among Anglo and Puerto Rican mother-infant pairs. *Infant Ment Health J.* 2003;24:53-73. <https://doi.org/10.1002/imhj.10043>
25. **Lecannelier F, Silva JR, Hoffmann M, Melo R, Morales R.** Effects of an intervention to promote socio-emotional development in terms of attachment security: A study in early institutionalization in Chile. *Infant Ment Health J.* 2014;35:151-9. <https://doi.org/10.1002/imhj.21436>
26. **McCall R, Groark LF, Harkins D, Serrano G, Gordon K.** A socio-emotional intervention in a Latin American orphanage. *Infant Ment Health J.* 2010;31:521-42. <https://doi.org/10.1002/imhj.20270>
27. **Pineda D, Lopera F, Henao G, Palacio J, Castellanos F.** Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad colombiana. *Rev Neurol.* 2001;32:217-22.
28. **Sandoval JJ.** Ambiente escolar, familiar y comunitario en relación con los comportamientos agresivos y prosociales en niños de 3 a 12 años, Medellín, Colombia, 2001. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2006;24:30-9.
29. **Giel R, De Arango MV, Climent CE, Harding TW, Ibrahim HHA, Murthy RS, et al.** Childhood mental disorders in primary health care: Results of observations in four developing countries. *Pediatrics.* 1981;68:677-83.
30. **Hernández-Barrera AB, Restrepo-Espinosa MH.** Salud mental en niños en condición de desplazamiento en Colombia y su incidencia en políticas públicas. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2016. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2693>
31. **Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson J, Taylor E, et al.** Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 5th edition. Oxford: Blackwell; 2008.
32. **Briggs RD, Stettler EM, Silver EJ, Schrag RD, Nayak M, Chinitz S, et al.** Social-emotional screening for infants and toddlers in primary care. *Pediatrics.* 2012;129:e377-e84. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2211>
33. **Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H.** Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

- to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry*. 2000;177:534-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.534>
34. **Sheldrick RC, Merchant S, Perrin EC.** Identification of developmental-behavioral problems in primary care: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;128:356-63. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3261>
 35. **Skovgaard A.** Mental health problems and psychopathology in infancy and early childhood. An epidemiological study. *Dan Med Bull*. 2010;57:B4193.
 36. **Montero I, León OG.** A guide for naming research studies in Psychology. *Int J Clin Health Psychol*. 2007;7:874-62.
 37. **Jellinek MS, Murphy JM, Robinson J, Feins A, Lamb S, Fenton T.** Pediatric Symptom Checklist: Screening school-age children for psychosocial dysfunction. *J Pediatr*. 1988;112:201-9.
 38. **Squires J, Bricker D, Twombly E.** The ASQ: SE User's Guide for the Ages & Stages Questionnaires, social-emotional: A parent completed, child-monitoring system for social-emotional behaviors. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co; 2003. p. 93.
 39. **Gleason MM, Zeanah CH.** Recognizing young children in need of mental health assessment: Development and preliminary validity of the early childhood screening assessment. *Infant Ment Health J*. 2010;31:335-7. <https://doi.org/10.1002/imhj.20259>
 40. **Carreño M.** El método Delphi: cuando dos cabezas piensan más que una en el desarrollo de guías de práctica clínica. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2009;38:185-93.
 41. **Cuhls K.** Delphi method. Fecha de consulta: 3 de agosto de 2014. Disponible en: [www.unido.org/fileadmin/import/16959_Delphi Method.pdf](http://www.unido.org/fileadmin/import/16959_Delphi%20Method.pdf)
 42. **Hasson F, Keeney S, McKenna H.** Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32:1008-15. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.t01-1-01567.x>
 43. **Hsu CC, Sandford BA.** The Delphi technique: Making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 2007;12:1-8.
 44. **Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB.** Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186-91.
 45. **Gjersing L, Coplehorn JRM, Clausen T.** Cross-cultural adaptation of research instruments: Language, setting, time and statistical considerations. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-13>
 46. **Oquendo-Jiménez I, Mena R, Antoun MD, Wojna V.** Linguistic adaptation of the clinical dementia rating scale for a Spanish-speaking population. *P R Health Sci J*. 2010;29:102-8.
 47. **Sidani S, Guruge S, Miranda J, Ford-Gilboe M, Varcoe C.** Cultural adaptation and translation of measures: An integrated method. *Res Nurs Health*. 2010;33:133-43. <https://doi.org/10.1002/nur.20364>
 48. **Sousa VD, Rojjanasrirat W.** Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract*. 2011;17:268-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01434.x>
 49. **Weiner J.** Measurement: Reliability and validity measures, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Fecha de consulta: 17 de julio de 2014. Disponible en: http://ocw.jhsph.edu/courses/hsre/PDFs/HSRE_lect7_weiner.pdf
 50. **Argibay J.** Técnicas psicométricas. Cuestiones de validez y confiabilidad. *Subjetividad y Procesos Cognitivos*. 2006; 8:15-33.
 51. **Ratray J, Jones MC.** Essential elements of questionnaire design and development. *J Clin Nurs*. 2007;16:234-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01573.x>
 52. **Muzzolon SR, Nunes M, Dos Santos LH.** Evaluación del uso de la lista de síntomas pediátricos como instrumento de rastreo para identificar problemas emocionales y psicosociales. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31:359-65. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000300013>
 53. **Achenbach T.** ASEBA- Achenbach System of Empirically Based Assessment. Fecha de consulta: 21 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.aseba.org/products/asebabook.html?dept=64>
 54. **Zárate O, López C, Flores G.** Adaptación del cuestionario sobre el comportamiento en niños de 1½ a 5 años de Achenbach para niños de 4 a 5 años. *Enseñanza e Investigación en Psicología*. 2009;14:179-91.
 55. **Achenbach T, Rescorla L.** Manual for the ASEBA pre-school form and profiles. Burlington: University of Vermont; 2000. p. 14.
 56. **Shapiro SS, Wilk MB.** An analysis of variance test for normality (Complete Samples). *Biometrika*. 1965;52:591-611. <https://doi.org/10.2307/2333709>
 57. **Mee RW.** Confidence intervals for probabilities and tolerance regions based on a generalization of the Mann-Whitney statistic. *J Am Stat Assoc*. 1990;85:793-800.
 58. **Arribas MC.** Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas Profesión*. 2004;5:23-9.
 59. **O'Hara R, Kraemer H, Yesavage J, Thompson J, Noda A, Taylor J, et al.** Receiver operating characteristic curve (ROC): Analysis for prediction studies. Fecha de consulta: 9 de junio de 2014. Disponible en: <http://www.stanford.edu/~yesavage/ROC%20Slides%20OHara.ppt#1>
 60. **Masson LF, McNeil G, Tomany JO, Simpson JA.** Statistical approaches for assessing the relative validity of a food-frequency questionnaire: Use of correlation coefficients and the kappa statistic. *Public Health Nutr*. 2003;6:313-21. <https://doi.org/10.1079/PHN2002429>
 61. **Pineda D, Aguirre DC, García M, Lopera FJ, Palacio LG, Kamphaus RW.** Validation of two rating scales for attention-deficit hyperactivity disorder diagnosis in Colombian children. *Pediatr Neurol*. 2005;33:15-25. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.02.001>

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de síntomas depresivos e invarianza factorial de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población indígena mexicana

Karen Lizbeth Franco-Díaz¹, Julián Alfredo Fernández-Niño^{2,3}, Claudia Iveth Astudillo-García⁴

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

³ Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

⁴ Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Introducción. La versión breve de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) es un recurso factible para la tamización de los síntomas de depresión en la población general, pero no se ha reportado la prevalencia en la población indígena, ni su invarianza factorial en Latinoamérica.

Objetivo. Describir la prevalencia de los síntomas de depresión y la invarianza factorial de la versión breve de la escala CES-D en población indígena mexicana.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal en una muestra representativa de 37.165 adultos mexicanos de 20 a 59 años de edad. La identidad indígena se determinó mediante el propio reporte de la persona como hablante de una lengua indígena. Se conformaron ocho grupos de análisis según el sexo, el alfabetismo y el ser indígena. Se describió la prevalencia de los síntomas depresivos en cada grupo, así como la invarianza factorial de la configuración de los perfiles mediante un análisis factorial exploratorio. Las matrices de varianza y covarianza se compararon entre pares de perfiles usando el test modificado de Mantel.

Resultados. La prevalencia de síntomas depresivos en mujeres indígenas que sabían leer fue de 16,8 % (IC_{95%}: 13,4-20,3); en mujeres indígenas que no sabían leer, de 21,3 % (IC_{95%}: 15,5-27,1); en hombres indígenas que sabían leer de 8,5 % (IC_{95%}: 6,0-11,1), y en hombres indígenas que no sabían leer de 10,4 % (IC_{95%}: 5,2-15,6). No se encontraron diferencias significativas en las cargas factoriales entre los perfiles.

Conclusión. Se reportó una menor prevalencia de síntomas depresivos en indígenas que en la población no indígena. La escala CES-D en su versión breve mostró invarianza factorial al emplearla en la población indígena.

Palabras clave: población indígena; depresión; salud mental; análisis factorial; cultura; análisis multivariable.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3681>

Prevalence of depressive symptoms and factorial invariance of the Center for Epidemiologic Studies (CES-D) Depression Scale in a group of Mexican indigenous population

Introduction: The short version of the Center for Epidemiologic Studies (CES-D) Depression Scale is a viable tool for screening depressive symptomatology in the general population, but its factorial invariance for indigenous populations in Latin America has not been reported.

Objective: To describe the differences in the prevalence of depressive symptomatology and the factorial invariance of the short version of the CES-D scale for the Mexican indigenous population.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study with a representative sample of 37,165 Mexican adults aged 20 to 59 years. Indigenous identity was determined by self-report of being a speaker of an indigenous language. Eight groups of analysis were created according to gender, literacy, and being indigenous. An exploratory factor analysis was used to describe the prevalence of depressive symptoms as measured by the short version of the CES-D, as well as the configuration factorial invariance of the profiles. The variance-covariance matrices of the pairs of profiles were compared using the modified Mantel test.

Contribución de los autores:

Karen Lizbeth Franco-Díaz y Julián Alfredo Fernández-Niño: concepción del proyecto de investigación, análisis de los datos, diseño y redacción de la primera versión del manuscrito

Claudia Iveth Astudillo-García: interpretación de los datos, revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito, ajuste y redacción de todas las versiones revisadas del manuscrito

Todos los autores aportaron a la discusión de resultados y a la redacción de la versión final del manuscrito.

Results: The prevalence of depressive symptoms was 16.8% (95% CI: 13.4-20.3) for indigenous women who could read, 21.3% (95% CI: 15.5-27.1) for indigenous women who could not read, 8.5% (95% CI: 6.0-11.1) for indigenous men who could read, and 10.4% (95% CI: 5.2-15.6) for indigenous men who could not read. No significant differences in the factorial loads of the profiles were found.

Conclusion: The prevalence of depressive symptoms in indigenous people is lower than in the non-indigenous population. The factorial invariance of the CES-D scale was high for the indigenous population.

Key words: Indigenous population; depression; mental health; factor analysis, statistical; culture; multivariate analysis.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3681>

En el 2010, los trastornos depresivos representaban el 3 % (rango: 2,2-3,8) del total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel global, según los informes de la carga global de la enfermedad (1); sin embargo, se ha reportado que la población indígena tiene un mayor riesgo de problemas de salud mental en comparación con la población no indígena (2).

En el mundo hay alrededor de 300 millones de personas que pertenecen a pueblos indígenas, es decir, el 4,5 % de la población mundial; los datos de los últimos censos disponibles en Latinoamérica muestran que, en el 2010, había alrededor de 42 millones de personas indígenas, lo que representa casi el 8 % de la población total, y países como México, Guatemala, Perú y Bolivia registraban las poblaciones más grandes, con más de 80 % del total de la región (34 millones) (3).

La importancia de la atención en salud de los grupos vulnerables se reconoció mundialmente en el Foro Permanente para las Culturas Indígenas, en el cual se convocó a los gobiernos a mejorar los indicadores de los grupos indígenas, así como la recolección de datos que describieran su realidad según la etnia, el idioma, el sexo, la cultura o la adscripción de las propias personas a un grupo indígena determinado (4).

En este marco, la recopilación de datos fiables de salud mental mediante instrumentos de tamización adecuados, contribuye a enfrentar el problema de exclusión de los pueblos indígenas de los grandes temas de salud mental (5), ya que pueden presentarse síntomas depresivos específicos en esos grupos poblacionales, especialmente los relacionados con diferencias de orden sociocultural,

que podrían condicionar el diagnóstico (6), y una adecuada tamización podría constituir un paso inicial relevante en su contacto con los servicios de salud, por lo que la evaluación de los instrumentos estandarizados disponibles es indispensable.

