I-ISSN 2590-7379 (En línea)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, No. 4 - Diciembre de 2018
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Portada: *Dermacentor andersoni*, hembra adulta, 2,5X

Espécimen, Julio César Giraldo Forero, Colección de Entomología, ectoparásitos, Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical, Programa de Biología, Universidad INCCA de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Fotografía: Gerardo Santamaría y Jorge Alonso Rivera, Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, No. 4 - Bogotá, D.C., Colombia - Diciembre 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

Gerzaín 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
Kevin Torres
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

Control integrado de garrapatas y su importancia en salud pública
Jesús Alfredo Cortés-Vecino 452

Presentación de caso

Glomerulonefritis colapsante con marcadores de desdiferenciación podocitaria en síndrome hemofagocítico secundario a linfoma hepatoesplénico de células T

María Adoración Martín-Gómez, Mercedes Caba-Molina, María José Viciana-Martínez Lage, Rosa Ortega-Salas, Alicia Sánchez-Crespo, Manuel Jesús Soriano-Pérez, Mercedes Gómez-Morales..... 456

Síndrome epiléptico ligado al cromosoma X por mutación de la protocaderina 19 (OMIM 300088) asociado con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible
Blair Ortiz, Yesyka Jaramillo, Christian Rojas..... 463

Artículo original

Evaluación de la exposición al polvo de carbón y de sílice en sitios de minería subterránea en tres departamentos de Colombia
Marcela Varona, Milcíades Ibáñez-Pinilla, Leonardo Briceño, Helena Groot, Diana Narváez, Marién Palma, Diego Herrera, Gloria Morgan, Carlos Torres..... 467

Efecto de un enfoque estandarizado para el manejo de lactantes hospitalizados por eventos aparentemente letales
Daniel Zenteno, Rubén Peña, Claudia Fuentes, Jaime Tapia, Daniela Verbal, Iván Rodríguez-Núñez..... 479

Evaluación de la intercambiabilidad *in vitro* de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano
Germán Eduardo Matiz, Mary Trujillo, Diana Alexandra Pérez (q.e.p.d.), Yolima Baena..... 486

Efectos del ejercicio físico sobre la cognición en mujeres mayores tratadas con lovastatina
Edgardo Molina-Sotomayor, Rocío Arreguín-Moreno, Fernando Rodríguez, Francisco Pradas, Juan Antonio León, José Antonio González-Jurado..... 496

Actividad *in vitro* del tedizolid y de antibióticos de comparación en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en infecciones de piel y tejidos blandos en siete hospitales de Colombia
Aura Lucía Leal, María Victoria Ovalle, Jorge Alberto Cortés, Anita María Montañés,Zandra Rocío De la Rosa, José Yesid Rodríguez, Sandra Gualtero, Beatriz Ariza, Otto Sussman, María del Pilar Torres..... 507

Frecuencia de las reacciones alérgicas a la vacuna triple viral en pacientes con alergia al huevo
Jorge Sánchez, Ruth Ramírez, Ricardo Cardona..... 514

Puntos de corte provisionales para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos de Caldas, Colombia
Johan Sebastián Villada-Gómez, Clara Helena González-Correa, Felipe Marulanda-Mejía..... 521

Perfil de utilización de antirretrovirales en Colombia
Jorge E. Machado-Alba, Miguel A. Atehortúa-Otero, Diego A. Cortés-Mejía..... 527

Modelos potenciales de distribución geográfica y climática del complejo *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), potencial vector de *Rickettsia rickettsii* en Colombia
Leidy Y. Acevedo-Gutiérrez, Luis E. Paternina, Andrés F. Londoño, Gabriel Parra-Henao, Juan D. Rodas..... 534

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de un área rural y de una urbana en Colombia
Germán Briceño, Jaime Céspedes, Martha Leal, Sarha Vargas..... 545

Polimorfismos en los genes de la enzima alcohol deshidrogenasa (*ADH1*) y la citocromo P450 2E1 (*CYP2E1*) en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular
Marcela Gaviria-Calle, Alejandra Duque-Jaramillo, Mateo Aranzazu, Diana di Filippo, Melissa Montoya, Ingrid Roldán, Natalia Palacio, Sergio Jaramillo, Juan Carlos Restrepo, Sergio Hoyos, María Cristina Navas..... 555

Percepción de diversos sectores sociales de Colombia sobre los biobancos con fines de investigación
Norma Cecilia Serrano, Elizabeth Guío-Mahecha, Silvia Becerra-Bayona, María Lucrecia Luna-González, Doris Cristina Quintero-Lesmes..... 569

Calidad de vida y percepción de apoyo social en personas con HIV en Bogotá, Colombia
José Moreno-Montoya, Ana M. Barragán, Margin Martínez, Amanda Rodríguez, Ángela Carmela González..... 577

Desigualdades en la mortalidad debidas a la infección respiratoria aguda en niños: análisis de la situación en Colombia
Nelson Jose Alvis-Zakzuk, Carlos Castañeda-Orjuela, Diana Patricia Díaz, Liliana Castillo, Karol Patricia Cotes, Pablo Chaparro, Ángel José Paternina-Caicedo, Nelson Rafael Alvis-Guzmán, Fernando Pío De la Hoz..... 586

Índices..... 602

Instrucciones a los autores

Contents

Editorial

Integrated control of ticks and its importance for public health
Jesús Alfredo Cortés-Vecino..... 452

Case presentation

Collapsing glomerulonephritis with podocyte markers in hemophagocytic syndrome secondary to hepatosplenic T-cell lymphoma
María Adoración Martín-Gómez, Mercedes Caba-Molina, María José Viciana-Martínez Lage, Rosa Ortega-Salas, Alicia Sánchez-Crespo, Manuel Jesús Soriano-Pérez, Mercedes Gómez-Morales 456

MX-linked epileptic syndrome by protocadherin 19 mutation associated with leukoencephalopathy and posterior reversible tractopathy
Blair Ortiz, Yesyka Jaramillo, Christian Rojas..... 463

Original articles

Evaluation of the exposure to coal dust and prevalence of pneumoconiosis in underground mining in three Colombian departments
Marcela Varona, Milcíades Ibáñez-Pinilla, Leonardo Briceño, Helena Groot, Diana Narváez, Marién Palma, Diego Herrera, Gloria Morgan, Carlos Torres..... 467

Effect of a standardized approach on infants hospitalized for apparent life threatening events
Daniel Zenteno, Rubén Peña, Claudia Fuentes, Jaime Tapia, Daniela Verbal,Iván Rodríguez-Núñez..... 479

In vitro evaluation of the interchangeability of different brands of diclofenac sodium tablets available in the Colombian market
Germán Eduardo Matiz, Mary Trujillo, Diana Alexandra Pérez (q.e.p.d.), Yolima Baena..... 486

Effects of exercise on the cognition of older women treated with lovastatin
Edgardo Molina-Sotomayor, Rocío Arreguín-Moreno, Fernando Rodríguez, Francisco Pradas, Juan Antonio León, José Antonio González-Jurado..... 496

In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals
Aura Lucía Leal, María Victoria Ovalle, Jorge Alberto Cortés, Anita María Montañés, Zandra Rocío De la Rosa, José Yesid Rodríguez, Sandra Gualtero, Beatriz Ariza, Otto Sussman, María del Pilar Torres..... 507

The frequency of allergic reactions to the triple viral vaccine in 94 patients with egg allergy
J*orge Sánchez, Ruth Ramírez, Ricardo Cardona*..... 514

Provisional cut-off points for the diagnosis of sarcopenia in elderly people from Caldas (Colombia)
Johan Sebastián Villada-Gómez, Clara Helena González-Correa, Felipe Marulanda-Mejía..... 521

Profile of antiretroviral agents use in Colombia
Jorge E. Machado-Alba, Miguel A. Atehortúa-Otero, Diego A. Cortés-Mejía..... 527

Potential models of the geographic and climatic distribution of the *Amblyomma cajennense* complex (Acari: Ixodidae), a potential vector of *Rickettsia rickettsii* in Colombia
Leidy Y. Acevedo-Gutiérrez, Luis E. Paternina, Andrés F. Londoño, Gabriel Parra-Henao, Juan D. Rodas..... 534

Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren from a rural and urban area in Colombia
Germán Briceño, Jaime Céspedes, Martha Leal, Sarha Vargas..... 545

Polymorphisms in alcohol dehydrogenase (*ADH1*) and cytochrome p450 2E1 (*CYP2E1*) genes in patients with cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma
Marcela Gaviria-Calle, Alejandra Duque-Jaramillo, Mateo Aranzazu, Diana di Filippo,Melissa Montoya, Ingrid Roldán, Natalia Palacio, Sergio Jaramillo, Juan Carlos Restrepo, Sergio Hoyos, María Cristina Navas..... 555

The perception of different social agents in Colombia regarding biobanks for research purposes
Norma Cecilia Serrano, Elizabeth Guío-Mahecha, Silvia Becerra-Bayona, María Lucrecia Luna-González, Doris Cristina Quintero-Lesmes..... 569

Quality of life and perceived social support in people with HIV in Bogotá, Colombia
José Moreno-Montoya, Ana M. Barragán, Margin Martínez, Amanda Rodríguez, Ángela Carmela González..... 577

Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis
Nelson Jose Alvis-Zakzuk, Carlos Castañeda-Orjuela, Diana Patricia Díaz, Liliana Castillo, Karol Patricia Cotes, Pablo Chaparro, Ángel José Paternina-Caicedo, Nelson Rafael Alvis-Guzmán, Fernando Pío De la Hoz..... 586

Indexes 602

Instructions for authors

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, No. 4 - Bogotá, D.C., Colombia - Diciembre de 2018

Editorial

Control integrado de garrapatas y su importancia en salud pública

Las garrapatas son un grupo diverso de ectoparásitos hematófagos obligados, con más de 900 nombres científicos válidos de géneros y especies distribuidas en tres familias: Ixodidae (garrapatas duras), Argasidae (garrapatas blandas) y Nutallielidae (1,2). Su ciclo de vida incluye cuatro estadios: huevo, larva, ninfa y adulto. Las Ixodidae solamente presentan un estadio de ninfa, en tanto que las Argasidae tienen dos o más. El ciclo de vida de las primeras puede desarrollarse en un solo huésped o hasta en tres (3). Aunque son parásitos cosmopolitas, se encuentran especialmente concentradas en las regiones tropicales y subtropicales del mundo (4).