México es un país multicultural, con más de 60 grupos indígenas y 69 lenguas y sus variantes (7), pero la información sobre la salud mental de dichos grupos en este país y en el continente es escasa (8). En este sentido, se ha reportado que la carga de la enfermedad en México presentaría diferencias en el grado de vulnerabilidad si el análisis se hiciera atendiendo la inclusión de los grupos indígenas (9). Por ello, y dada las altas prevalencias y la carga económica que representan, es necesario disponer de instrumentos adecuados para la medición de la depresión en estas comunidades (10,11).

El instrumento de detección de sintomatología depresiva más utilizado en población general y en la investigación es la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) (12), cuya aplicación masiva es viable, incluso en su versión breve (13,14). Sin embargo, es necesario estudiar su óptima funcionalidad en diversos contextos, pues algunos estudios sugieren que su capacidad de detección podría variar dependiendo de la cultura (15-18) o del nivel de escolaridad (19), ya sea por una interpretación diferente de los ítems de la escala o por diferencias en la presentación clínica de la condición (16,20).

Para comparar adecuadamente una condición entre grupos en contextos diferentes, se debe justificar su equivalencia formal y sustantiva, y esto está supeditado a la invarianza de medida de las puntuaciones (21), lo cual implica la revisión cualitativa del significado de los ítems, así como la evaluación cuantitativa de los diferentes niveles de la invarianza factorial y el funcionamiento diferencial de los ítems (21,22).

La varianza factorial se puede definir como la consistencia de la estructura factorial de los ítems entre distintas subpoblaciones (22). Para

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: 18/11/16; aceptado: 06/10/17

establecer la invarianza factorial, se requieren pruebas de invarianza débil o de configuración, y de invarianza fuerte y estricta. La invarianza de configuración solo requiere de cargas factoriales invariantes; la invarianza factorial fuerte requiere, además, que las medias de los factores específicos (representados como 'interceptos' invariantes) también sean idénticos entre los grupos, en tanto que la invarianza factorial estricta exige que las varianzas residuales (las del factor específico más los errores de la variable) sean equivalentes entre los grupos (22).

Si bien la invarianza factorial de la escala CES-D se ha estudiado en diversas investigaciones cuyos objetivos incluían la exploración de la invarianza entre sexos (23), entre poblaciones social y culturalmente diferentes (18), y entre grupos que habían adquirido total o parcialmente una cultura nueva (24), entre otros, en el caso de la población indígena de México solo se ha explorado la versión de 20 ítems en el grupo ñahñú. Aunque en este grupo la escala mostró una buena consistencia interna (coeficiente alfa ordinal=0,90) y se obtuvieron tres factores que explicaban el 56,9 % de la varianza, los autores concluyeron que la escala adaptada mostraba diferencias con la escala original debido a las diferencias culturales (25).

La utilización de los datos de la versión breve de la CES-D 7 empleada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 en México (26), permitiría conocer la prevalencia de los síntomas depresivos en la población mexicana y analizar si presenta invarianza factorial de configuración en el contexto de los grupos indígenas, considerando variables como el sexo y el alfabetismo, las cuales pueden influir en el estado de salud mental de dicho grupos.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir las diferencias en la prevalencia de los síntomas depresivos y la invarianza factorial de configuración de la versión breve de la escala CES-D en población indígena mexicana.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio de corte transversal a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012), que se realiza en México cada seis años (27). Esta tiene un diseño muestral representativo a nivel nacional, estatal, y por estratos urbano y rural. Es una encuesta de múltiples fases, probabilística, diseñada para estimar la prevalencia de las condiciones de salud

y de nutrición, y sus factores determinantes. La encuesta tiene un componente de salud y un componente de nutrición, y recopila datos de antropometría, seguridad alimentaria, tipo de sangre, nutrición y distribución de los alimentos. Es posible consultar información detallada sobre el diseño de la encuesta en los artículos publicados (26).

Muestra de estudio

La ENSANUT 2012 contó con una muestra de 50.528 viviendas, en cada una de las cuales se entrevistó, por lo menos, a un adulto de 20 años de edad o más. La muestra original incluyó a 46.277 adultos de 20 años o más, de los cuales 37.403 eran menores de 60 años. Se obtuvo información sobre las variables relevantes de 37.165 observaciones que constituyeron la muestra analítica del presente estudio; se excluyeron 218 por falta de información sobre síntomas depresivos y 20 que no tenían información sobre la característica de ser indígena.

Con la muestra analítica se definieron los siguientes ocho grupos de estudio, denominados como "perfiles", a partir de las variables que podrían introducir cambios en los resultados por estar relacionadas con las condiciones de vida de los participantes: sexo, alfabetismo y ser hablante de una lengua indígena:

1. Mujeres hablantes de lengua indígena que sabían leer
2. Mujeres no hablantes de lengua indígena que sabían leer
3. Mujeres hablantes de lengua indígena que no sabían leer
4. Mujeres no hablantes de lengua indígena que no sabían leer
5. Hombres hablantes de lengua indígena que sabían leer
6. Hombres no hablantes de lengua indígena que sabían leer
7. Hombres hablantes de lengua indígena que no sabían leer y
8. Hombres no hablantes de lengua indígena que no sabían leer

Instrumentos de recolección de la información

La ENSANUT 2012 contó con tres cuestionarios, a saber:

- 1) la encuesta individual con versiones para cada grupo de edad (menores de 0 a 9 años; adolescentes de 10 a 19 años; adultos de 20 años o más), en la cual se incluía el apartado de depresión correspondiente a la escala CES-D de siete ítems;

2) la encuesta sociodemográfica del hogar (realizada al jefe de hogar) que recogía los datos de nivel socioeconómico y,
 3) una encuesta de integrantes, en la cual se ampliaba la información sociodemográfica de los integrantes del hogar.

En este estudio, se utilizó la información de los adultos de 20 a 59 años de edad proveniente de estos tres cuestionarios. Los instrumentos pueden consultarse en línea (www.ensanut.org).

Medición de la depresión

Se utilizó la versión abreviada de 7 ítems de la escala en español del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), con un punto de corte óptimo estimado de 9 puntos en la población general, valores de sensibilidad de 90,2 % y de especificidad de 86 %, un valor en la curva de la característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*, ROC) de 88 % utilizando el ICD-10, y de 80,4, 89,6 y 85 %, respectivamente, al utilizar el DSM-IV (13,14). Por encima del punto de corte de 9, se consideró que las personas tenían síntomas depresivos clínicamente significativos (13).

La escala fue utilizada por entrevistadores previamente capacitados por el área de Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública. Los entrevistadores debían leer la siguiente oración: "A continuación le mencionaré sentimientos o conductas que usted haya podido experimentar. Por favor, dígame con qué frecuencia se ha sentido así durante la última semana". Antes de iniciar la lectura de cada ítem debían decir "Durante la última semana...", y después, leer las opciones de respuesta y anotar solo una; la capacitación práctica se reforzó con 'sociodramas' y práctica de campo (27).

Cada ítem de la escala CES-D está construido con una escala de Likert que va de 0 a 3 puntos, donde 0 es la puntuación mínima que se puede obtener y 21 la máxima (14). El puntaje más alto de cada ítem indica mayor intensidad del síntoma depresivo, exceptuando al ítem número seis que se puntúa al contrario. La escala responde a las preguntas:

- 1) ¿Sentía como si no pudiera quitarse de encima la tristeza?
- 2) ¿Le costaba concentrarse en lo que estaba haciendo?
- 3) ¿Se sintió deprimido?
- 4) ¿Le parecía que todo lo que hacía era un esfuerzo?

- 5) ¿No durmió bien?
- 6) ¿Disfrutó de la vida?, y
- 7) ¿Se sintió triste?

La escala de Likert para cada respuesta tiene las opciones: "rara vez o nunca" (menos de un día), "pocas veces o alguna vez" (1 a 2 días), "un número de veces considerable" (3 a 4 días) y "todo el tiempo o la mayoría del tiempo" (5 a 7 días), y todas se refieren a los síntomas durante la última semana (13).

Condición de pertenencia a un pueblo indígena

Para establecer la identidad indígena, se creó la variable de ser hablante de una lengua indígena, definida como la respuesta afirmativa a la pregunta "¿Usted habla alguna lengua indígena?"; esto debido a las múltiples formas de identificación de las poblaciones indígenas, las cuales abarcan características de sexo, idioma, creencias y culturas ancestrales, así como la adscripción de las propias personas para diferenciarse de otras poblaciones indígenas (28,29).

Covariables

Se consideraron en el análisis el sexo, el "estrato rural" definido para los participantes provenientes de localidades con menos de 2.500 habitantes, y el "estrato no rural" para quienes provenían de ciudades de 100.000 o más habitantes, o las zonas urbanas con localidades de 2.500 a 99.999 habitantes, según la definición de la ENSANUT 2102 (27), y, por último, el alfabetismo, el cual se reportó de manera dicotómica e incluyó a los participantes que sabían leer y escribir, definido con la pregunta "¿Usted sabe leer y escribir un recado?".

Análisis estadístico

Se determinó la prevalencia de los síntomas de cada uno de los ocho perfiles previamente descritos, y se obtuvieron las frecuencias de respuestas positivas (positividad) de cada ítem de la escala CES-D, definida como la presencia de síntomas depresivos, por lo menos, durante un día en la semana anterior.

Con base en el puntaje de los síntomas depresivos, se estimó la prevalencia de aquellos clínicamente significativos usando el punto de corte de ≥ 9 previamente validado para este grupo de edad (13). Para cada prevalencia se estimó el intervalo de confianza de 95 %, y las prevalencias entre grupos se compararon estadísticamente mediante pruebas de ji al cuadrado. Por último, se calculó el alfa ordinal de la escala a partir de

la matriz policórica de los ítems. Esto último se hizo solamente para explorar preliminarmente su consistencia interna.

Invarianza factorial de configuración. Para la evaluación de la invarianza de configuración, se hizo un análisis factorial exploratorio de cada perfil definido a partir de la matriz policórica, para lo cual se empleó la escala de Likert. Para este análisis se hizo una extracción estándar utilizando un método de estimación de máxima verosimilitud y sin restricción preliminar de los factores esperados. En todos los subgrupos analizados (perfiles) se identificó únicamente un factor, pues los valores propios estimados a partir del segundo factor fueron muy pequeños (menores de 1). Dado que al identificarse una estructura unifactorial la solución es única, no se rotó ninguna de las matrices.

Como se explicó previamente, las cargas factoriales de la escala se estimaron para cada uno de los perfiles definidos, primero en toda la muestra y, posteriormente, por separado para los diferentes grupos (perfiles) de hablantes y no hablantes de una lengua indígena, aunque específicamente restringido a las áreas rurales. Se procedió así ya que se consideró que, en el análisis preliminar (de toda la muestra), la variable “ser hablante de una lengua indígena” podría estar ocultando un efecto diferencial entre áreas rurales y urbanas en la estructura factorial, al ser los indígenas una población culturalmente heterogénea. Lo que se quería explorar específicamente con este análisis era si el “efecto” de “ser hablante de una lengua indígena” sobre las cargas factoriales podría verse modificado por el estrato de urbanidad, dado que es un hecho bien reconocido que hay diferencias culturales y brechas socioeconómicas entre los indígenas y los no indígenas en México, que podrían determinar un comportamiento distinto frente a la escala y variarían entre el área rural y la urbana (5), pues, especialmente en las grandes ciudades, el proceso de incorporación y asimilación de los indígenas al mundo industrializado y a la cultura occidental puede ser más acentuado y, por ende, las diferencias entre indígenas y no indígenas no serían tan grandes en ellas como en el mundo rural (5).

Se compararon las matrices por perfil desde una perspectiva descriptiva y mediante la prueba estadística modificada de Mantel para comparación de matrices del mismo rango para cada par posible de matrices (30).

Debe aclararse que el test de Mantel compara las matrices de varianza y covarianza generadas

por los valores propios, no por los valores propios *per se*. Sin embargo, si las matrices de varianza y covarianza son diferentes, lo serán también sus respectivos valores propios (obtenidos a partir de cada matriz mediante la misma técnica de extracción). En este caso, las matrices se generaron a partir del mismo número de determinantes (los ítems), así que lo que se comparó estrictamente fue la forma, entendiendo por esta su estructura de correlación reflejada en la matriz de varianza y covarianza. Como ya se mencionó anteriormente, para ello se utilizó el test modificado de Mantel.

El test de Mantel estándar usa la correlación de cada pareja de elementos en ambas matrices y las compara entre sí. En este caso, se compara cada varianza y cada covarianza de una matriz con su equivalente en la otra matriz, usando como hipótesis nula las diferencias esperadas por azar si las matrices fueran idénticas.

En síntesis, a diferencia del test clásico, el test modificado tiene como hipótesis nula la homogeneidad (más que la independencia) de matrices, si utiliza la diagonal de la matriz, y si permite comparar varianzas y covarianzas más que correlaciones. El test se aplicó para comparar todos los pares de matrices de acuerdo con el perfil. Dado que se trataba de comparaciones múltiples, se usó la corrección de Bonferroni para penalizar los valores de *p* según el número de comparaciones.

Todos los análisis descriptivos consideraron el diseño muestral poliétapico y estratificado por área (urbana o rural) y por Estado, así como por conglomerados en los que la unidad primaria de muestreo fueron las viviendas. En el análisis se especificaban la unidad primaria de muestreo, el estrato y el factor de expansión para cada sujeto, los cuales ya se habían calculado previamente para todos los participantes (26,27).

Todas las estimaciones se realizaron con el programa Stata 14™ (Stata Corp, College Station, TX, USA), exceptuando el test modificado de Mantel, el cual se hizo en el programa R (*Project for Statistical Computing*).

Consideraciones éticas

El presente estudio es un análisis secundario a partir de la ENSANUT 2012, cuya base de datos es pública y puede utilizarse con fines de investigación, previa solicitud. El estudio original contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud Pública de México. Todos los participantes dieron su consentimiento informado.

Resultados

Del total de la muestra analítica (37.165 observaciones), 57,8 % correspondía a mujeres con una mediana de edad de 37 años (rango intercuartílico, RI=29-46); la mediana de edad para hombres fue de 38 (RI=29-47). El 93 % de la población general sabía leer y, entre la población hablante de una lengua indígena, el 78 %. En el cuadro 1 se muestra la distribución de estas características para los ocho perfiles.

Los resultados de los cuadros se presentan de tal manera que su lectura permite una comparación entre observaciones de la positividad de los ítems de la escala CES-D en la población hablante de una lengua indígena y en la población no hablante del mismo sexo y estatus de alfabetismo.

En el cuadro 2 se evidencia que los cuatro perfiles con mayor prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos, correspondieron a las mujeres ($p < 0,001$). La prevalencia en mujeres fue el doble que en hombres del mismo perfil (hablantes de una lengua indígena que sabían leer): en mujeres hablantes de lengua indígena que sabían leer fue de 16,8 % (IC_{95%}: 13,4-20,3); en mujeres no hablantes de una lengua indígena que sabían leer fue de 18,1 % (IC_{95%}: 17,1-19,2); en mujeres hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 21,3 % (IC_{95%}: 15,5-27,1), y en mujeres no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 28,1 % (IC_{95%}: 24,1-32,1). En ellas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de positividad de

los síntomas depresivos clínicamente significativos tanto si sabían leer como si no, o si eran hablantes de una lengua indígena, siendo el grupo de no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer el de mayor porcentaje de positividad.

En los grupos de hombres, la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos fue la siguiente: en hablantes de una lengua indígena que sabían leer, de 8,5 % (IC_{95%}: 6,6-11,1); en no hablantes de una lengua indígena que sabían leer, de 7,3 % (IC_{95%}: 6,6-8,1); en hablantes de una lengua indígena que no sabían leer, de 10,45 % (IC_{95%}: 5,2-15,6), y en no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer, de 15,2 % (IC_{95%}: 10,4-20,0). No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre quienes sabían leer y eran hablantes de una lengua indígena, o no, salvo en algunos ítems, especialmente entre quienes sabían leer.

En la figura 1 se presentan los gráficos de sedimentación que especifican los valores propios para cada perfil. En ellos se observó invariablemente un solo factor o componente importante en todos los perfiles, así como valores propios similares en todos ellos. En el análisis factorial se observó que en el perfil de las mujeres hablantes de una lengua indígena que sabían leer, el 71 % de la varianza se explicó por el factor común, mientras que en el perfil de las mujeres no hablantes de una lengua indígena que sabían leer fue de 71,5 %, en las mujeres hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 73,1 %, y en las mujeres no

Cuadro 1. Datos sociodemográficos básicos de los ocho perfiles según sexo, alfabetismo y la condición de hablante de una lengua indígena en adultos mexicanos (20 a 59 años), ENSANUT 2012

Perfiles	Hombres (42,1 %)	Mujeres (57,8 %)
	n=15.625	n=21.540
	Mediana de edad: 38 años	Mediana de edad: 37 años
	Rango intercuartílico: (29 a 47)	Rango intercuartílico: (29 a 46)
Perfiles	n (%)	n (%)
1. Hombres hablantes de una lengua indígena que sabían leer	1.177 (5,3)	NA
2. Hombres no hablantes de una lengua indígena que sabían leer	13.649 (90,51)	NA
3. Hombres hablantes de una lengua indígena que no sabían leer	197 (0,9)	NA
4. Hombres no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer	602 (3,3)	NA
5. Mujeres hablantes de una lengua indígena que sabían leer	NA	1.407 (4,6)
6. Mujeres no hablantes de una lengua indígena que sabían leer	NA	18.606 (89,7)
7. Mujeres hablantes de una lengua indígena que no sabían leer	NA	563 (1,7)
8. No hablantes de una lengua indígena que no sabían leer	NA	964 (4,0)

NA: no aplica

Proporciones ajustadas por el diseño muestral y calculadas sobre el total de cada sexo

Cuadro 2. Porcentaje de positividad* (intervalo de confianza del 95 %) de cada ítem de la CES-D en población general de adultos mexicanos (20 a 59 años), ENSANUT 2012, considerando el diseño muestral

Ítems de la escala CES-D	Población de hombres que sabían leer		p	Población de mujeres que sabían leer		p
	Hablantes de una lengua indígena n=1.177	No hablantes de una lengua indígena n=13.649		Hablantes de una lengua indígena n=1.407	No hablantes de una lengua indígena n=18.606	
1. ¿Sentía como si no pudiera quitarse de encima la tristeza?	22,11 (18,61-25,61)	18,32 (17,20-19,44)	0,101	35,12 (31,25-39,00)	33,90 (32,71-35,10)	0,740
2. ¿Le costaba concentrarse en lo que estaba haciendo?	30,14 (26,18-34,11)	24,06 (22,82-25,30)	<0,001	37,56 (33,00-42,11)	36,30 (35,05-37,55)	0,399
3. ¿Se sintió deprimido?	25,06 (21,49-28,63)	21,13 (20,00-22,26)	0,046	36,80 (32,74-40,86)	36,85 (35,64-38,06)	0,179
4. ¿Le parecía que todo lo que hacía era un esfuerzo?	32,58 (28,29-36,88)	24,86 (23,58-26,14)	<0,001	39,12 (34,74-43,51)	35,01 (33,75-36,27)	0,008
5. ¿No durmió bien?	28,79 (24,94-32,64)	32,86 (31,32-34,07)	0,026	31,88 (27,67-36,09)	42,24 (40,08-43,66)	<0,001
6. ¿Disfrutó de la vida?*	25,73 (21,09-30,36)	18,72 (17,55-19,90)	<0,001	24,99 (21,60-28,37)	27,47 (26,21-28,72)	0,446
7. ¿Se sintió triste?	25,12 (21,33-28,91)	20,88 (19,77-21,99)	0,193	38,29 (33,76-42,81)	37,35 (36,10-38,60)	0,337
Presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos	8,59 (6,07-11,11)	7,39 (6,65-8,13)	0,571	16,88 (13,45-20,31)	18,19 (17,18-19,21)	0,047

Reactivos de la escala CES-D	Población de hombres que no sabían leer		p	Población de mujeres que no sabían leer		p
	Hablantes de una lengua indígena n=197	No hablantes de una lengua indígena n=602		Hablantes de una lengua indígena n=563	No hablantes de una lengua indígena n=964	
1. ¿Sentía como si no pudiera quitarse de encima la tristeza?	25,35 (16,93-33,76)	33,73 (27,04-40,41)	0,276	38,28 (31,95-44,60)	45,14 (40,36-49,92)	<,001
2. ¿Le costaba concentrarse en lo que estaba haciendo?	30,42 (21,11-39,73)	35,16 (28,74-41,59)	0,523	37,75 (31,15-44,35)	42,22 (37,48-46,97)	<,001
3. ¿Se sintió deprimido?	24,89 (17,01-32,78)	34,20 (27,43-40,97)	0,443	38,12 (31,57-44,67)	44,45 (39,67-49,22)	<,001
4. ¿Le parecía que todo lo que hacía era un esfuerzo?	37,27 (26,11-48,43)	38,59 (32,33-44,86)	0,861	46,61 (40,44-52,77)	44,37 (39,65-49,09)	<,001
5. ¿No durmió bien?	24,91 (16,06-33,77)	32,79 (25,66-39,09)	0,393	32,96 (27,23-38,68)	42,85 (38,29-47,41)	<,001
6. ¿Disfrutó de la vida?*	16,76 (10,74-22,78)	26,09 (20,47-31,71)	0,027	30,65 (24,31-36,99)	37,30 (32,75-41,85)	<,001
7. ¿Se sintió triste?	32,89 (22,14-43,65)	31,47 (25,20-37,73)	0,875	41,78 (35,95-47,62)	46,27 (41,56-50,97)	<,001
Presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos	10,45 (5,23-15,67)	15,25 (10,43-20,07)	0,374	21,36 (15,55-27,16)	28,17 (24,19-32,14)	<,001

* Definida como presente durante, por lo menos, un día en la semana anterior.

** Por la naturaleza de la pregunta, el ítem 6 (¿Disfrutó de la vida?) se invirtió para su análisis.

Los valores de p corresponden a la diferencia de prevalencias entre hablantes y no hablantes de una lengua indígena con su par equivalente del mismo sexo y estatus de alfabetismo (Si/No); estas diferencias se evaluaron estadísticamente usando pruebas de ji al cuadrado.

hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 71,8 %. En el caso de los hombres el porcentaje de varianza explicado por el factor común fue de 65,2 %, para los hombres hablantes de una lengua indígena que sabían leer, para los no hablantes de una lengua indígena que sabían leer fue de 66,6 %; en los hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 68,7 %, y para los no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer fue de 69,4 %.

En el cuadro 3 se presentan los valores propios de cada perfil; se observó que las cargas factoriales más bajas fueron las de los ítems 5 ("No durmió bien") y 6 ("Disfrutó de la vida").

En el análisis secundario se consideraron los perfiles exclusivos de la población de áreas rurales (cuadro 4). Se encontró que la mayor prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos se presentó, de nuevo, en las mujeres ($p < 0,001$).

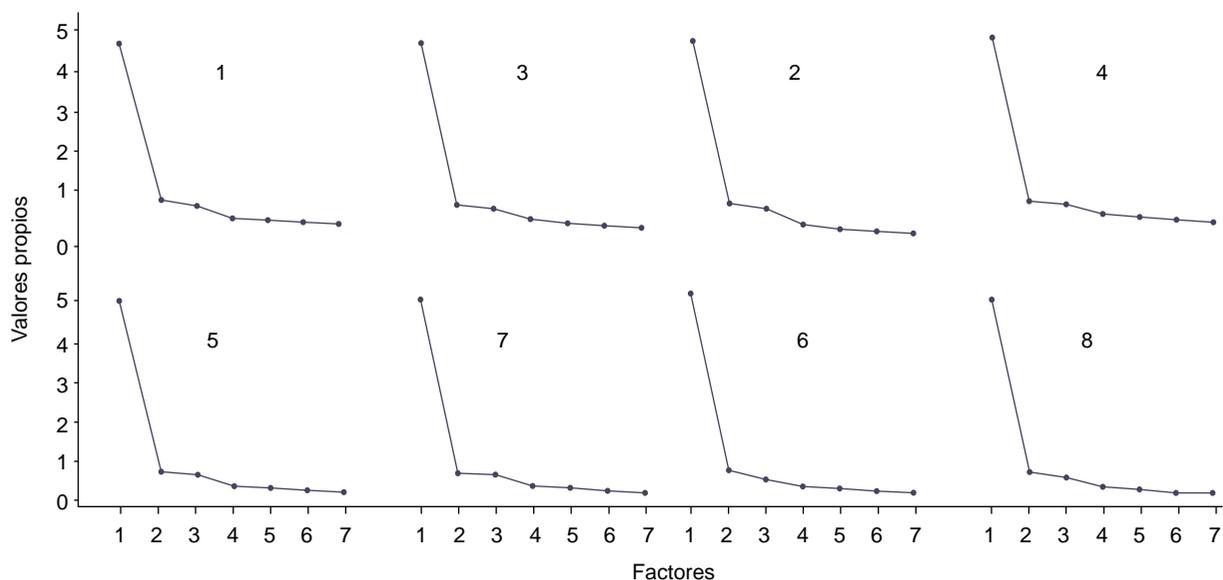


Figura 1. Gráficos de sedimentación de la escala CES-D según perfil de sexo, alfabetismo y condición de hablante de una lengua indígena en población general (20-59 años), ENSANUT, 2012
 Perfiles de sexo, alfabetismo y condición de hablante de una lengua indígena en población general. 1: hombre hablante de una lengua indígena que sabía leer; 2: hombre no hablante de una lengua indígena que sabía leer; 3: hombre hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 4: hombre no hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 5: mujer hablante de una lengua indígena que sabía leer; 6: mujer no hablante de una lengua indígena que sabía leer; 7: mujer hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 8: mujer no hablante de una lengua indígena que no sabía leer. Cada perfil de hablante de una lengua indígena se presenta al lado de su par no hablante de una lengua indígena.