En Colombia las primeras citas sobre garrapatas aparecen en descripciones de las colecciones entomológicas de Osorno-Mesa (1939), quien en su publicación "Las garrapatas de la República de Colombia" (5) incluyó un resumen de las especies identificadas, sus huéspedes y los lugares en los que se recolectaron, así como una clave para la determinación del género y la especie.

Las garrapatas tienen importancia sanitaria y económica debido al daño directo que causan por ser hematófagas y transmisoras de microorganismos patógenos como protozoarios, bacterias, rickettsias y virus, así como por la inoculación de sustancias tóxicas en los huéspedes (6). Después de los mosquitos, se las considera el segundo grupo de vectores de importancia en la transmisión de enfermedades infecciosas a los humanos, y el más importante en la transmisión de infecciones a los animales (7).

La capacidad vectorial de las garrapatas de la familia Ixodidae se ve favorecida por varias circunstancias: primero, se alimentan durante períodos de tiempo relativamente largos, en los cuales permanecen firmemente adheridas al huésped. En segunda instancia, su picadura pasa desapercibida hasta que la garrapata se llena completamente de sangre. En tercer lugar, el ambiente en el intestino medio de las garrapatas es menos hostil que en insectos hematófagos, ya que poseen proteasas intracelulares, por lo cual los patógenos ingeridos no están expuestos directamente a la acción proteolítica de estas enzimas. Esta característica les da ventajas como transmisores de patógenos y las ubica entre los artrópodos que mayor cantidad de organismos transmiten. Por último, la inyección de saliva, mecanismo que emplean para mantener su equilibrio hídrico, también sirve para deprimir el sistema inmunológico del huésped, reduciendo sus defensas. En conclusión, las garrapatas han evolucionado hasta ser uno de los grupos más importantes de vectores de patógenos humanos y animales (8,9).

Las cuantiosas pérdidas económicas ocasionadas por estos artrópodos y los perjuicios que causan en los diferentes sistemas de producción y en la salud humana y animal, exigen la búsqueda permanente de medidas eficientes de control (López G. Sistemas de control de artrópodos. Seminario Internacional sobre: diagnóstico, epidemiología y control de enfermedades parasitarias en bovinos. Compendio N° 2. Medellín. 1996;33-40).

Los programas de control integrado de garrapatas buscan el uso óptimo de los garrapaticidas, tanto los tradicionales como los de nueva generación, que aún son efectivos al combinarlos con herramientas y estrategias químicas y no químicas de control. La resistencia de diferentes especies de garrapatas a estos productos se presenta, inevitablemente, en todas aquellas regiones del mundo donde se las

ha sometido a control químico (López G. Sistemas de control de artrópodos. Seminario Internacional sobre: diagnóstico, epidemiología y control de enfermedades parasitarias en bovinos. Compendio N°2. Medellín. 1996; 33-40).

Los garrapaticidas químicos han sido la principal y casi única herramienta utilizada para controlar artrópodos de importancia económica, especialmente las garrapatas. Estos compuestos químicos solo logran disminuir las poblaciones y están disponibles en el mercado en una gran variedad de presentaciones: para aplicación por aspersión, inmersión, dorsal (vertida sobre el lomo), parenteral (endectocidas) y tópica (aretes, implantes, 'despegantes', feromonas, etc.), y su formulación difiere tanto en su composición como en el ingrediente químico activo (organofosforados, carbamatos, piretroides, formamidinas y lactonas macrocíclicas).

Otros garrapaticidas comprenden una gama de productos modernos con actividad sobre parásitos externos que, a diferencia de los ya mencionados, se aplican por aspersión, o se usan de forma inyectable o tópica. Entre ellos pueden mencionarse los fenilpirazoles, que actúan sobre el sistema nervioso del parásito produciendo hiperexcitabilidad y parálisis espástica y cuyo efecto contra las garrapatas y algunos otros insectos es adecuado.

Asimismo, el uso de ivermectinas es cada vez más frecuente, incluso en presentaciones de acción prolongada que amplían el período de actividad farmacológica y mejoran la prevención de nuevas infestaciones. También, las benzoilfenilúreas son una alternativa para el control de garrapatas, pues actúan como inhibidores del desarrollo e interfieren con la síntesis de quitina interrumpiendo así la muda de larvas y ninfas y la eclosión de los huevos de las hembras expuestas al producto. Su actividad contra las garrapatas es notoria, inclusive contra cepas resistentes a diversos garrapaticidas. Por otra parte, el descubrimiento y la caracterización del actinomiceto del suelo *Saccharopolyspora spinosa* representa una novedosa oportunidad para desarrollar mejores herramientas de manejo de artrópodos que, como las garrapatas, constituyen plagas. La sustancia activa producida por este hongo recibe el nombre de "spinosad", y se la ha evaluado en mezcla con amitraz en casos de rotación de garrapaticidas allí donde se sospecha que hay resistencia, así como contra garrapatas duras y blandas, con resultados promisorios (Cuarón OC. Evaluación biológica del fluazurón en formulación *pour on* en ganado naturalmente infestado con garrapatas *Boophilus microplus* y *Amblyomma cajennense* (Acarida: Ixodidae). Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco, México. 1995;143-144) (11-13). Más recientemente, las isoxazolinas, que actúan como antagonistas de los canales de cloro e inhibidores del sistema nervioso de los artrópodos, también se han utilizado contra las garrapatas (14,15).

Una menor exposición a áreas infestadas por garrapatas y el uso de repelentes también se consideran efectivos en la prevención de la infestación y de las enfermedades que transmiten a animales de compañía y humanos. En la actualidad, los repelentes más frecuentemente utilizados incluyen la N, N-dietil-meta-toluamida (DEET) y el ácido 1-piperidincarboxílico 2-(2-hidroxietil)-1-metilpropilester (picaridina), entre otros (16).

Los repelentes comerciales y los agentes garrapaticidas están disponibles para animales de compañía, ganado y humanos en diferentes formulaciones, incluidas tabletas, aerosoles, jabones, champús, polvos, collares impregnados, y soluciones de inmersión, vertido y aplicación puntual. El empleo apropiado de estos químicos es beneficioso para controlar las garrapatas, pero su aplicación incorrecta y su mal uso pueden conducir a la intoxicación, la aparición de cepas resistentes, y la exposición de productos alimenticios de origen animal (carne y leche) a los residuos, entre otras consideraciones negativas. Para superar estos obstáculos deben desarrollarse alternativas eficaces, respetuosas con el ambiente y de baja toxicidad que reemplacen los agentes sintéticos, así como impulsar la investigación y el desarrollo de métodos de control que respondan a los principios de una ganadería y agricultura sostenibles. Entre estos cabe mencionar el mejoramiento de la resistencia del huésped, la rotación de praderas, las labores de preparación y conservación de potreros, el uso de pastos "antigarrapata", el control biológico con

depredadores invertebrados y vertebrados, los medios y herramientas genéticas para la esterilidad de los artrópodos, la incompatibilidad citoplasmática, los hongos entomopatógenos, el uso de antígenos y péptidos de garrapatas como vacunas, así como alternativas basadas en plantas, extractos vegetales y aceites esenciales (17-22). Asimismo, se han evaluado opciones de medicina homeopática y productos bioterapéuticos para el control ecológico de las garrapatas mediante la inhibición de las larvas y la interferencia en su reproducción (23,24).

En conclusión, es necesario desplegar todos los esfuerzos para modificar la aplicación exclusiva y masiva de garrapaticidas, con el fin de retrasar la aparición de resistencia y precisar la extensión del problema en beneficio de la salud humana y animal, y de la producción ganadera. Además, deben ponerse en práctica las recomendaciones sobre el manejo integrado de garrapatas y la generación de otras alternativas de control. Estos son los principales retos para los grupos de investigación que actúan en este campo.