Cuadro 3. Cargas factoriales de los ítems de la escala CES-D según el perfil de sexo, estatus de alfabetismo y condición de hablantes de una lengua indígena en población general de adultos mexicanos (20 a 59 años), ENSANUT 2012*

	Población hablante de una lengua indígena	Población no hablante de una lengua indígena	Población hablante de una lengua indígena	Población no hablante de una lengua indígena
Hombres que sabían leer		Mujeres que sabían leer		
Ítem	Factor 1	Factor 1	Factor 1	Factor 1
1	0,898	0,894	0,908	0,910
2	0,872	0,882	0,895	0,890
3	0,910	0,921	0,928	0,934
4	0,852	0,833	0,887	0,875
5	0,632	0,652	0,680	0,690
6	0,520	0,584	0,667	0,681
7	0,884	0,885	0,890	0,902
Valor propio	4,57	4,67	4,97	5,01
Hombres que no sabían leer		Mujeres que no sabían leer		
Ítem	Factor 1	Factor 1	Factor 1	Factor 1
1	0,912	0,901	0,916	0,911
2	0,875	0,851	0,937	0,889
3	0,956	0,929	0,929	0,934
4	0,864	0,883	0,873	0,884
5	0,637	0,716	0,777	0,744
6	0,572	0,637	0,615	0,629
7	0,909	0,873	0,896	0,897
Valor propio	4,82	4,86	5,12	5,03

* La comparación formal estadística se hizo con el test modificado de Mantel para cada par de matrices, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los pares de matrices comparados ($p > 0,10$).

Cuadro 4. Porcentaje de positividad* (intervalo de confianza de 95 %) de cada ítem de la escala CES-D en adultos mexicanos (20 a 59 años) de áreas rurales, ENSANUT 2012, considerando el diseño muestral

Ítems de la escala CES-D	Población de hombres que sabían leer			Población de mujeres que sabían leer		
	Hablante de una lengua indígena n=720	No hablante de una lengua indígena n=3,831	p	Hablante de una lengua indígena n=823	No hablante de una lengua indígena n=5078	p
1. ¿Sentía como si no pudiera quitarse de encima la tristeza?	19,94 (18,70-22,60)	26,17 (23,99-28,35)	0,683	30,93 (26,56-35,29)	36,38 (33,98-38,78)	0,034
2. ¿Le costaba concentrarse en lo que estaba haciendo?	31,19 (26,36-36,02)	26,17 (23,99-28,35)	0,012	37,56 (33,00-42,11)	39,88 (37,23-42,53)	0,254
3. ¿Se sintió deprimido?	23,59 (19,48-27,70)	24,77 (22,60-26,94)	0,861	33,51 (28,21-38,82)	40,36 (38,09-42,62)	0,001
4. ¿Le parecía que todo lo que hacía era un esfuerzo?	33,06 (27,47-38,65)	30,44 (27,89-33,00)	0,327	39,4 (33,65-45,14)	39,07 (37,06-41,09)	0,975
5. ¿No durmió bien?	23,33 (18,64-28,02)	29,36 (27,13-31,60)	0,544	29,77 (24,44-35,09)	39,35 (37,22-41,49)	<0,001
6. ¿Disfrutó de la vida?*	23,84 (19,24-28,44)	20,62 (18,44-22,81)	0,018	27,29 (22,64-31,94)	31,18 (28,71-33,66)	0,162
7. ¿Se sintió triste?	24,42 (19,55-29,30)	23,27 (21,35-25,19)	0,826	36,59 (31,66-41,51)	40,79 (38,36-43,25)	0,004
Presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos (SDCS)	8,3 (4,87-11,73)	8,84 (7,51-10,18)	0,590	14,42 (10,57-18,28)	19,71 (17,73-21,69)	0,006

Ítems de la escala CES-D	Población de hombres que no sabían leer			Población de mujeres que no sabían leer		
	Hablante de una lengua indígena n=143	No hablante de una lengua indígena n=281	p	Hablante de una lengua indígena n=402	No hablante de una lengua indígena n=436	p
1. ¿Sentía como si no pudiera quitarse de encima la tristeza?	35,64 (25,30-45,97)	34,75 (26,39-43,12)	0,228	33,06 (26,41-39,71)	53,18 (46,55-59,81)	<,001
2. ¿Le costaba concentrarse en lo que estaba haciendo?	30,42 (21,11-39,73)	36,23 (28,74-43,64)	0,591	34,47 (27,21-41,73)	50,03 (43,30-56,76)	<,001
3. ¿Se sintió deprimido?	33,75 (23,81-43,70)	34,51 (26,99-42,02)	0,333	31,19 (24,60-37,77)	55,66 (48,55-62,77)	<,001
4. ¿Le parecía que todo lo que hacía era un esfuerzo?	39,77 (27,07-51,84)	40,78 (32,87-48,69)	0,812	37,54 (30,48-44,60)	52,97 (45,30-60,65)	<,001
5. ¿No durmió bien?	28,18 (18,43-37,94)	29,64 (22,33-36,95)	0,453	30,87 (23,85-37,97)	45,32 (39,88-50,76)	<,001
6. ¿Disfrutó de la vida?*	21,71 (13,75-29,67)	32,08 (25,03-39,13)	0,002	29,96 (22,69-37,26)	44,09 (38,36-49,81)	<,001
7. ¿Se sintió triste?	30,79 (21,20-40,37)	34,25 (26,73-41,78)	0,624	34,47 (28,59-40,35)	51,25 (44,54-57,96)	<,001
Presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos (SDCS)	14,63 (7,24-22,02)	16,87 (9,62-24,11)	0,513	16,42 (10,77-22,07)	32,72 (25,74-39,69)	<,001

* Definida como presente, por lo menos, durante un día en la semana anterior.

** Por la naturaleza de la pregunta, el ítem 6 (¿Disfrutó de la vida?) se invirtió para su análisis.

Los valores de p corresponden a la diferencia de prevalencias entre hablantes y no hablantes de una lengua indígena con su par equivalente del mismo sexo y estatus de alfabetismo (Sí/No); estas diferencias se evaluaron estadísticamente usando pruebas de ji al cuadrado.

En cuanto a los hombres, el porcentaje de positividad de los ítems aumentó, especialmente en quienes no sabían leer. Al comparar los perfiles de hombres hablantes de una lengua indígena con los de los no hablantes, la positividad aumentó para los primeros, aunque dichas diferencias no fueron significativas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las mujeres al comparar su condición de hablantes de una lengua indígena

con la de no serlo, siendo mayor la presencia de síntomas depresivos entre las no hablantes de una lengua indígena.

En el cuadro 5 se presenta la matriz de cargas factoriales por perfil en áreas rurales, en la cual se observa que no hubo diferencias por estrato. En las mujeres hablantes de una lengua indígena que sabían leer, 69,4 % de la varianza se explicó por el factor común: en no hablantes de una lengua

Cuadro 5. Cargas factoriales de los ítems de la escala CES-D según el perfil de sexo, alfabetismo y condición de hablantes de una lengua indígena en adultos mexicanos (20 a 59 años) de estrato rural, ENSANUT 2012*

	Población hablante de una lengua indígena	Población no hablante de una lengua indígena	Población hablante de una lengua indígena	Población no hablante de una lengua indígena
Hombres que sabían leer		Mujeres que sabían leer		
Ítem	Factor 1	Factor 1	Factor 1	Factor 1
1	0,876	0,887	0,904	0,904
2	0,852	0,880	0,897	0,891
3	0,908	0,917	0,919	0,933
4	0,824	0,829	0,879	0,880
5	0,694	0,656	0,660	0,700
6	0,483	0,580	0,642	0,660
7	0,867	0,880	0,880	0,896
Valor propio	4,46	4,63	4,86	4,98
Hombres que no sabían leer		Mujeres que no sabían leer		
Ítem	Factor 1	Factor 1	Factor 1	Factor 1
1	0,912	0,902	0,908	0,893
2	0,875	0,818	0,945	0,882
3	0,956	0,914	0,920	0,929
4	0,864	0,864	0,869	0,865
5	0,637	0,738	0,764	0,745
6	0,572	0,598	0,632	0,605
7	0,909	0,865	0,888	0,878
Valor propio	4,84	4,72	5,09	4,88

*La comparación formal estadística se hizo con el test modificado de Mantel para cada par de matrices, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los pares comparados ($p > 0,10$).

indígena que sabían leer, el 71,1 %; en hablantes de una lengua indígena que no sabían leer, el 72,7 %, y en no hablantes de una lengua indígena que no sabían leer, el 69,7 %; en tanto que para hombres hablantes de una lengua indígena que sabían leer la varianza explicó el 63,7 %; en los no hablantes de una lengua indígena que sabían leer, el 66,1 %; en los hablantes que no sabían leer, el 69,1 %, y en los no hablantes que no sabían leer, el 67,4 %. Asimismo, en los gráficos de sedimentación por perfil y áreas rurales (figura 2), se identificó solo un factor importante en todos los perfiles, y no se observaron diferencias en sus valores propios.

Por último, en el cuadro 6 se presenta la consistencia interna de la versión breve de la escala CES-D para cada perfil en la población general, la cual osciló entre 0,81 y 0,89, así como en áreas rurales, la cual osciló entre 0,798 y 0,887. La prueba estadística modificada de Mantel para la comparación de matrices en todos los pares de perfiles posibles, no arrojó diferencias en ninguno de ellos ($p > 0,10$).

Discusión

Hasta donde se sabe con base en lo publicado sobre tamización de problemas de salud mental en

la población indígena de México, este es el primer análisis con datos representativos a nivel nacional.

El estudio permitió determinar la prevalencia de los síntomas de depresión, con énfasis en las potenciales diferencias en la población hablante de una lengua indígena. No se encontró una mayor prevalencia de síntomas en dicha población que en la población no hablante. Se exploraron, asimismo, las diferencias en la varianza factorial de la versión breve de la escala CES-D en la población hablante de una lengua indígena y en la no hablante considerando otras variables como el sexo, el estatus de alfabetismo y la pertenencia a áreas rurales, y se encontró que la escala se comportó de forma invariable en los diversos grupos de análisis.

En cuanto a la prevalencia de síntomas de depresión clínicamente significativos, la asociación más importante fue con el sexo, ya que estos se presentaron en los cuatro perfiles de mujeres, y fue más alta en mujeres no hablantes de una lengua indígena, datos que concuerdan con los estudios nacionales realizados en la población general (13,31), en los cuales la presencia de estos síntomas ha sido significativamente mayor en las mujeres que no sabían leer. Este hallazgo coincide con los de otras investigaciones en las que el

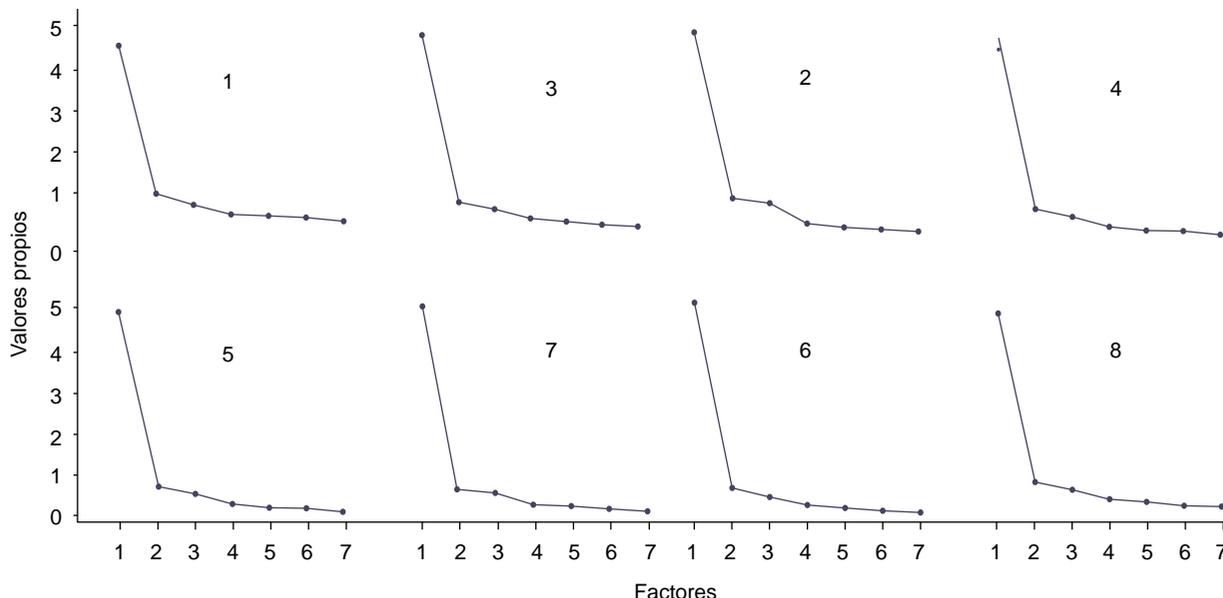


Figura 2. Gráficos de sedimentación de la escala CES-D según perfil de sexo, alfabetismo y condición de hablante de una lengua indígena en población de áreas rurales (20-59 años), ENSANUT, 2012

Perfiles de sexo, alfabetismo y condición de hablante de una lengua indígena en población general. 1: hombre hablante de una lengua indígena que sabía leer; 2: hombre no hablante de una lengua indígena que sabía leer; 3: hombre hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 4: hombre no hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 5: mujer hablante de una lengua indígena que sabía leer; 6: mujer no hablante de una lengua indígena que sabía leer; 7: mujer hablante de una lengua indígena que no sabía leer; 8: mujer no hablante de una lengua indígena que no sabía leer. Cada perfil de hablante de una lengua indígena se presenta al lado de su par no hablante de una lengua indígena.