Jesús Alfredo Cortés-Vecino
Laboratorio de Parasitología Veterinaria, Departamento de Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

Referencias

1. **Bowman DD.** Arthropods. Georgis' Parasitology for Veterinarians. Novena edición. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009: p. 48-57.
2. **Barker SC, Murrell A.** Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. En: Bowman AS, Nutall P, editores. Ticks: biology, disease and control. Cambridge: Cambridge University Press. 2008. p.1-39.
3. **Nicholson WL, Sonenshine DE, Lane RS, Uilenberg G.** Ticks (Ixodida). En: Mullen G, Durden L, editores. Medical and Veterinary Entomology. Second edition. San Diego: Academic Press; 2009. p. 493-542.
4. **Cortés JA.** Cambios en la distribución y abundancia de garrapatas y su relación con el calentamiento global. Revista de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2010;57: 65-75.
5. **Osorno-Mesa E.** Las garrapatas de la República de Colombia. Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat. 1940;4:6-24.
6. **Guglielmone AA, Bechara, GH, Szabó, MP, Barros, DM, Faccini JL, Labruna MB, *et al.*** Garrapatas de importancia médica y veterinaria: América Latina y el Caribe. International Consortium on Ticks and Tick-borne Diseases (ICTTD-2). The Netherlands: 2004. p. 44.
7. **Sonenshine DE, Lane RS, Nicholson WL.** Ticks (Ixodida). En: Mullen G, Durden L, editors. Medical and Veterinary Entomology. First edition. San Diego: Academic Press; 2002. p. 517-58.
8. **Anderson JF, Magnarelli LA.** Biology of ticks. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22:195-215.
9. **Anderson JF.** The natural history of ticks. Emerg Med Clin North Am. 2002;86:205-18.
10. **Pereira MC, Labruna MB, Szabó MPJ, Klafke GM.** *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: biologia, controle e resistência. São Paulo: MedVet Livros; 2008. p. 159.
11. **Cetin H, Cilek JE, Oz E, Aydin L, Deveci O, Yanikoglu A.** Comparative efficacy of spinosad with conventional acaricides against hard and soft tick populations from Antalya, Turkey. Vet Parasitol. 2009;163:101-4.
12. **Davey RB, Pound JM, Miller RJ, Klavons JA.** Therapeutic and persistent efficacy of a long-acting (LA) formulation of ivermectin against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari:Ixodidae) and sera concentration through time in treated cattle. Vet Parasitol. 2010;169:149-56.
13. **Sparks TC, Thompson GD, Kirst HA, Hertlein MB, Mynderse JS, Turner JR, *et al.*** Fermentation-derived insect control agents. The Spinosyns. En: Hall FR, Menn JJ, editors. Methods in biotechnology, biopesticides: Use and delivery. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1998. p. 171-88.
14. **Mctier TL, Chubb N, Curtis MP, Hedges L, Inskeep GA, Knauer CS, *et al.*** Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. Vet Parasitol. 2016; 222:3-11.
15. **Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T.** The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ-aminobutyric acid-and glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. Insect Biochem Mol Biol. 2014;45:111-24.
16. **Cisak E, Wójcik-Fatla A, Zajac V, Dutkiewicz J.** Repellents and acaricides as personal protection measures in the prevention of tick-borne diseases. Ann Agric Environ Med. 2012;9:625-30.

17. **Babar W, Iqbal Z, Khan MN, Muhammad G.** An inventory of the plants used for parasitic ailments of animals. Pak Vet J. 2012;32:183-7.

18. **Shahein YE, Abouelella AM, Hussein NA, Hamed RR, El-Hakim AE, Abdel-Shafy S, *et al.*** Identification of four novel *Rhipicephalus annulatus* up regulated salivary gland proteins as candidate vaccines. Protein J. 2013;32:392-8.

19. **Kaaya GP, Shawgi H.** Entomopatogenous fungi as promising biopesticides for tick control. Exp Appl Acarol. 2000;24:913-26.

20. **Benelli G, Pavela R, Canale A, Mehlhorn H.** Tick repellents and acaricides of botanical origin: A green roadmap to control tick-borne diseases? Parasitol Res. 2016;115:2545-60.

21. **Chagas AC, Oliveira MC, Giglioti R, Santana RC, Bizzo HR, Gama PE, *et al.*** Efficacy of 11 Brazilian essential oils on lethality of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Ticks Tick Borne Dis. 2016;27:427-32. doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.01.001

22. **Charlie-Silva I, Giglioti R, Magalhães P, Sousa I, Foglio MA, Oliveira M, *et al.*** Lack of impact of dietary inclusion of dried *Artemisia annua* leaves for cattle on infestation by *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ticks. Ticks Tick Borne Dis. 2018;9:1115-9. doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.04.004

23. **Figueiredo A, Fantatto R, Cabeça I, Lopes G, de Oliveira PR, Camargo MI, *et al.*** *In vivo* study of a homeopathic medicine against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in dairy cow. Rev Bras Farmacogn. 2018;28:207-13. doi.org/10.1016/j.bjp.2018.01.008

24. **Valente PP, Moreira GH, Serafini MF, Facury-Filho EJ, Carvalho AU, Faraco AA, *et al.*** *In vivo* efficacy of a biotherapic and eugenol formulation against *Rhipicephalus microplus*. Parasitol Res. 2017;116:929-38.

Biomédica 2018;38: 456-462
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3893

PRESENTACIÓN DE CASO

Glomerulonefritis colapsante con marcadores de desdiferenciación podocitaria en síndrome hemofagocítico secundario a linfoma hepatoesplénico de células T

María Adoración Martín-Gómez[1], Mercedes Caba-Molina[2], María José Viciana-Martínez Lage[3], Rosa Ortega-Salas[4], Alicia Sánchez-Crespo[5], Manuel Jesús Soriano-Pérez[6], Mercedes Gómez-Morales[2]

[1] Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, El Ejido, España
[2] Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Cecilio, Granada, España
[3] Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Poniente, El Ejido, España
[4] Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España
[5] Unidad de Hematología, Hospital de Poniente, El Ejido, España
[6] Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido, España

El síndrome hemofagocítico es una condición clínica e histológica grave, secundaria a diferentes procesos. La glomerulonefritis colapsante es una podocitopatía proliferativa, generalmente de pronóstico desfavorable para la función renal. Se presenta un caso en el que las dos condiciones aparecieron asociadas, lo cual es una forma infrecuente de presentación del linfoma hepatoesplénico de células T. Se discute, asimismo, el papel de los marcadores de desdiferenciación podocitaria en esta glomerulopatía, y se revisan la fisiopatología y el tratamiento.

Palabras clave: glomerulonefritis; linfohistiocitosis hemofagocítica; linfoma; insuficiencia renal; antígenos de diferenciación; trastornos linfoproliferativos.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3893

Collapsing glomerulonephritis with podocyte markers in hemophagocytic syndrome secondary to hepatosplenic T-cell lymphoma

The hemophagocytic syndrome is a serious clinical-histological entity secondary to different diseases. Collapsing glomerulonephritis is a proliferative podocytopathy that usually has an unfavorable renal prognosis. We present a case in which both entities were associated, which is an infrequent form of hepatosplenic T-cell lymphoma. In addition, we review the role of the markers of podocyte dedifferentiation in this glomerulopathy and its pathophysiology and treatment.

Key words: Glomerulonephritis; lymphohistiocytosis, hemophagocytic; lymphoma; renal insufficiency; antigens, differentitation; lymphoproliferative disorders.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3893

El síndrome hemofagocítico es una condición clínica e histológica grave que se define como una exacerbación del sistema inmunitario, fundamentalmente macrofagocítica, secundaria a varios procesos autoinmunitarios, infecciosos, tóxicos y neoplásicos, entre ellos, el linfoma (1,2). Este cuadro etiológico lo comparte con la glomerulonefritis colapsante, una podocitopatía proliferativa renal de pronóstico desfavorable (3). Se presenta un caso en el que se asocian el síndrome hemofagocítico y la glomerulonefritis colapsante, lo cual es una forma infrecuente de presentación del linfoma hepatoesplénico de células T. Se discuten, además, la fisiopatología y el tratamiento de las dos condiciones.

Contribución de los autores:
María Adoración Martín-Gómez: dirección del caso y escritura del manuscrito
Mercedes Caba-Molina y Mercedes Gómez-Morales: diagnóstico histológico e imágenes
Rosa Ortega-Salas: marcadores de desdiferenciación podocitaria en la biopsia renal e imágenes
María José Viciana-Martínez-Lage: diagnóstico de la biopsia de hígado y bazo e imágenes
Alicia Sánchez-Crespo: diagnóstico del síndrome hemofagocítico e imágenes
Manuel Jesús Soriano-Pérez: ingreso del paciente y escritura del artículo

Caso clínico

Se trató de un varón senegalés de raza negra y de 48 años de edad, residente en España desde hacía 48 meses, y sin antecedentes médicos conocidos, salvo un episodio de malaria tratado años atrás. Acudió a urgencias con malestar general, fiebre, cefalea y vómitos acuosos de una semana de evolución, señalando haber tenido micciones de orina oscura y espumosa durante varias semanas.

En el examen clínico, el paciente tenía tensión arterial normal, temperatura de 37,7 ºC y facies edematosa sin edema periférico asociado. En los exámenes de laboratorio, presentó leucopenia (2.090 leucocitos/µl, fórmula leucocitaria normal), trombocitopenia (104.000/µl), hemoglobina (13 g/L, la cual descendió a 9,7 g/dl posteriormente), frotis indicativo de proceso infeccioso sin presencia de hemoparásitos, aumento de siete veces en las concentraciones de glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) y de glutamato piruvato transaminasa (GPT), de ferritina (3.418 ng/ml) y de triglicéridos (385 mg/dl). Los valores de la urea, la creatinina (0,9 mg/dl), los iones, la albúmina, la proteína C reactiva y la coagulación, eran normales.

En el análisis de orina se encontró proteinuria (18 g/24 horas), cilindruria y sedimento inactivo. Los hemocultivos y los estudios de microbiología fueron negativos (citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, HIV, herpes simple 1, 2 y 6, gripe A y B, adenovirus, micoplasma, *Chlamydia*, *Leishmania*, *Leptospira*, *Plasmodium*, parvovirus B19, esquistosoma, estrongiloides, filaria, malaria, *Brucella* y *Rickettsia*), así como la prueba de Mantoux, los análisis de autoinmunidad (ANCA, ANA, ADN, ENA, antifosfolípido, C3-4, ECA, IgA, IgG, IgM) y la electroforesis de proteínas séricas.

La radiografía inicial de tórax fue normal y en la ecografía se evidenció esplenomegalia (16 cm), hepatomegalia homogénea leve y riñones simétricos de 13 cm de longitud con hiperecogenicidad cortical.

Establecido el diagnóstico sindrómico de proteinuria nefrótica y bicitopenia con síndrome febril y hepatoesplenomegalia, se practicó una biopsia renal en la que se contabilizó un número variable de glomérulos, aproximandamente 21 según las sección evaluada, de los cuales solo uno estaba esclerosado globalmente. En los glomérulos no esclerosados se advirtieron cambios de colapso del ovillo en cuatro a cinco; en uno a dos de ellos el colapso era global, en tanto que en los restantes era segmentario. Tambien se observó hipertrofia e hiperplasia de podocitos. En el compartimento túbulo-intersticial se observó dilatación de la luz con signos de isquemia, siendo normales el intersticio y los vasos. La inmunofluorescencia resultó inespecífica y la inmunohistoquímica compatible con la glomerulonefritis colapsante, y expresó los típicos marcadores de desdiferenciación podocitaria (figuras 1 y 2).

Ante estos resultados, y habiendo descartado razonablemente un proceso infeccioso subyacente como causa de la glomerulopatía colapsante (cuadro 1), se obtuvo una biopsia por aspiración de la médula ósea, en la cual se encontraron signos claros de hemofagocitosis (figura 1). El estudio se amplió para determinar la presencia de subpoblaciones linfocitarias periféricas, con lo cual se evidenció un aumento de células *natural killers* (NK) (28 %) y linfocitos T citotóxicos (58 %).

Los resultados de la tomografía computadorizada de tórax, abdomen y pelvis, practicada para descartar un eventual síndrome linfoproliferativo, no fueron concluyentes (cuadro 1).

Aunque se instauró el tratamiento con corticoides, el paciente evolucionó rápidamente a falla hepática y renal, con pancitopenia y coagulopatía grave, por

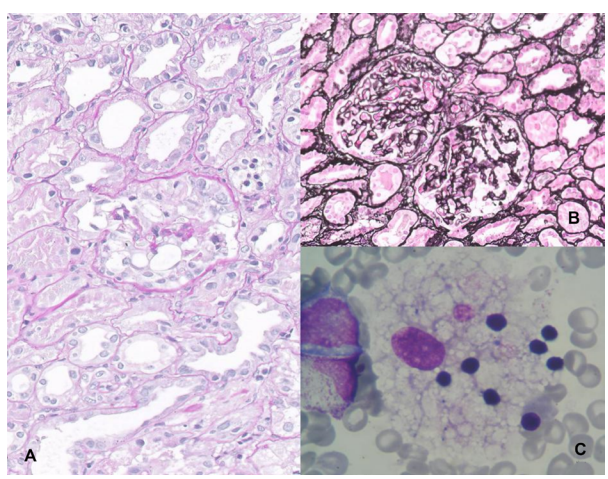

Figura 1. A. Biopsia renal. PAS, 40X. **B.** Lesión glomerular esclerosante. Plata, 40X. **C.** Biopsia por aspiración de médula ósea: macrófago con fagocitosis de elementos nucleados.

Correspondencia:
María Adoración Martín-Gómez, Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, El Ejido, España
Teléfono: 0034 950 022 892
doritamg@gmail.com

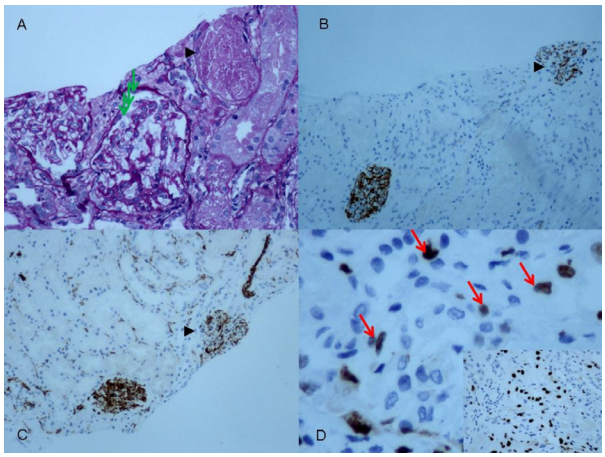

Figura 2. Biopsia renal: marcadores podocitarios. **A.** Colapso glomerular e hiperplasia podocitaria (flechas), y lesión tubular aguda (cuña). PAS, 20X **B.** Podocitos con fenotipo desdiferenciado en glomérulos afectados: pérdida de expresión de la sinaptopodina (cuña), inmunohistoquímica 10X. **C.** Podocitos con fenotipo desregulado en glomérulos afectados y pérdida de expresión de WT1 (cuña), inmunohistoquímica 10X. **D.** Podocitos con recuperación de la expresión de los marcadores de proliferación en algunos glomérulos afectados: Ki67 (flechas rojas); reducido: lesión tubular aguda con signos de regeneración: alto índice de proliferación (Ki67), inmunohistoquímica 60X.

lo que precisó hemodiálisis, tras lo cual falleció a los diez días del ingreso.

El estudio anatomopatológico *post mortem* de muestras del hígado y el bazo, evidenció una infiltración neoplásica difusa y masiva de linfocitos T en los espacios portales y los espacios sinusoidales hepáticos, así como en los cordones y sinusoides del bazo, con atrofia secundaria de la pulpa blanca, indicativos de un linfoma hepatoesplénico de células T (figura 3). Posteriormente, se conoció el resultado negativo del cultivo para micobacterias, llevado a cabo con las muestras obtenidas por biopsia.

El diagnóstico final fue el de síndrome nefrótico por glomerulonefritis colapsante secundaria a síndrome hemofagocítico como forma de presentación de un linfoma hepatoesplénico de células T.

Consideraciones éticas

El paciente falleció y no se disponía de los datos de familiares, representante legal o acompañante.

Cuadro 1. Etiología del síndrome hemofagocítico y de la glomerulonefritis colapsante

Causas primarias	**Causas secundarias**			
	Infecciosas	**Autoinmunitarias**	**Neoplasias**	**Tóxicas**
	Síndrome hemofagocítico			
Síndrome de Chediak-Higashi Síndrome de Griscelli Síndrome de Purtilo	- CMV, EBV, HIV, HSV 6, VZV, parvovirus B19, adenovirus, rubéola, arbovirus, influenza, parainfluenza - Vacunas - Micobaterias, neumococo, *Brucella, estafilococos, Haemophilus, Legionella, Serratia, Mycoplasma Salmonella, Campylobacter, Rickettsia, Coxiella, Chlamidia* *- Candida, Histoplasma, Cryptococcus* *- Leishmania, Babesia, Toxoplasma, Pneumocystis*	Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Still Síndrome de Kawasaki Artritis crónica juvenil Sarcoidosis	Linfomas de células T/NK>B, Leucemias T/NK Mieloma múltiple Síndrome mielodisplásico Carcinomas (estómago, mama, ovario, pulmón, vejiga, nasofaringe) Timomas Glioblastoma multiforme	Fenitoína Medicamentos inmunosupresores (micofenolato)
	Glomerulonefritis colapsante			
- Sindrómicas (nefropatía CoQ2) - No sindrómicas (insuficiencia renal mioclónica, displasia mandibuloacral)	CMV, HCV, HIV, HTLV1, parvovirus B19 Micobaterias Campylobacter Filaria (Loa Loa) Leishmania	LES Enfermedad de Still EMTC Síndrome de Guillen-Barré Arteritis de células gigantes	Leucemia aguda monoblástica, Células NK Mieloma múltiple Síndrome hemofagocítico	Interferón α, bifosfonatos, ácido valproico

CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HSV 6: virus del herpes 6; VZV: virus de varicela zoster; HCV: virus de la hepatitis C; HTLV1: virus linfotrópico humano de células T tipo 1; NK: *Natural killer*; EMTC: enfermedad mixta del tejido conjuntivo

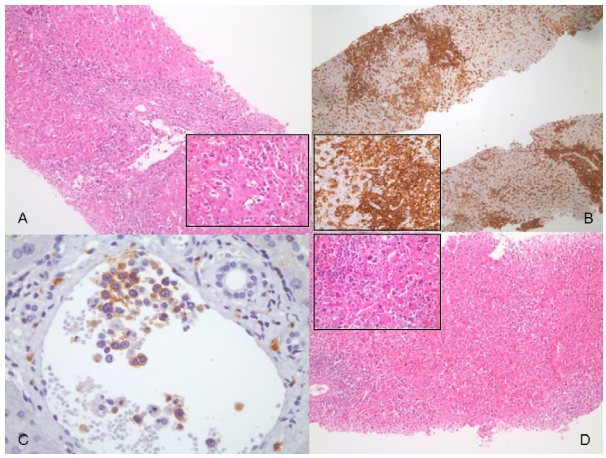

Figura 3. Biopsia hepatoesplénica. **A.** Hígado. Infiltrado portal e intrasinusoidal por linfocitos atípicos con cromatina condensada y fino ribete citoplasmático. Hematoxilina y eosina, 10X. Detalle: células linfoides neoplásicas intrasinusoidales. Hematoxilina y eosina, 40X. **B.** Hígado. Infiltración difusa por células linfoides con inmunofenotipo T. Inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD45RO, 4X. Detalle: células linfoides intrasinusoidales positivas con tinción PAN T, 20X. **C.** Hígado. Luz de espacio porta con células neoplásicas linfoides positivas para antígeno CD3. Inmunohistoquímica, 40X. **D.** Bazo. Infiltración de pulpa roja por linfocitos T neoplásicos; atrofia de pulpa blanca. Hematoxilina y eosina 20X. Detalle: células linfoides tumorales intrasinusoidales. Hematoxilina y esosina, 40X.