Cuadro 6. Alfa ordinal de la escala CES-D en población general y rural según perfil de sexo, alfabetismo y condición de hablantes de una lengua indígena en adultos mexicanos (20 a 59 años), ENSANUT 2012

	Población hablante de una lengua indígena	Población no hablante de una lengua indígena
Población general		
Hombres que sabían leer	0,817	0,829
Mujeres que sabían leer	0,882	0,886
Hombres que no sabían leer	0,851	0,864
Mujeres que no sabían leer	0,892	0,893
Población de área rural		
Hombres que sabían leer	0,799	0,831
Mujeres que sabían leer	0,870	0,887
Hombres que no sabían leer	0,853	0,845
Mujeres que no sabían leer	0,885	0,885

tener bajo nivel educativo y ser mujer han sido factores psicosociales asociados con la presencia de depresión (32). También, se encontró que la presencia de los síntomas depresivos clínicamente significativos fue mayor en hombres hablantes de una lengua indígena que sabían leer que en los no hablantes que sabían leer; sin embargo, los datos fueron significativos únicamente para cinco de los siete ítems de la escala.

En otros estudios, los resultados han sido similares, por ejemplo, en un metaanálisis de Kisely, *et al.* (33), en el cual se comparó la prevalencia de los trastornos de depresión y la ansiedad en las poblaciones indígenas de las Américas con las de grupos no indígenas con características sociodemográficas similares, no hubo diferencias en las prevalencias en los 12 meses anteriores. En el caso de la prevalencia a lo largo de la vida, las tasas de ansiedad generalizada y de trastornos depresivos fueron significativamente inferiores en los participantes indígenas. Además, estos resultados fueron similares en el análisis de los grupos de Latinoamérica, Canadá y Estados Unidos, por lo que se concluyó que los factores de riesgo de las enfermedades psiquiátricas serían el resultado de una compleja interacción entre factores biológicos, educativos, económicos y socioculturales que puede variar según los trastornos.

Por otra parte, en el presente trabajo no se registró información significativa que indicara diferencias entre la población de las áreas rurales y la población general. En algunas investigaciones se ha encontrado que en la población indígena rural se presentan menos síntomas de tipo afectivo, especialmente en las mujeres, y es más común

que reporten síntomas somáticos y de disforia (34-37). En una investigación realizada en la población indígena del altiplano andino de Ecuador (38), también se observó una mayor prevalencia de manifestaciones somáticas de depresión que cognitivas. Sin embargo, en el presente estudio no se observó un patrón claro que diferenciara los síntomas de depresión entre los grupos.

En cuanto a la invarianza factorial de configuración, la descripción estratificada por perfil evidenció que la escala no variaba entre hablantes y no hablantes de una lengua indígena, independientemente del sexo y el alfabetismo. Asimismo, la invarianza se mantuvo en el análisis de los perfiles en áreas rurales, de manera que los resultados fueron consistentes, incluso en diferentes estratos de la población.

En otras investigaciones que han explorado la invarianza factorial mediante el análisis factorial confirmatorio, se han reportado diferencias entre grupos en la CES-D de 20 ítems. Posner, *et al.* (24), por ejemplo, compararon tres grupos de hombres y mujeres latinos, algunos de los cuales se habían incorporado del todo o parcialmente a una cultura nueva, y no encontraron invarianza de la escala, es decir, no hubo consistencia en los grupos de diferentes culturas ni entre sexos. En el estudio de Zhang, *et al.* (18), en el cual se evaluó la invarianza en dos poblaciones de adultos mayores diferentes desde el punto de vista social y cultural (población china y holandesa), se encontró que la escala no se había comportado de manera invariable en la población holandesa. En estos estudios, sin embargo, la varianza en el constructo se explicaría por una mayor cantidad de ítems, lo que necesariamente se refleja en una mayor varianza factorial (23).

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, no es posible explicar si la invarianza de los perfiles se relacionaba con el contexto social, o si dichos resultados variarían significativamente al cambiar el modelo conceptual de la sintomatología depresiva, lo cual debería explorarse en futuros estudios.

Es necesario anotar algunas particularidades importantes del presente estudio, especialmente el hecho de que la pertenencia a un pueblo indígena no tiene una definición universal dada la diversidad existente a nivel mundial, por lo que hablar de la identidad de las poblaciones indígenas resulta complicado frente a la diversidad cultural,

histórica, lingüística, de territorio, de costumbres y de adscripción de las propias personas a un grupo indígena (28,29). De hecho, la definición de quién es y quién no es indígena es motivo de controversia actualmente, sobre todo en el marco jurídico y de los acuerdos internacionales, pues muchos de los derechos asociados con la pertenencia a un pueblo indígena dependen de su reconocimiento como tal (3).

En este estudio, se utilizó la lengua como un indicador de pertenencia a un grupo indígena, ya que este elemento se ha usado en encuestas mexicanas para la identificación de grupos indígenas (38). Sin embargo, se reconocen las limitaciones que ello entraña y el debate que suscita, pues se ha considerado que dicho criterio puede crear distinciones rígidas e irreales entre quién es indígena y quién no lo es. Debe reconocerse, además, la existencia de pueblos indígenas sin idiomas nativos, o que han sufrido la pérdida de su lengua, generalmente debido a las condiciones de pobreza, exclusión social y falta de participación política a las que se los ha sometido (3).

Por otro lado, el presente estudio tampoco permitió caracterizar diferentes comportamientos por grupos específicos de indígenas, al no haber sido una de las variables medidas en la ENSANUT 2012, y es probable que ello pudiera ocultar diferencias en ciertos grupo menos occidentalizados (24,35,37). En todo caso, la muestra no hubiera permitido captar suficientes sujetos de estos subgrupos específicos.

Por último, debe reconocerse que solo se evaluó la varianza de configuración, o débil, y que para las aplicaciones en las que el objetivo es garantizar la equidad en salud de distintos grupos sociales o étnicos, se requiere la evaluación de la invariabilidad factorial estricta, así como del constructo latente en esta población (21). Sin embargo, el análisis de la varianza de configuración es el requisito básico de la invarianza factorial (21).

De todas maneras, este es un primer acercamiento a la evaluación de la invarianza factorial en la población indígena mexicana, en el cual se evidenció que la escala CES-D presentó invarianza factorial en los ocho perfiles de sexo, alfabetismo y la condición de hablante de una lengua indígena, considerados para el análisis, por lo que se sugiere su uso en encuestas y unidades primarias de atención en salud de la población de estudio, así como para el diagnóstico temprano y la identificación en estudios poblacionales.

Si bien en diversos estudios se han detectado niveles, incluso elevados, de sintomatología depresiva en poblaciones indígenas en los últimos años (39,40), y en algunos países, como Colombia y Canadá, se han encontrado altas tasas de suicidio en estos grupos (41,42), los resultados de este estudio sugieren que entre los indígenas de México la sintomatología depresiva no es mayor que en otros grupos. Debe reconocerse, no obstante, el carácter exploratorio de estos datos, y la necesidad de mejorar la información estadística sobre salud mental en los grupos indígenas.

Los resultados de este trabajo no permiten concluir que la escala tiene invarianza factorial en todos los contextos, por lo que difícilmente puede extrapolarse a otras poblaciones fuera de México o, incluso, a comunidades más específicas dentro del país.

México es un país reconocido por su gran diversidad cultural y étnica, por lo tanto, resulta primordial considerar las características de la población indígena (39). En el país, la atención en salud general y mental no tiene un enfoque cultural diferenciado (35). Se ha determinado, además, que hay inequidades como consecuencia de las diferencias culturales, de costumbres y creencias, de religión y las debidas a la adscripción de las propias personas a un grupo indígena (25).

La detección de síntomas depresivos con un adecuado instrumento de tamización, permitiría mejorar las condiciones de salud de las poblaciones indígenas en regiones en donde no se presta adecuada atención a la salud mental, ya sea por los escasos recursos que se destinan para ello, o por la inexistencia de un sistema integrado de salud mental en la atención primaria. Es necesario, entonces, seguir recolectando información comprobada para garantizar el éxito de las políticas de atención en salud mental de las poblaciones indígenas orientadas a disminuir las inequidades a las que están sujetos estos grupos en un contexto multicultural como el de Latinoamérica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

No se recibió ninguna fuente de financiación para el presente estudio.

Referencias

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, *et al.* Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med.* 2013;10:1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
2. Gracey M, King M. Indigenous health part 1: Determinants and disease patterns. *Lancet.* 2009;374:65-75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60914-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60914-4)
3. Banco Mundial. Latinoamérica indígena en el siglo XXI. Informe. Primera década. Washington, D.C.: Banco Mundial; 2015. Fecha de consulta: 1° de noviembre de 2015. Disponible en: <http://bit.ly/2elbWMM>
4. Asamblea General de Naciones Unidas. Programa de acción para el Segundo Decenio Internacional de los Pueblos Indígenas del Mundo: Informe del Secretario General. New York; 2005. Fecha de consulta: 1° de noviembre de 2015. Disponible en: <http://bit.ly/2fEhe1Z>
5. Foro Internacional de Mujeres Indígenas. Estado de la cuestión sobre indicadores y pueblos indígenas en América Latina. En: VIII Encuentro Internacional de Estadísticas de Género para Políticas Públicas. Informe del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2015. Disponible en: <http://bit.ly/2eDOohu>
6. Fuentealba RG, Bravo CA, Urrutia CM. Normas y punto de corte para la escala de depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población juvenil chilena. *Terapia Psicológica.* 2015;22:145-56.
7. Consejo Nacional del Instituto Nacional de Lenguas Indígenas. Catálogo de las lenguas indígenas nacionales: variantes lingüísticas de México con sus autodenominaciones y referencias geoestadísticas. 2008. México: Diario Oficial de la Federación; 2008. p. 1-256.
8. División de Población del Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. Salud de la población indígena en América Latina. Un panorama general. Primera edición. Santiago de Chile: Naciones Unidas; 2011. p. 81-94.
9. Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre F, Jiménez-Corona A, Campuzano-Rincón JC, Franco-Marina F, *et al.* La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública Mex.* 2013;55:580-94.
10. Wancata J, Friedrich F. Depression: A diagnosis aptly used? *Psychiatr Danub.* 2015;23:406-11.
11. Coman EN, Iordache E, Schensul JJ, Coiculescu I. Comparisons of CES-D depression scoring methods in two older adults ethnic groups. The emergence of an ethnic-specific brief three-item CES-D scale. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:424-32. <https://doi.org/10.1002/gps.3842>
12. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1:385-401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
13. Salinas-Rodríguez A, Manrique-Espinoza B, Acosta-Castillo I, Téllez-Rojo MM, Franco-Núñez LA, Gutiérrez-Robledo LM, *et al.* Validación de un punto de corte para la escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos, versión abreviada (CES-D-7). *Salud Pública Mex.* 2013;55:267-74.
14. Herrero J, Gracia E. Una medida breve de la sintomatología depresiva (CESD-7). *Salud Ment.* 2007;30:40-6.
15. Bojorquez C, Salgado-de Snyder N. Características psicométricas de la Escala *Center for Epidemiological Studies-depression* (CES-D), versiones de 20 y 10 reactivos, en mujeres de una zona rural mexicana. *Salud Ment.* 2009;32:299-307.