Discusión

El síndrome hemofagocítico es una condición clínica primaria o secundaria (cuadro 1) provocada, en primera instancia, por una hiperestimulación de linfocitos T citotóxicos y de células NK que secretan masivamente citocinas, lo que activa la proliferación exagerada de macrófagos benignos. Ello conlleva un daño tisular grave por la infiltración de los propios macrófagos y de las células linfocitarias, y por el daño directo de las citocinas proinflamatorias secretadas por estas tres series celulares (1,2).

Para confirmar el diagnóstico se requiere la visualización de esta infiltración difusa de macrófagos fagocitando células hematopoyéticas (figura 1), lo cual se refleja clínicamente en un cuadro que incluye fiebre, hepatoesplenomegalia y adenopatías, pancitopenia, coagulopatía, así como concentraciones elevadas de transaminasas, triglicéridos y ferritina, signos que se presentaron todos en nuestro paciente, con excepción de las adenopatías.

Es una condición de pronóstico infausto, con tasas de mortalidad que varían, según las series, entre el 50 y el 100 % de los casos, a pesar del tratamiento etiológico y con corticoides, debido a la autonomía del daño orgánico con respecto a su causa. El pronóstico es mejor cuando la causa es autoinmunitaria, por una mayor respuesta al tratamiento con corticoides, y peor cuando se trata de neoplasias (4,5).

Debido a su elevada mortalidad, se han desarro llado protocolos de tratamiento con fármacos citostáticos (frecuentemente etopósido) y dosis altas de esteroides, acompañados o no de otros medicamentos inmunosupresores como las anticitocinas, para intentar actuar sobre el sustrato fisiopatológico de la enfermedad (6). En algunas series de casos, este tipo de tratamiento, instaurado de forma temprana, ha demostrado mejorar el pronóstico infausto de este síndrome. Se han descrito casos exitosos de trasplante de médula ósea. En el presente caso, la evolución fulminante del paciente no permitió iniciar ningún tratamiento de este tipo.

El efecto más frecuente del síndrome hemofa gocítico en el riñón es la insuficiencia renal aguda, presente en 30 a 50 % de los casos, la cual es secundaria al grave daño tubular por citotoxicidad directa y en el contexto de falla multiorgánica (7,8). La afectación intersticial es variable y, si aparece, suele ser de intensidad leve, con edema e infiltrado mononuclear compuesto por macrófagos y linfo citos T o B; los casos con fagocitosis intersticial son excepcionales y de mayor gravedad (9).

Las glomerulopatías asociadas con el síndrome hemofagocítico son raras y, hasta la fecha, se han publicado menos de 20 casos. Thaunat, *et al*., presentaron 11 casos, de los cuales el 91 % cursó con insuficiencia renal aguda (10), la mitad de ellos de naturaleza grave; el patrón histológico predominante fue la glomerulonefritis colapsante, seguido del de la nefropatía de cambios mínimos y de varios casos de microangiopatía trombótica (11). En otras series posteriores, los hallazgos fueron similares. Recientemente, Santoriello, *et al*., publicaron un caso excepcional de microangiopatía trombótica y glomerulonefritis con fagocitosis intraglomerular, que se ha denominado “glomerulopatía histiocitaria” (9,10,12). También, se han descrito casos en pacientes con trasplante en los que se ha postulado que la propia terapia inmunosupresora podría predisponer a un síndrome hemofagocítico, con otro factor desencadenante o sin él (13,14).

La denominación de glomerulonefritis colapsante se introdujo en la década de 1970 dentro de la clasificación de la glomeruloesclerosis focal y de la segmentaria; posteriormente, se asoció con el HIV

y otras condiciones secundarias, entre las que se incluyen síndromes linfoproliferativos (3) y causas genéticas o idiopáticas (cuadro 1).

A medida que se ha conocido más sobre su epidemiología, histología y comportamiento, esta glomerulonefritis se ha redefinido como una condición diferenciada de la glomeruloesclerosis focal y la segmentaria. Desde la perspectiva epidemiológica, se presenta con mayor frecuencia en individuos de raza negra, lo cual se atribuye a la presencia en ellos de polimorfismos del gen de la apolipoproteína L1 (15,16), que representa un mayor riesgo de padecerla en su forma grave. En este paciente no se determinaron estos aspectos, pero, dada su raza y su origen, se asume que tuvieron un papel en la aparición del síndrome renal. Queda por determinar la selección de las mutaciones selectivamente patogénicas, la fisiopatología exacta de esta asociación y su implicación en los posibles blancos terapéuticos.

Con respecto a la patogenia, en la glomeruloesclerosis focal y la segmentaria, así como en la glomerulonefritis colapsante, se presentan lesiones podocitarias opuestas: en la focal y en la segmentaria, aparecen con podocitopenia, en tanto que en la colapsante, con hiperplasia o proliferación. Además, hay una serie de marcadores podocitarios que diferencian muy bien las dos condiciones, pues en la glomerulonefritis colapsante hay pérdida de los marcadores de diferenciación o madurez (sinaptopodina, WT1) y reaparacen los de proliferación y desdiferenciación típicos del glomérulo fetal (Ki67) (17,18).

La secreción exagerada de citocinas proinflamatorias (TNF α, IL-6) por parte de los linfocitos y los macrófagos en diferentes procesos como los linfomas y el síndrome hemofagocítico (cuadro 1), por medio de los receptores de citocinas del podocito (19-21), parece ser la causante del daño podocitario inicial, el cual conduce a su desdiferenciación y, posteriormente, a la aparición del colapso glomerular y las pseudosemilunas típicas de esta glomerulopatía (18,22,23). A esto se añade el significativo daño tubular con dilataciones microquísticas y necrosis, ya bien descrito, el cual no está presente en la glomeruloesclerosis focal ni en la segmentaria (18,24).

En cuanto al tratamiento, no se han hecho ensayos clínicos que sustenten el establecimiento de un protocolo terapéutico unificado, por lo que se han utilizado esquemas con corticoides y diversos inmunosupresores. La glomerulonefritis colapsante suele ser más resistente a los corticoides que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, por lo que, en la mayoría de los casos, se precisa el uso de inmunosupresores más fuertes; sin embargo, esto no garantiza la remisión.

Esta escasa respuesta terapéutica resulta en un peor pronóstico de la glomerulonefritis colapsante, ya que en 50 a 100 % de los casos termina por presentarse la enfermedad renal crónica avanzada, tanto en riñones nativos como trasplantados (24,25*)*. En los casos de trasplante, se ha empleado la plasmaféresis por sus resultados en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria clásica (26).

En la glomerulonefritis colapsante asociada con síndrome hemofagocítico, el tratamiento suele combinar los corticoides con la inmunosupresión mediante agentes citostáticos, acompañado por anticitocina o no. En los casos con trasplante renal, se han usado con éxito las dosis elevadas de inmunoglobulinas dependiendo de si la causa se conoce o no (27).

Por otra parte, el linfoma hepatoesplénico de células T es una condición muy rara que afecta principalmente a varones jóvenes. Se comporta agresivamente, con infiltración masiva del hígado, el bazo y la médula ósea, y su diagnóstico por sospecha se basa en la presencia de hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y anemia sin afectación ganglionar, todo lo cual se presentó en el presente caso, salvo la afectación medular (28).

El pronóstico del linfoma asociado con el síndrome hemofagocítico es aún más sombrío cuando se trata de células T que cuando es de células B (29). El tratamiento se basa en esquemas de quimioterapia intensiva que no pudieron emplearse en este paciente, dado que el diagnóstico del síndrome linfoproliferativo solo se logró *post mortem*. Este caso es de especial interés por la escasa frecuencia del linfoma hepastoesplénico de células T, así como por la presencia del síndrome hemofagocítico y la glomerulonefritis colapsante asociada. Tanto el síndrome hemofagocítico como la glomerulonefritis colapsante se asocian de forma independiente con enfermedades hematológicas, autoinmunitarias e infecciosas (8,30) (cuadro 1).

Aunque la asociación entre el linfoma y el síndrome hemofagocítico está claramente establecida,

no lo está con la glomerulonefritis colapsante, la cual, si bien puede aparecer en el contexto de enfermedades hematológicas malignas, solo se ha encontrado asociado con leucemias y mielomas, no con linfomas sin mediación del síndrome hemofagocítico. Por ello, en este caso la secuencia que se plantea es el desarrollo de un síndrome hemofagocítico secundario a un linfoma hepatoesplénico de células T y la aparición de una glomerulonefritis colapsante en el contexto del propio síndrome hemofagocítico.

Se trata, pues, de un caso realmente infrecuente en el que se presentaron simultáneamente condiciones de poca prevalencia y elevada morbimortalidad. La histología renal, además, fue determinante a la hora de postular un proceso hematológico maligno extramedular como la posible etiología del cuadro clínico, dado que los estudios de imágenes fueron negativos para linfoma, y se descartó la etiología infecciosa y otras asociadas con el síndrome hemofagocítico o la glomerulonefritis colapsante (cuadro 1).

Conclusión

Al parecer, el síndrome hemofagocítico se asoció con la glomerulonefritis colapsante debido a una explosión de citocinas que indujeron modificaciones podocitarias. Los marcadores podocitarios permiten reclasificar esta glomerulonefritis como una condición independiente. El pronóstico de las dos condiciones es malo y, por ello, es importante que su sospecha y su confirmación sean precoces. En este sentido, la medición periférica de las citocinas puede ser de ayuda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para este trabajo.

Referencias

1. **Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S**. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1993;15:92-8.
2. **Larroche C, Spivak JL.** Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. Autoimmune Rev. 2004;3:69-75. https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00091-0
3. **D´Agati VD, Fogo AB, Bruijin JA, Jenette JC.** Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. Am J Kidney Dis. 2004;43:368-82. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.024
4. **Verbsky JM, Grossman WJ.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. Ann Med. 2006;38:20-31. https://doi.org/10.1080/07853890500465189
5. **Kumukura S, Murakawa Y.** Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Arthritis Rheumatol. 2014; 66:2297-307. https://doi.org/10.1002/art.38672
6. **Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, *et al.*** Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011;118:4577-84. https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261
7. **Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, *et al.*** Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Kidney Dis. 2015;65:851-9. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.012
8. **Karras A.** What nephrologists need to know about hemophagocytic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2009;5:329-36. https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.73
9. **Málaga-Dieguez L, Ming W, Trachtman H.** Direct reversible kidney injury in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. J Am Soc Nephrol. 2015;26:1777-80. https://doi.org/10.1681/ASN.2014111090
10. **Thaunat O, Delahoisse M, Fakhouri F, Martínez F, Stephan JL, Noël LH, *et al.*** Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. Kidney Int. 2006;69:1892-8. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000352
11. **Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, Ardalan M, Mohajel-Shoja M.** An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome). J Nephropathol. 2016;5:8-14. https://doi.org/10.15171/jnp.2016.02
12. **Santoriello D, Hogan H, DÁgati VD.** Hemophagocytic syndrome with histiocytic glomerulopathy and intraglomerular hemophagocytosis. Am J Kidney Dis. 2016;67:978-83. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.017
13. **Ponticelli C, Alberighi OD.** Haemophagocytic syndrome--a life-threatening complication of renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2623-7. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp282
14. **Raffray L, Couzi L, Viallard JF, Pellegrin JL, Augis V, Vernant JP, *et al.*** Mycophenolate mofetil: A possible cause of hemophagocytic syndrome following renal transplantation? Am J Transplant. 2010;10:2378-9. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03254.x
15. **Nichols B, Jog P, Lee JH, Blackler D, Wilmot M, Dágit V, *et al.*** Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene apolipoprotein L1. Kidney Int. 2015;87:332-42. https://doi.org/10.1038/ki.2014.270
16. **Genovese G, Tonna SJ, Know AU, Appel GB, Katz A, Bernhardy AJ, *et al.*** A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. Kidney Int. 2010;78:698-704. https://doi.org/10.1038/ki.2010.251
17. **Redondo-Pachón MD, Ortega-Salas R, Moyano-Peregrin C, López-Andreu M, Espinosa-Hernández M, Romera-Segorbe A, *et al.*** Marcadores de desdiferenciacion podocitaria en un paciente con glomerulonefritis colapsante.

Nefrología. 2010;30:360-6. https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10325

18. **Albaqumi M, Barisoni L.** Current views on collapsing glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:1276-81. https://doi.org/10.1681/ASN.2007080926

19. **Koukouritaki SB, Vardaki EA, Papakonstanti EA, Lianos E, Stournaras C, Emmanouel DS.** TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. Mol Med. 1999;5:382-92.

20. **Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D´Agati VD.** Treatment with IFN-{alpha}, -{beta}, or -{gamma} is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:607-15. https://doi.org/10.2215/CJN.07311009

21. **Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M.** Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev. 2003;83:253-307. https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2002

22. **Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, Goodpaster T, D´Agati V, Alpers CE.** Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: Role in podocyte proliferation and maturation. Kidney Int. 2000;58:674-83. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00213.x

23. **Barisona L, Nelson PJ.** Collapsing glomerulopathy: An inflammatory podocytopathy? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16:192-5. https://doi.org/10.1097/MNH.0b 013e 32805b726b

24. **Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB.** Collapsing glomerulopathy. Semin Nephrol. 2003;23:209-18.

25. **Grcevska L, Polenakovik M.** Collapsing glomerulopathy: Clinical characteristic and follow-up. Am J Kidney Dis. 1999;33:652-657. https://doi.org/10.1053/snep.2003.50019

26. **Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R.** The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. BMC Nephrol. 2016;17:104. https://doi.org/10.1186/s12882-016-0322-7

27. **Asci G, Toz H, Ozkahya M, Cagirgan S, Duman S, Sezis M, *et al.*** High-dose immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with hemophagocytic histiocytic syndrome. J Nephrol. 2006;19:322-6.

28. **Ferreri AJM, Govi S, Pilari SA.** Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;83:283-292. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.10.001

29. **Han AR, Lee HR, Park BB, Hwang IG, Park S, Lee SC, *et al.*** Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: Clinical features and treatment outcome. Ann Hematol. 2007;86:493-8. https://doi.org/10.1007/s00277-007-0278-6

30. **Egües-Dubuc C, Aldasoro-Cáceres V, Uriarte-Ecenarro M, Errazquin-Aguirre N, Hernando-Rubio I, Meneses-Villalba CF, *et al.*** Síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades autoinmunes, hematológicas, infecciosas y oncológicas. Serie de 13 casos clínicos y una revisión bibliográfica. Reumatol Clin. 2015;11:139-43. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.06.007

Biomédica 2018;38:463-466
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3900

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome epiléptico ligado al cromosoma X por mutación de la protocaderina 19 (OMIM 300088) asociado con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible

Blair Ortiz[1], Yesyka Jaramillo[1], Christian Rojas[2]

[1] Grupo de Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

La epilepsia con retardo mental ligado al cromosoma X por mutación del gen *PCDH19*, es una condición que solo se presenta en las mujeres. El cuadro clínico suele verse complicado con retardo global del desarrollo y epilepsia. En la edad adulta puede manifestarse con discapacidad intelectual y hasta 20 % de las mujeres afectadas no presentan convulsiones ni retardo intelectual. Se presenta el caso de una niña con epilepsia, retardo del desarrollo y conversión autista, asociados con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible por mutación del *PCDH19* (c.142G>T/ p.Glu48X).

Palabras clave: epilepsia; convulsiones febriles; discapacidad intelectual; leucoencefalopatías; encefalopatías.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3900

X-linked epileptic syndrome by protocadherin 19 mutation associated with leukoencephalopathy and posterior reversible tractopathy

Epilepsy and mental retardation produced by mutations in gene *PCDH19* (protocadherin 19) is an X-linked syndrome restricted to females. It starts with global and speech developmental delay and epilepsy; intellectual disability may continue in adults. At least in 20% of cases, there are no seizures or intellectual retardation. We report the case of a girl with epilepsy, developmental delay, and autistic conversion associated with posterior reversible leukoencephalopathy and tractopathy produced by *PCDH19* mutation (c.142G>T/ p.Glu48X).

Key words: Epilepsy; seizures, febrile; intellectual disability; leukoencephalopathies; brain diseases.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3900

Las protocaderinas, proteínas transmembrana de adhesión cuya estabilidad mecánica depende del calcio, constituyen un subgrupo de la superfamilia de las caderinas. Se han reconocido más de 70 genes de protocaderinas (1,2). En el sistema nervioso central están ampliamente involucradas en el proceso de neurulación anterior y en la morfogénesis.

Son numerosas las enfermedades cerebrales de etiología metabólica y genética que producen encefalopatía progresiva y pueden estar asociadas con la epilepsia. La encefalopatía ligada al cromosoma X por mutación del gen *PCDH19* que codifica para la protocadherina 19, se caracteriza por epilepsia resistente, trastorno de espectro autista, retardo del desarrollo, síndrome hipotónico, microcefalia y convulsiones recurrentes. Las crisis epilépticas pueden desencadenarse por diversos estímulos, como fiebre, vacunación, cirugías o infecciones adquiridas.

El *PCDH19* se localiza en el cromosoma Xq22.3 y su función se expresa en el desarrollo cerebral, específicamente en la zona subventricular intermedia, subplato, capas II,IV,V y VI de la corteza cerebral, en el hipocampo y el subículo (3,4). La proteína protocadherina 19 podría regular la formación de conexiones neuronales durante el desarrollo cerebral y remodelar las conexiones sinápticas durante la etapa posnatal temprana (5,6).