16. **Jia H, Chumbler N, Wang X, Chuang H, Damush T, Cameon R, et al.** Racial and ethnic disparities in post-stroke depression detection. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:298-304. <https://doi.org/10.1002/gps.2339>
17. **Yang L, Jia C-X, Qin P.** Reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) among suicide attempters and comparison residents in rural China. *BMC Psychiatry*. 2015;15:76. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0458-1>
18. **Zhang B, Fokkema M, Cuijpers P, Li J, Smits N, Beekman A.** Measurement invariance of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) among Chinese and Dutch elderly. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:74. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-74>
19. **Fernández-Niño JA, Manrique-Espinoza BS, Bojorquez-Chapela I, Salinas-Rodríguez A.** Income inequality, socioeconomic deprivation and depressive symptoms among older adults in México. *PLoS One*. 2014;9:e108127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108127>
20. **Iwata N, Turner RJ, Lloyd DA.** Race/ethnicity and depressive symptoms in community-dwelling young adults: A differential item functioning analysis. *Psychiatry Res*. 2002;110:281-9. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00102-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00102-6)
21. **Elosua P.** Evaluación progresiva de la invarianza factorial entre las versiones original y adaptada de una escala de autoconcepto. *Psicothema*. 2005;17:356-62.
22. **Meredith W, Teresi J.** An essay on measurement and factorial invariance. *Med Care*. 2006;44(Suppl.3):S69-77. <https://doi.org/10.1097/01>
23. **Rivera-Medina CL, Caraballo JN, Rodríguez-Cordero ER, Bernal G, Dávila-Marrero E.** Factor structure of the CES-D and measurement invariance across gender for low-income Puerto Ricans in a probability sample. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78:398-408. <https://doi.org/10.1037/a0019054>
24. **Posner SF, Stewart AL, Marín G, Pérez-Stable EJ.** Factor variability of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) among urban Latinos. *Ethn Health*. 2001;6:137-44. <https://doi.org/10.1080/13557850120068469>
25. **Tiburcio-Sainz M, Natera-Rey G.** Adaptación al contexto ñahñú del Cuestionario de Enfrentamientos (CQ), la Escala de Síntomas (SRT) y la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). *Salud Ment*. 2007;30:48-58.
26. **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(Supl. 2):S332-40.
27. **Gutiérrez J, Rivera-Domaco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al.** Encuesta nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Primera edición. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
28. **Centro de Información de las Naciones Unidas.** Séptimo Periodo de Sesiones, Foro permanente para las cuestiones indígenas, 21 de abril al 2 de mayo de 2008. Organización de las Naciones Unidas. 2008. Fecha de consulta: 1 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.cinu.org.mx/prensa/especiales/indigenas/#5>
29. **Centro de Información de las Naciones Unidas.** Quiénes son los pueblos indígenas. Quinta sesión del foro permanente para las cuestiones indígenas. Organización de las Naciones Unidas. 2007. Fecha de consulta: 1 de abril de 2016. Disponible en: <http://bit.ly/2fDCrLo>
30. **Guillot G, Rousset F.** Dismantling the Mantel tests. *Methods Ecol Evol*. 2013;4:336-44. <https://doi.org/10.1111/2041-210x.12018>
31. **Slone LB, Norris FH, Murphy AD, Baker CK, Perilla JL, Díaz D, et al.** Epidemiology of major depression in four cities in México. *Depress Anxiety*. 2006;23:158-67. <https://doi.org/10.1002/da.20137>
32. **Rafful C, Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Orozco R.** Depression, gender, and the treatment gap in México. *J Affect Disord*. 2012;138:165-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.040>
33. **Kisely S, Alichniewicz KK, Black EB, Siskind D, Spurling G, Toombs M.** The prevalence of depression and anxiety disorders in indigenous people of the Americas: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016;84:137-52. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.032>
34. **Angel R, Thoits P.** The impact of culture on the cognitive structure of illness. *Cult Med Psychiatry*. 1987;11:465-94. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
35. **Karasz A, García N, Ferri L.** Conceptual models of depression in primary care patients: A comparative study. *J Cross Cult Psychol*. 2009;40:1041-59. <https://doi.org/10.1177/0022022109348782>
36. **Kirmayer LJ.** Cultural variations in the clinical presentation of depression and anxiety: Implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl.13):22-30.
37. **Nguyen HT, Kitner-Triolo M, Evans MK, Zonderman AB.** Factorial invariance of the CES-D in low socioeconomic status African Americans compared with a nationally representative sample. *Psychiatry Res*. 2004;126:177-87. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.02.004>
38. **Yusim A, Anbarasan D, Hall B, Goetz R, Neugebauer R, Stewart T, et al.** Sociocultural domains of depression among indigenous populations in Latin America. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:370-7. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.500870>
39. **Cabada-Ramos E, Rincón-Cabada F, García-Cabrera K, Munguía-Alamilla E, Torres-Iglesias E, Montoya-Rodríguez M.** Prevalencia de los síntomas de depresión posparto en población urbana, rural e indígena. *Rev Esp Méd Quir*. 2015;20:18-23.
40. **Rey GN, Pérez FC, Barker S, Little TV, Aguilar PM.** «Pa' qué sirvo yo, mejor me muero»: hacia la construcción de la percepción de sintomatología depresiva en una comunidad indígena. *Salud Ment*. 2012;35:63-70.
41. **Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.** Boletín epidemiológico. Suicidio en indígenas 2010-2014. Bogotá, D.C.: INMLCF; 2015.
42. **Division of Social and Transcultural Psychiatry.** The mental health of indigenous peoples. Montréal: McGill University; 2001.

COMUNICACIÓN BREVE

Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia?

Stefano Tassinari¹, Samuel Martínez-Vernaza¹, Nicole Erazo-Morera¹,
María Camila Pinzón-Arciniegas¹, Gloria Gracia², Ignacio Zarante^{3,4}

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Secretaría de Salud de Bogotá, Alcaldía Mayor de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

³ Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Las cardiopatías congénitas son alteraciones estructurales y funcionales del corazón, del sistema circulatorio y de los grandes vasos, que se desarrollan durante la embriogénesis cardiaca. A nivel mundial, dichos defectos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población infantil.

Objetivo. Determinar la prevalencia de cardiopatías congénitas en Bogotá durante el periodo de 2001 a 2014 y evaluar la tendencia en el tiempo.

Materiales y métodos. Se analizó la información de 405.408 recién nacidos registrados en el Programa de Vigilancia y Seguimiento de Niños con Anomalías Congénitas de la Secretaría de Salud de Bogotá y se calculó la prevalencia de las cardiopatías congénitas mediante un registro diario de nacimientos y su evaluación clínica y paraclínica. Las cardiopatías se clasificaron en aisladas, complejas y asociadas. Se halló la prevalencia por año y se evaluó la mortalidad en las primeras horas de vida.

Resultados. La prevalencia de cardiopatías congénitas fue de 15,1 por cada 10.000 recién nacidos en todo el periodo, pero se evidenciaron valores por encima de 20 por 10.000 en los tres años anteriores. Del total de recién nacidos evaluados, 46 % correspondió al sexo femenino, 53,16 % al sexo masculino y 0,33 % a sexo indeterminado. De los nacidos con malformaciones, 397 cardiopatías se clasificaron como aisladas, 142 se asociaron con otras malformaciones extracardiacas y 74 se consideraron complejas.

Conclusiones. Las cardiopatías tienen gran impacto en la salud de la población infantil y, aunque la prevalencia es menor que en otros países, ello puede deberse al subregistro a nivel nacional. Se notó un aumento en la prevalencia en los tres años anteriores, lo cual puede deberse a la implementación de los programas de vigilancia nacional y local. Sugerimos continuar desarrollando programas que incrementen e incentiven la tamización y el registro de estas enfermedades.

Palabras clave: cardiopatías congénitas/epidemiología; anomalías congénitas; prevalencia; mortalidad infantil.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3381>

Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2014: Improved surveillance or increased prevalence?

Introduction: Congenital heart diseases are functional and structural alterations of the heart, circulatory system, and large vessels, which develop during cardiac embryogenesis. These defects are significant causes of morbidity and mortality in children worldwide.

Objective: To determine the prevalence of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, through the period 2001 to 2014 and evaluate the trend in time.

Materials and methods: We analyzed 405,408 births from the *Programa de Vigilancia y Seguimiento de Niños con Anomalías Congénitas de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá*. We calculated the prevalence of congenital heart diseases through a daily registry of births, the clinical evaluation, and the work-up. Congenital heart diseases were classified as isolated, complex or associated. We estimated the prevalence per year and the mortality in the first hours of life.

Results: The total prevalence of congenital heart diseases was 15.1 per 10,000 newborns; however, we obtained values above 20 per 10,000 newborns in the previous 3 years. Of the newborns analyzed,

Contribución de los autores:

Stefano Tassinari, Samuel Martínez-Vernaza, Nicole Erazo y María Camila Pinzón-Arciniegas: estandarización de la base de datos y análisis de la información

Gloria Gracia e Ignacio Zarante: recolección de la información sobre los sujetos en las bases de datos

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

46% were females, 53.16% were males, and 0.33% undetermined. Out of the newborns with congenital anomalies, 397 had congenital heart diseases, 142 of which were classified as associated and 74 as complex.

Conclusion: Congenital heart diseases have a significant impact on childhood morbidity and mortality. Although the prevalence continues to be low compared to other countries, this could be due to under registry nationwide. There was an increase in prevalence during the previous three years, which might be explained by the implementation of local and national programs. Therefore, we suggest continuing the development and promotion of such programs aimed at increasing screening and registration of these anomalies.

Key words: Heart defects, congenital/epidemiology; congenital abnormalities; prevalence; infant mortality.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3381>

Las cardiopatías congénitas son alteraciones de la forma y la función del corazón, el sistema circulatorio y los grandes vasos, que aparecen en el momento del nacimiento y se presentan durante la embriogénesis cardiaca (1).

Las cardiopatías se cuentan entre las anomalías congénitas más frecuentes y de mayor mortalidad en el mundo, con una prevalencia de 80 casos por cada 10.000 nacidos vivos (1) que puede variar entre 0,04 y 0,19 por cada 10.000 nacidos. Según Bosi, *et al.* (2), dicha prevalencia se ha ido incrementando, en gran parte debido a un aumento en la detección de los defectos menores mediante la ecocardiografía Doppler (3). Dados los avances en el campo de los cuidados intensivos, la anestesiología y la cirugía, la supervivencia ha aumentado y, en consecuencia, hay un mayor número de adultos con esta condición (4). Las cardiopatías congénitas más frecuentes son la comunicación interventricular, con 26,2 por 10.000 (IC_{95%}: 25,9-26,5), la comunicación interauricular, con 16,4 por 10.000 (IC_{95%}: 16,1 a 16,7) y el conducto arterial persistente, con 8,7 por 10.000 (IC_{95%}: 8,3 a 9,1) (1).

Cada año nacen 130 millones de niños en el mundo, de los cuales cuatro millones mueren en el periodo neonatal (5); se calcula que 7 % de estas muertes están relacionadas con cardiopatías congénitas (1). En el metaanálisis de Pinto-Junior, *et al.*, que incluyó 114 estudios sobre la prevalencia global de cardiopatías cardiacas en una población total de 24'091.867 recién nacidos, la tasa de prevalencia estimada fue de 90,1 por cada 10.000, lo cual corresponde a 1,35 millones de recién nacidos con dicha condición anualmente a nivel mundial (6).

Correspondencia:

Ignacio Zarante, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono (571) 320 8320, extensión 2798
izarante@javeriana.edu.co

Recibido: 21/07/16; aceptado: 13/07/17

En Latinoamérica, la frecuencia de dichas cardiopatías es de 2,6 por 10.000 según el reporte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (7), cuyo objetivo es la detección de malformaciones congénitas en hospitales del subcontinente. Existe una heterogeneidad significativa en las prevalencias latinoamericanas, las cuales van desde 5,9 por 10.000 recién nacidos en Bolivia hasta 57,4 por 10.000 en Chile, tanto en recién nacidos vivos como mortinatos; la diferencia en mortinatos se podría explicar por la falta de autopsias en los países con frecuencias bajas (7). En Colombia, se registró una prevalencia de 15,73 por 10.000 entre el 2001 y el 2008 (8).

Se estima que, aproximadamente, una de cada 40 muertes en niños menores de un año se debe a un defecto cardíaco congénito (9). Además, se estima que, sin algún tipo de intervención médica, el 14 % de los niños nacidos con alguna cardiopatía congénita no sobrevive al primer mes de vida y, el 30%, al primer año, lo cual afecta la morbilidad y la mortalidad pediátrica a nivel global (10).

Si bien la mortalidad infantil en el país ha venido disminuyendo desde la década de los 80, el impacto de las anomalías congénitas ha aumentado proporcionalmente hasta situarse en el segundo lugar de las causas de muerte en niños menores de un año (11), con una mortalidad de 0,12 por 10.000 nacidos vivos en este grupo de edad a nivel nacional (8). Ello tiene un impacto en la salud pública, pues se calcula que de cada 150 niños por cada 1'000.000 de habitantes que deberían someterse a algún tipo de cirugía, solo 2.434 son intervenidos (12), lo que significa que la calidad de vida del resto se verá afectada por la discapacidad.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de estas cardiopatías con base en la información del Programa de Vigilancia y Seguimiento de Niños con Anomalías Congénitas de la Secretaría de Salud de Bogotá.

Materiales y métodos

Se analizó la información registrada en el programa correspondiente a 405.408 recién nacidos vivos de cualquier peso y mortinatos de más de 500 g de peso. Se incluyeron todos los nacimientos entre el 1° de junio del 2001 y el 31 de diciembre del 2014 en 63 hospitales. Este es un programa de vigilancia y seguimiento de niños con defectos congénitos que utiliza la información suministrada en la ficha 215 (defectos congénitos) del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) por todos los hospitales de Bogotá, y registra los casos mediante vigilancia activa en siete hospitales centinela de la ciudad.

La información se codificó según el CIE-10 y se almacenó en una base de datos en los servidores de la Secretaría de Salud y de la Pontificia Universidad Javeriana. Los recién nacidos en los siete hospitales centinela fueron evaluados por un médico entrenado en detección de malformaciones congénitas, considerándose como caso el niño que tuviera una malformación congénita descrita en el manual operativo del ECLAMC (7). Para dicha evaluación, se solicitó la firma del consentimiento informado y el aval del Comité de Ética e Investigaciones de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio. En los demás hospitales, se diligenció la ficha de defectos congénitos según el protocolo publicado en la página web del Instituto Nacional de Salud de Colombia (www.ins.gov.co).

Se analizaron las siguientes variables: la distribución de las cardiopatías congénitas según el sexo del recién nacido, los rangos de edad de la madre, la frecuencia de las cardiopatías analizadas, y la mortalidad total y por cardiopatía según su clasificación como aislada, compleja o asociada. La información recolectada se registró en una base de datos diseñada para tal fin en el programa PostgreSQL 8.4.

Se seleccionaron los casos de niños con las siguientes cardiopatías congénitas, consignadas en los registros del programa: tronco arterial común (Q20.0), transposición de grandes vasos (Q20.3), ventrículo único (Q20.4), comunicación interventricular (Q21.0), comunicación interauricular (Q21.1), tetralogía de Fallot (Q21.3), otras anomalías 'septal' (sic) (Q21.8), anomalía de la válvula pulmonar (Q22.0, Q22.1, Q22.2, y Q22.3), anomalía de la válvula tricúspide (Q22.4, Q22.5, Q22.8 y Q22.9), hipoplasia del ventrículo izquierdo (Q23.4), anomalía de la válvula aórtica (Q23.0,

Q23.1, Q23.8 y Q23.9), anomalía de la válvula mitral (Q23.2, Q23.3, Q23.8 y Q23.9), otras cardiopatías (Q24), cardiopatías cardiovasculares combinadas (Q24), malformación congénita cardíaca no especificada (Q24.9), conducto arterial persistente (Q25.0), coartación de la aorta (Q25.1), retorno venoso anómalo (Q26) y estenosis congénita de la vena cava (Q26.0).

El conducto arterial persistente no se consideró cuando los recién nacidos tenían un peso menor de 2.500 g, debido a que Bogotá está por encima de los 2.000 metros sobre el nivel del mar. Sí se incluyeron aquellos que no respondieron al cierre farmacológico del conducto o en los que persistió 10 días o más. No se incluyeron las cardiopatías congénitas asociadas con el síndrome de Down.

La cardiopatía congénita aislada se definió como aquella que no se encontraba asociada con ninguna otra malformación congénita; la compleja, como aquella en que se presentaban dos o más anomalías cardíacas, y la asociada, como la que se presentaba conjuntamente con una o más malformaciones no cardíacas mayores.

La distribución de las cardiopatías congénitas se analizó según el sexo del recién nacido, los rangos de edad de la madre, la frecuencia de las condiciones analizadas, y la mortalidad total y por cardiopatía según su clasificación como aislada, compleja o asociada.

La prevalencia se calculó tomando el total de niños con cardiopatías y utilizando el número de recién nacidos vivos y muertos de más de 500 g de peso como denominador.

Resultados

En el período estudiado, hubo 405.408 nacimientos, de los cuales 8.228 (2,03 %) correspondieron a niños con malformaciones; 177.325 (48,8 %), al sexo femenino; 185.875 (51,15 %), al sexo masculino, y 204 (0,06 %) a sexo indeterminado.

Los rangos de edad de las madres se distribuyeron de la siguiente manera: menos de 15 años, 0,46 % (n=1.666), de 15 a 19 años, 16,73 % (n=60.086), de 20 a 34 años, 67,49 % (n= 242.341) y más de 34 años, 15,31 % (n= 54.898).

La prevalencia total de cardiopatías congénitas fue de 15,1 por cada 10.000 recién nacidos. Las frecuencias de las distintas cardiopatías se presentan en el cuadro 1.

El 46,0 % de los niños con cardiopatías congénitas correspondió al sexo femenino, el 53,16 %, al

Cuadro 1. Prevalencia y mortalidad de los diferentes tipos de cardiopatías congénitas

Malformación	n	%	Tasa de prevalencia por 10.000 nacidos	IC _{95%}	Mortinatos
Cardiopatía no especificada	142	23,16	3,5	(2,95-4,19)	4
Comunicación interventricular	101	16,48	2,5	(2,02-3,02)	1
Comunicación interauricular	70	11,42	1,7	(1,34-2,18)	3
Hipoplasia del ventrículo izquierdo	63	10,28	1,6	(1,19-1,98)	3
Otras cardiopatías	56	9,14	1,4	(1,04-1,79)	3
Coartación de la aorta	27	4,40	0,7	(0,43-0,97)	0
Transposición de grandes vasos	26	4,24	0,6	(0,41-0,94)	0
Anomalía de la válvula tricúspide	23	3,75	0,6	(0,35-0,85)	0
Ventrículo único	20	3,26	0,5	(0,30-0,76)	1
Conducto arterial persistente	19	3,10	0,5	(0,28-0,73)	0
Anomalía de la arteria pulmonar	19	3,10	0,5	(0,28-0,73)	1
Tetralogía de Fallot	17	2,77	0,4	(0,24-0,67)	0
Anomalía de la aorta	14	2,28	0,3	(0,18-0,58)	0
Retorno venoso anómalo	8	1,31	0,2	(0,08-0,39)	0
Tronco arterial común	2	0,33	0,0	(0,05-0,18)	0
Otras anomalías 'septales' (sic)	2	0,33	0,0	(0,05-0,18)	0
Anomalía de la válvula mitral	2	0,33	0,0	(0,05-0,18)	0
Cardiopatías cardiovasculares combinadas	1	0,16	0,0	(0-0,14)	0
Estenosis congénita de la vena cava	1	0,16	0,0	(0-0,14)	0
Total	613	100	15,1	(13,94-16,36)	17

sexo masculino, y el 0,33%, a sexo indeterminado. Se encontró una mortalidad de 2,77 %, con 17 mortinatos, de los cuales cuatro eran casos de cardiopatías congénitas no especificadas, tres de comunicación interauricular, hipoplasia del ventrículo izquierdo y otras cardiopatías, y un caso de anomalía de la válvula pulmonar, uno de comunicación interventricular, uno de tronco arterial común y uno de ventrículo común (cuadro 1).

Los rangos de edad de las madres que tuvieron bebés con cardiopatías congénitas, fueron los siguientes: menores de 15 años, 0,3 % (n=2); de 15 a 19 años, 13,7 % (n=84); de 20 a 34 años, 58,9 % (n=361); de más de 34 años, 18,4 % (n=113), y en 8,6 % (n=53) de los casos no se determinó la edad materna.

El 64,76 % (n=397) de los casos de cardiopatías congénitas fue de tipo aislado, el 23,16% (n=142), de tipo asociado, y el 12,07 % (n=74), de tipo complejo.

En la prueba de ji al cuadrado para la relación entre el sexo y el tipo de cardiopatía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la frecuencia de las cardiopatías (cuadro 2).

Por último, la tendencia de la frecuencia de las cardiopatías congénitas por año se puede ver en la figura 1 y su prevalencia por año comparada con otro tipo de cardiopatías se presenta en el cuadro 2.

Discusión

La prevalencia de las cardiopatías congénitas hallada en el presente estudio fue similar a la encontrada en Colombia entre los años 2001 y 2008 (8). Sin embargo, según el ECLAMC, a nivel latinoamericano se sigue registrando una heterogeneidad de resultados que varía desde 5,9 por 10.000 en Bolivia hasta 90,0 por 10.000 en Brasil (6). Para explicar dichas diferencias es necesario entender que los sistemas de vigilancia para el seguimiento de las anomalías congénitas, así como los métodos y las variables utilizadas, varían en cada país, lo que incide en las cifras de prevalencia. Los países de la región no pueden analizarse como un grupo homogéneo (13), ya que deben tenerse en cuenta los factores ambientales, genéticos, étnicos y epidemiológicos de las distintas poblaciones de estudio (7).

Es necesario enfatizar que la prevalencia encontrada sigue siendo más baja que la reportada a nivel mundial en general (1): según el EUROCAT, en Europa es de 71,88 por 10.000 nacidos (tabla EUROCAT 2008-2012) (14), y en Estados Unidos, de 81,4 por 10.000 (15). En cuanto a estas dos últimas prevalencias, cabe recalcar que debido a que las mujeres en los países desarrollados están posponiendo la maternidad, hay una mayor prevalencia de anomalías congénitas secundarias a aneuploidías (16). Asimismo, en los países desarrollados se ha observado un incremento lineal

Cuadro 2. Prevalencia de malformaciones congénitas comparadas por año de seguimiento

Prevalencia por 10.000 nacidos vivos			
Año	Malformaciones esqueléticas	Síndrome de Down	Cardiopatías congénitas
2001	11,70	29,22	0
2002	5,75	7,67	10,53
2003	14,04	9,36	10,53
2004	17,99	21,36	11,24
2005	10,28	16,60	13,44
2006	31,56	25,54	9,02
2007	10,92	9,77	30,47
2008	14,78	8,32	12,01
2009	9,84	10,50	8,53
2010	12,61	9,70	8,34
2011	12,84	8,71	10
2012	9,59	14,02	21,41
2013	19,52	12,65	28,03
2014	17,30	10,03	26,07

de la incidencia de cardiopatías congénitas desde 1950, debido, en gran parte, a una mayor precisión del diagnóstico gracias a la ecocardiografía fetal. Además, se ha observado que la falta de programas de registro y vigilancia desemboca en el subregistro (17), lo que sucede en algunas regiones de Colombia (18). El embarazo de adolescentes en el país sigue siendo un problema de salud pública, con un registro de 18,3 % en Bogotá, por ejemplo, y, según algunos estudios, el 58,2 % de estas madres adolescentes no asistió a ningún control prenatal y el 89,6 % de quienes sí asistieron lo hizo menos de seis veces (19), lo cual favorece el subdiagnóstico de las cardiopatías congénitas (20).

En cuanto a la distribución por sexo, se observó una frecuencia similar a la de otros estudios, predominantemente en hombres, con 53,16 % (21), aunque en otros la prevalencia ha sido mayor en el sexo femenino (22,23). Es importante señalar que, según el estudio de Rittler, *et al.*, el sexo no es un factor de riesgo asociado con las cardiopatías congénitas, pues la razón entre sexos suele ser de 1:1 (IC_{95%} 0,90-1,13), es decir, distribuciones cercanas al 50 % en ambos sexos (24).

En cuanto a la mortalidad, en el presente estudio se encontró un valor de 2,77 %, lo cual sobrepasa el valor de 1,6 % calculado por Khairy, *et al.*, en Canadá en pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita en el primer año de vida (25).

Al comparar las tres malformaciones más frecuentes de nuestro estudio con las registradas en otros, se evidenció que las más prevalentes fueron la comunicación interventricular, la comunicación interauricular y la hipoplasia del ventrículo izquierdo. Las primeras dos constituyen las malformaciones más frecuentes según otros estudios (1,8,10,22,26). Sin embargo, se observó que, en general, el conducto arterial persistente es más frecuente que la hipoplasia del ventrículo izquierdo.