Contribución de los autores:
Todos los autores contribuyeron a recopilar la información relevante, organizar cronológicamente el manuscrito, analizar los datos clínicos y los resultados de laboratorio, hacer la búsqueda bibliográfica ampliada y actualizar la concepción médica de la enfermedad.

Reporte del caso

Se trata de una niña nacida de un segundo embarazo, con adaptación y antropometría adecuadas para la edad de gestación, pero con síndrome hipotónico. Su madre había tenido un aborto cuya causa no pudo establecerse. A los 10 meses de edad, aparecieron las primeras convulsiones de diferente tipo: focales, discognitivas, autonómicas y tónico-clónicas, algunas de las cuales fueron desencadenadas por la fiebre debida a una infección respiratoria aguda. La condición evolucionó a epilepsia resistente, con regresión del neurodesarrollo y del habla, agnosia visual y auditiva, y conversión autista. La evaluación neuropsicológica corroboró estos hallazgos y y se obtuvo un puntaje de 59, el cual indica moderada afectación, en la escala Bayley de desarrollo infantil.

La resonancia magnética (RM) cerebral simple practicada a los 10 meses, mostraba leucoencefalopatía parieto-occipital, e hiperintensidad del tracto tegmental central y de los núcleos delgado y cuneiforme (figura 1). En el electroencefalograma (EEG) se evidenció actividad epileptiforme focal témporo-parietal izquierda. Con los estudios metabólicos se descartó aminoacidopatía, aciduria orgánica, leucodistrofia metacromática y enfermedad del peroxisoma.

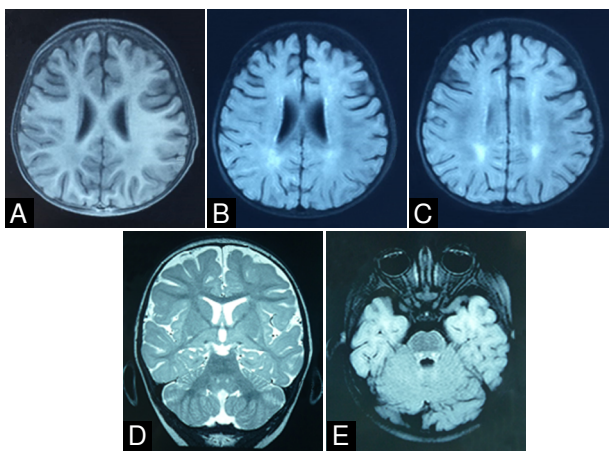

Figura 1. Resonancia magnética cerebral a los 10 meses de vida de la paciente. Se observa leucoencefalopatía parieto-occipital e hiperintensidad del tracto tegmental central. **A.** Secuencia T1. **B-C-E.** Secuencia FLAIR. **D.** Secuencia T2

Correspondencia:
Blair Ortiz, Carrera 32 Nº 7B sur-52, interior 128, Medellín, Colombia.
Teléfonos: (574) 263 9856 y (300) 404 3964
blairortiz@hotmail.com

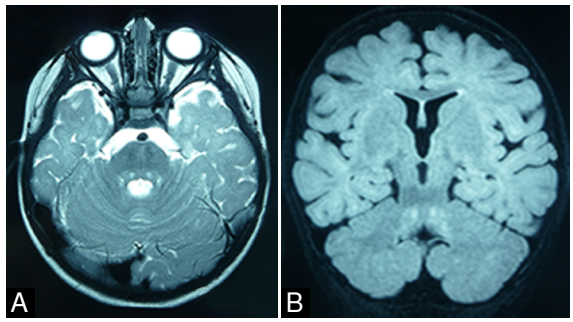

Figura 2. Resonancia magnética cerebral a los 18 meses de vida de la paciente. Se observa solo hiperintensidad del tracto tegmental central y la leucoencefalopatía parieto-occipital ha desaparecido. **A.** Secuencia T2. **B.** Secuencia FLAIR

Dada la sospecha de síndrome epiléptico genético, se hizo una secuenciación completa del exoma y se confirmó la mutación del *PCDH19* (c.142G>T/p.Glu48X). Para el control de las convulsiones, fue necesario utilizar hasta cinco medicamentos anticonvulsivos.

A partir de los 18 meses de vida, la niña no volvió a tener convulsiones, pero en la RM cerebral persistía la hiperintensidad del tracto tegmental central, aunque habían desaparecido las lesiones de la sustancia blanca parieto-occipital (figura 2). A los dos años de vida, recibía un solo medicamento anticonvulsivo y presentaba rasgos autistas, en tanto que en el electroencefalograma y la RM cerebral ya no aparecían las anomalías previamente descritas (no se muestran las imágenes).

Discusión

Las mutaciones en el gen *PCDH19* causan epilepsia desde la primera infancia únicamente en el sexo femenino. Hasta hoy, se han encontrado alrededor de 100 mutaciones distintas en este gen, la mayoría de las cuales son esporádicas y, el 50 %, sin sentido (*nonsense*). Después del gen del canal de sodio alfa 1 *(SCN1)*, el *PCDH19* es el más relevante en la encefalopatía epiléptica (7,8). El gen *SCN1A* se relaciona con convulsiones febriles simples, epilepsia genética, convulsiones febriles plus y epilepsia mioclónica temprana de la infancia (síndrome de Dravet) (9,10). Hasta un 16 % de los pacientes que no presentan mutaciones en el *SCN1A*, las tienen en el *PCDH19* (11,12).

En los casos reportados, las crisis ocurren principalmente al final del primer año de vida, con un rango de aparición de 6 a 36 meses de vida (13,14). Es usual encontrar diferentes tipos de crisis, siendo las más comunes las tónico-clónicas, las focales y aquellas en racimo. Con

menor frecuencia, se pueden presentar otros tipos de crisis, como las mioclónicas, las parciales complejas y las ausencias atípicas (15,16). El estatus epiléptico se ha descrito en 30 % de los pacientes. En el electroencefalograma son usuales las anormalidades frontotemporales. Las crisis se acompañan de fiebre en 54 a 100 % de los casos y en un porcentaje considerable de las pacientes dejan de presentarse al llegar a la adolescencia (17,18).

El fenotipo de las pacientes afectadas por mutaciones en el gen *PCDH19* es heterogéneo. Puede incluir desde la epilepsia con escasas crisis, hasta la encefalopatía epiléptica con deterioro cognitivo y rasgos autistas persistentes. El deterioro cognitivo ocurre en el 70 % de los casos, en el 42 % hay discapacidad intelectual leve, en el 54 %, discapacidad intelectual moderada, y en el 4 %, discapacidad intelectual grave. Hay rasgos autistas en 28 % de las pacientes (19,20). En este caso, se presentaban muchas de las características del fenotipo descrito por mutación del gen *PCDH19*: hipotonía, inicio de la epilepsia antes del año, retardo del desarrollo, deterioro del lenguaje y conversión autista, aunque no desarrolló encefalopatía epiléptica. Además, la frecuencia, la duración y la gravedad de las crisis convulsivas, comenzaron a disminuir con la administración de los medicamentos anticonvulsivos, de los cuales solo recibe uno actualmente.

Dado que en la RM cerebral se demostró leucoencefalopatía a los 10 meses de vida, se descartaron leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (dada su inactivación), enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, hiperglucinemia no cetósica y aciduria orgánica.

Este es el primer reporte de caso de una paciente afectada por la mutación del gen *PCDH19* asociada con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible. Mediante las RM cerebrales se evidenció que las lesiones involucionaron progresivamente y, a los 24 meses de vida, las imágenes eran normales.

Conclusión

Este reporte de caso aporta información adicional para estudiar la mutación del gen *PCDH19* en pacientes de sexo femenino con leucoencefalopatía de causa no metabólica. En este sentido, sería recomendable ofrecer la posibilidad de secuenciación del gen *PCDH19* a las pacientes con epilepsia, retardo del desarrollo y lesión de los cuadrantes posteriores, una vez se descarte un error innato del metabolismo.

Agradecimientos

A la paciente y a su familia, por facilitar todo el historial clínico y las ayudas diagnósticas a los investigadores, así como por su autorización para esta publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no recibieron recursos económicos.