Debe señalarse que, en el presente estudio, el primero se excluyó en los recién nacidos con peso menor de 2.500 g debido a que nacieron a una altura mayor de 2.000 msnm, lo cual se asocia con una mayor presión de la arteria pulmonar y, por ende, con la persistencia de la apertura del conducto durante más tiempo (27).

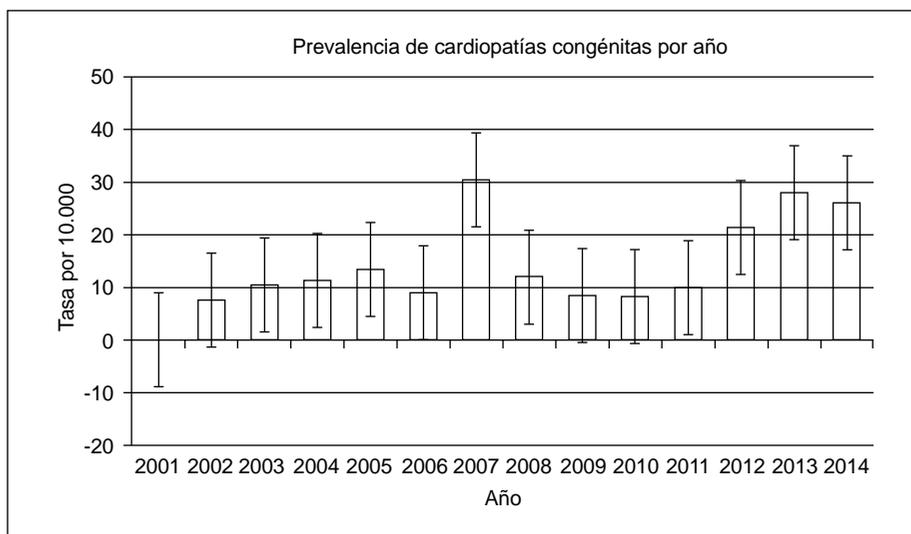


Figura 1. Prevalencia de las cardiopatías según el año de registro

En cuanto a la mortalidad, Roncancio, *et al.*, reportaron una tasa de muertes por anomalías congénitas de 20,8 por 10.000 nacidos vivos en el país, 32,0 % de las cuales fue consecuencia de anomalías cardíacas (28). Por su parte, Khairy, *et al.*, en el estudio mencionado, reportaron una reducción de la mortalidad en niños con cardiopatías congénitas, con una tasa de 0,33 por 10.000 (IC_{95%}: 0,19-0,60) comparada con la de la población general (29). Los factores que favorecen la muerte fetal y neonatal en Colombia incluyen el sexo masculino o indeterminado, la residencia en pequeños pueblos o en áreas rurales, una edad materna de más de 35 años, el peso bajo y muy bajo al nacer, y menos de 28 semanas de gestación en el momento del nacimiento (28).

Con respecto a los tipos encontrados de cardiopatías congénitas, se observó que la proporción de las del tipo aislado fue similar a la encontrada en estudios previos en otros países (30), pero mayor que la reportada en nuestro país (31), lo que sugiere una mejoría en su notificación y diagnóstico.

Por otro lado, la proporción de las cardiopatías congénitas asociadas fue menor de lo esperado (30), lo que se explicaría por la exclusión de los pacientes con síndrome de Down (25), el enmascaramiento de malformaciones menores debido a la gravedad, y la necesidad de atención inmediata por parte del personal a cargo (32). Además, se ha establecido que dichas malformaciones menores se ven en menos del 4 % de la población general y que su detección es limitada (33).

Por último, el porcentaje de las cardiopatías congénitas complejas fue menor que el reportado en otros estudios (8,33), lo que se explicaría por la poca detección mediante ecocardiografía (34) debida a las barreras de acceso a este tipo de exámenes y a otros factores sociales determinantes de la salud, por ejemplo, el bajo nivel socioeconómico, la distancia entre el lugar de residencia y los centros de salud y el bajo nivel educativo, los cuales se deben en gran medida a la inasistencia a las citas de control prenatal (35).

Aunque en Colombia la asistencia a los controles prenatales ha mejorado, el 11,8 % de las mujeres embarazadas solo asiste a tres o menos controles y el 8 % asiste después del quinto mes de embarazo, lo que dificulta la detección de anomalías por medios ecográficos (36). Asimismo, el alta hospitalaria temprana y extremadamente temprana, definidas como el egreso de madre e hijo entre las 24 y las 48 horas o antes de las 24 horas del parto,

respectivamente, genera retrasos en el diagnóstico de enfermedades en ellos. En nuestro país, incluso, puede darse de alta a las 6 horas del parto (37).

En cuanto a la prevalencia de las cardiopatías congénitas por año, en Bogotá hubo dos picos, uno en el 2007, probablemente debido que los hospitales que notificaban eran de alto nivel de complejidad y en estos las prevalencias aumentan. El segundo incremento se registró de manera progresiva en el período de 2012 a 2014 y probablemente se asoció con la capacitación masiva del personal de salud involucrado en las técnicas de diagnóstico y de registro llevada a cabo por el Programa de Vigilancia y Seguimiento de Niños con Anomalías Congénitas de la Secretaría de Salud de la ciudad, y con la implementación del Programa Nacional de Vigilancia de Defectos Congénitos (figura 1) (38).

Como era de esperarse, las cifras de prevalencia de las cardiopatías congénitas a nivel mundial son similares (1,7,8,30,31). En los estudios realizados durante la última década en nuestro país, se han reportado prevalencias con tendencia al incremento (8,30). Considerando que no hay razón para que la prevalencia aumente significativamente, se entiende que ha habido una mejoría en el registro y en el seguimiento, favorecida por la implementación de estrategias como el Sivigila y el mencionado programa en Bogotá.

Las cardiopatías congénitas tienen un alto impacto en la mortalidad en recién nacidos. En Colombia, la prevalencia viene en aumento en los últimos años, probablemente debido a una mejor vigilancia y un mayor reporte. La tasa de prevalencia continúa siendo menor que en otros países, seguramente por la falta de registros a nivel nacional, por lo que se aconseja fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica en el país y el uso de documentos como la "Guía de detección de anomalías congénitas" publicada por el Ministerio de Salud de Colombia (11), así como mejorar la capacitación médica desde los niveles más básicos de atención, y crear e implementar guías que faciliten la detección de anomalías congénitas, especialmente para la tamización y el registro de cardiopatías.

Agradecimientos

A los recién nacidos y a sus familias, a los médicos que recolectaron la información y a los hospitales participantes.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores manifestó la existencia de posibles conflictos de intereses que debieran ser declarados en relación con el manuscrito.

Financiación

Este proyecto fue financiado con recursos de la Secretaría de Salud de Bogotá y la Pontificia Universidad Javeriana.

Referencias

1. **van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al.** Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2241-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
2. **Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E.** Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr.* 2003;142:690-8. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.243>
3. **Edler I, Lindstrom K.** The history of echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30:1565-644. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(99\)000563](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(99)000563)
4. **Borghi A, Ciuffreda M, Quattrocioni M, Preda L.** The grown-up congenital cardiac patient. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8:78-82. <https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000247441.79644.4b>
5. **Barros TL, Dias Mde J, Nina RV.** Congenital cardiac disease in childhood x socioeconomic conditions: A relationship to be considered in public health? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29:448-54. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140042>
6. **Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC, Carvalho Junior W, Lima JR, Freitas SM, et al.** Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30:219-24. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150018>
7. **Nazer HJ, Cifuentes OL.** Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008. *Rev Med Chil.* 2011;139:72-8. <https://doi.org/10.4067/S003498872011000100010>
8. **Zarante I, Franco L, López C, Fernández N.** Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica.* 2010;30:65-71. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.154>
9. **Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128. <https://doi.org/10.1016/S0140673612617280>
10. **Samaneck M.** Children with congenital heart disease: Probability of natural survival. *Pediatr Cardiol.* 1992;13:152-8. <https://doi.org/10.1007/BF00793947>
11. **Ministerio de Salud de Colombia.** Guía de detección de anomalías congénitas. Fecha de consulta: 12 de mayo de 2016. Disponible en: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-de-anomal%C3%ADas-cong%C3%A9nitas.aspx>
12. **Sandoval N.** Congenital heart disease in Colombia and Worldwide. *Rev Col Cardiol.* 2015;22:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.03.005>
13. **Christianson A, Howson C, Modell B.** March of Dimes Global report on birth defect: The hidden toll of dying and disabled children. White Plains, New York: March of Dimes; 2006. p. 2-65.
14. **EUROCAT.** European surveillance of congenital anomalies. Fecha de consulta: 23 de mayo de 2016. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
15. **Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A.** Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr.* 2008;153:807-13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.059>
16. **Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM.** Maternal age and birth defects: A population study. *Lancet.* 1991;337:527-30. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91306-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91306-F)
17. **Mocumbi AO, Lameira E, Yaksh A, Paul L, Ferreira MB, Sidi D.** Challenges on the management of congenital heart disease in developing countries. *Int J Cardiol.* 2011;148:285-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.006>
18. **García A, Caicedo M, Moreno K, Sandoval N, Ronderos M, Dennis R.** Diferencias regionales en cardiopatías congénitas. *Rev Col Cardiol.* 2017;24:161-8. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.06.012>
19. **Villacis C, Becerra D, Negrete L.** Adherencia al control prenatal en la clínica de gestantes adolescentes del Hospital de Engativá de Bogotá (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012. p. 1-65.
20. **Hunter LE, Simpson JM.** Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:323-34. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.34>
21. **Guía JM, Bosch V, Castro FJ, Téllez C, Mercader B, Gracián M.** Factores influyentes en la evolución de la mortalidad de las cardiopatías congénitas. Estudio sobre 1.216 niños en la Comunidad Autónoma de Murcia. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:299-306. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(01\)76312-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(01)76312-9)
22. **Egbe A, Uppu S, Lee S, Ho D, Srivastava S.** Changing prevalence of severe congenital heart disease: A population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:1232-8. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-0921-7>
23. **Silva KP, Rocha LA, Leslie AT, Guinsburg R, Silva CM, Nardoza LM, et al.** Newborns with congenital heart diseases: Epidemiological data from a single reference center in Brazil. *J Prenat Med.* 2014;8:11-6.
24. **Rittler M, López-Camelo J, Castilla EE.** Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: Clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:13-9. <https://doi.org/10.1002/bdra.10131>
25. **Khairy P, Ionescu-Iltu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ.** Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1149-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.085>
26. **Hoffman JI, Kaplan S.** The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7)
27. **Bialkowski J, Glowacki J, Zabal C, García-Montes A, Bermúdez-Cañete R, Flores-Arizmendi R, et al.** Patent ductus arteriosus at low and high altitudes: Anatomical and haemodynamic features and their implications for transcatheter closure. *Kardiol Pol.* 2011;69:431-6.

28. **Roncancio CP, Misnaza SP, Peña IC, Prieto FE, Cannon MJ, Valencia D.** Trends and characteristics of fetal and neonatal mortality due to congenital anomalies, Colombia 1999-2008. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;1-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1326901>
29. **Khairy P, Ionescu-Iltu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ.** Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1149-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.085>
30. **Bower C, Ramsay JM.** Congenital heart disease: A 10-year cohort. *J Paediatr Child Health.* 1994;30:414-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1994.tb00691>
31. **Baltaxe E, Zarante I.** Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76:263-8.
32. **Yuan S, Zaidi S, Brueckner M.** Congenital heart disease: Emerging themes linking genetics and development. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23:352-9. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.05.004>.
33. **Trevisan P, Rosa RF, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PR.** Congenital heart disease and chromosomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32:262-71. <https://doi.org/10.1590/0103-0582201432213213>
34. **García MA, Imbachí L, Hurtado PM, Gracia G, Zarante I.** Detección ecográfica de anomalías congénitas en 76.155 nacimientos en Bogotá y Cali, 2011-2012. *Biomédica.* 2014; 34:379-86. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2259>
35. **Rodríguez-Páez F, Jiménez-Barbosa W, Jiménez-González C, Coral-Córdoba Á, Ramírez-Solano P, Ramos-Navas N.** Efecto de las barreras de acceso sobre la asistencia a citas de programa de control prenatal y desenlaces perinatales. *Rev Gerenc Polit Salud.* 2014;13:212-27. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps13-27.ebas>
36. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Lineamiento para la implementación de la Atención Integral en Salud a la primera infancia, infancia y adolescencia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. p. 20-6.
37. **Rueda JD, Otálora M, Roselli D.** Implicaciones y costo-efectividad del alta temprana del binomio madre-hijo después de un parto normal. *Revista Medicina.* 2015;37:8-16.
38. **Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública.** Programa Nacional de Vigilancia de Defectos Congénitos. Fecha de consulta: 12 de mayo de 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.aspx>

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.

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 ambas 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.

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.