Referencias

1. **Hirabayashi T, Yagi T.** Protocadherins in neurological diseases. Adv Neurobiol. 2014;8:293-314.
2. **Angst BD, Marcozzi C MA.** The cadherin superfamily: Diversity in form and function. J Cell Sci. 2001;114:629-41.
3. **Biswas S, Emond MR, Jontes JD.** Protocadherin-19 and N-cadherin interact to control cell movements during anterior neurulation. J Cell Biol. 2010;191:1029-41. https://doi.org/10.1083/jcb.201007008
4. **Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, *et al.*** X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. Nat Genet. 2008;40:776-81. https://doi.org/10.1038/ng.149
5. **Liu Q, Sunil Bhattarai, Wang N, Sochacka-Marlowe A.** Differential expression of protocadherin-19, protocadherin-17 and cadherin-6 in adult zebrafish brain. J Comp Neurol. 2016;8:583-92. https://doi.org/10.1002/cne. 23746
6. **Emond MR, Biswas S, Jontes JD.** Protocadherin-19 is essential for early steps in brain morphogenesis. Dev Biol. 2009;334:72-83. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.07.008
7. **Cooper SR, Jontes JD, Sotomayor M.** Structural determinants of adhesion by protocadherin-19 and implications for its role in epilepsy. Elife. 2016;5:1-22. https://doi.org/10.7554/eLife.18529
8. **Depienne C, LeGuern E.** *PCDH19*-related infantile epileptic encephalopathy: An unusual X-linked inheritance disorder. Hum Mutat. 2012;33:627-34. https://doi.org/10.1002/humu.22029
9. **Fejerman N.** Etiologías genéticas asociadas con epilepsias graves del lactante. Arch Argent Pediatr. 2012;110:421-9. https://doi.org/10.1590/S0325-00752012000500010
10. **van Harssel JJ, Weckhuysen S, van Kempen MJ, Hardies K, Verbeek NE, De Kovel CG, *et al.*** Clinical and genetic aspects of *PCDH19*-related epilepsy syndromes and the possible role of *PCDH19* mutations in males with autism spectrum disorders. Neurogenetics. 2013;14:23-34. https://doi.org/10.1007/s10048-013-0353-1
11. **Kwong AK, Fung CW, Chan SY, Wong VC.** Identification of *SCN1A* and *PCDH19* mutations in Chinese children with

Dravet syndrome. PLoS One. 2012;7:e41802. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041802

12. **Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, *et al.*** Fever, genes, and epilepsy. Lancet Neurol. 2004;3:421-39. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00808-7

13. **Specchio N, Fusco L, Vigevano F.** Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): The role of protocadherin 19 (*PCDH19*) gene mutation. Epilepsia. 2011;52:172-5. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03193.x

14. **Sharma S, Prasad AN.** Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: An approach. Can J Neurol Sci. 2013;40:10-6. https://doi.org/10.1017/S0317167100012889

15. **Liu A, Xu X, Yang X, Jiang Y, Yang Z, Liu X, *et al.*** The clinical spectrum of female epilepsy patients with *PCDH19* mutations in a Chinese population. Clin Genet. 2017;91:54-62. https://doi.org/10.1111/cge.12846

16. **Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E, Ferrari A, *et al.*** Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. Neurology. 2010;75:646-53. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ed9e67

17. **Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, *et al.*** Focal seizures with affective symptoms are a major feature of *PCDH19* gene-related epilepsy. Epilepsia. 2012;53:2111-9. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03649.x

18. **Antelmi E, Mastrangelo M, Bisulli F, Spaccini L, Stipa C, Mostacci B, *et al.*** Semiological study of ictal affective behaviour in epilepsy and mental retardation limited to females (EFMR). Epileptic Disord. 2012;14:204-309. https://doi.org/10.1684/epd.2012.0526

19. **Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, *et al.*** *PCDH19*-related female-limited epilepsy: Further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. Epilepsy Res. 2013;106:191-9. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.005

20. **Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, Tarantino P, Conti P, Labate A, *et al.*** *PCDH19* mutations in female patients from Southern Italy. Seizure. 2015;24:118-20. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.08.010

Biomédica 2018;38:467-478
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4183

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la exposición al polvo de carbón y de sílice en sitios de minería subterránea en tres departamentos de Colombia

Marcela Varona[1], Milcíades Ibáñez-Pinilla[1], Leonardo Briceño[1], Helena Groot[2], Diana Narváez[2], Marién Palma[3], Diego Herrera[1], Gloria Morgan[4], Carlos Torres[1]

[1] Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia
[3] Grupo de Salud Ambiental y Laboral, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
[4] Positiva Compañía de Seguros S.A., Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La neumoconiosis de mineros del carbón es una enfermedad crónica e irreversible que se considera un problema de salud pública.
Objetivo. Estimar la prevalencia de neumoconiosis y sus factores asociados en mineros de carbón de Boyacá, Cundinamarca y Norte de Santander.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal en 476 mineros. Se les hizo valoración médica, se tomaron radiografías de tórax siguiendo los criterios de la Organización Internacional del Trabajo, así como espirometrías, y se identificaron los polimorfismos de la glutatión S-transferasa y de las enzimas de reparación. Las asociaciones entre las condiciones ocupacionales y de la empresa con la neumoconiosis, se estudiaron usando modelos de regresión de Cox.
Resultados. En 31 empresas se hicieron 479 monitorizaciones ambientales y se evaluaron 476 trabajadores cuyo tiempo de trabajo fluctuaba entre 10 y 57 años. La prevalencia de la neumoconiosis fue de 33,8 % ($IC_{95\%}$ 27,0-41,3). En el modelo de regresión multivariado de Cox, con tiempo de riesgo constante para la neumoconiosis, esta se asoció significativamente con el trabajo en empresas medianas (razón de prevalencias, RP=2,00; $IC_{95\%}$ 0,995- 2,690; p=0,052), con un nivel alto de exposición al polvo de carbón según el índice de exposición (RP=2,055; $IC_{95\%}$ 1,043-4,048; p=0,038), y una antigüedad de 25 años o más (para 25,0 a 29,9 años: RP=2,199; $IC_{95\%}$ 1,449-3,338; p=0,001).
Conclusiones. La prevalencia de la neumoconiosis fue muy alta y se asoció a la exposición a altos niveles de polvo de carbón, a una exposición laboral mayor o igual a 25 años y al trabajo en empresas medianas.

Palabras clave: neumoconiosis; minas de carbón; exposición profesional; genotoxicidad; prevención de enfermedades; sílice libre.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4183

Evaluation of the exposure to coal dust and prevalence of pneumoconiosis in underground mining in three Colombian departments

Introduction: Coal workers' pneumoconiosis is a chronic and irreversible disease representing a public health problem.
Objective: To estimate the prevalence of pneumoconiosis and its associated factors among underground coal miners in the Colombian departments of Boyacá, Cundinamarca and Norte de Santander.
Materials and methods: We conducted a cross-sectional study of 476 miners to measure the prevalence of pneumoconiosis and its associated factors such as coal dust and silica levels, as well as

Contribución de los autores:
Marcela Varona: diseño del estudio, protocolo de investigación y proyecto de investigación
Leonardo Briceño: diseño del estudio y proyecto de investigación
Helena Groot y Diana Narváez: desarrollo de las pruebas genéticas
Marién Palma: recolección de muestras biológicas y ambientales en campo
Diego Herrera: preparación general de los reportes
Milcíades Ibáñez-Pinilla: análisis estadístico, muestreo, metodología y estudio epidemiológico
Gloria Morgan: desarrollo de las pruebas para determinación en aire de polvos de carbón y de sílice
Carlos Torres: evaluaciones médicas
Todos los autores participaron en la escritura del artículo

the occupational conditions. The medical assessment and a chest x-ray were performed according to the International Labor Organization criteria, along with spirometry and the identification of glutathione S-transferase and repair enzyme polymorphisms.The associations were explored using Cox regression models.

Results: We performed a total of 479 environmental monitoring sessions in 31 companies and we evaluated 476 workers with 10 to 57 years of mining work experience. The prevalence of pneumoconiosis was 33.8% (95% CI: 27.0 - 41.3%). In the Cox multivariate regression model with a constant risk time, pneumoconiosis was significantly associated with working in medium-sized companies (PR=2.00, 95% CI: 0.995 - 2.690; p=0.052), the level of severe exposure to coal dust (PR=2.055, 95% CI: 1.043 - 4.048; p=0.038), and working in underground mining for 25 years or more (for those with 25.0-29.9 years: PR=2.199, 95% CI: 1.449 - 3.338; p=0.001).

Conclusions: The prevalence of pneumoconiosis was very high and was found to be associated with severe exposure to coal dust, work exposure for 25 years or more and working in medium-sized enterprises.

Key words: Pneumoconiosis; coal mining; occupational exposure; genotoxicity; disease prevention; free silica.

doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4183

El término 'neumoconiosis' se utiliza para describir un conjunto de enfermedades pulmonares asociadas con la inhalación de un agente (polvo, humo, fibra), normalmente en un entorno laboral donde la absorción de algún componente específico es el factor causal clave (1). En el contexto específico de la neumoconiosis de los mineros del carbón, se presume una alta prevalencia debido a que la exposición ocupacional en minas subterráneas es de características desfavorables como un porcentaje estimado de polvo de carbón respirable de 40 a 95 % (2); además, la media geométrica de sílice libre es superior a la de otros ambientes laborales (3).

La neumoconiosis se desarrolla después de varios años de exposición laboral y suele tardar por lo menos diez en manifestarse. En su forma más simple, generalmente no se asocia con síntomas respiratorios o signos físicos anormales, pero en su forma complicada se manifiesta con tos, disnea y, en ciertos casos, progresa a insuficiencia cardíaca derecha (1,4).

No existen tratamientos médicos eficaces para la neumoconiosis, razón por la cual es importante detectarla tempranamente y reducir la exposición mediante actividades de prevención enmarcadas en un programa de vigilancia en salud que incluya pruebas periódicas de función pulmonar y radiología (1).

Correspondencia:
Marcela Varona, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Carrera 24 Nº 63-C-69, Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: (571) 297 0200, extensión 3343
marcela.varona@urosario.edu.co

Las pruebas de la función pulmonar permiten evaluar la magnitud de la obstrucción bronquial difusa, uno de los componentes más significativos de la neumoconiosis, cuyo indicador más adecuado es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), empleado para demostrar la existencia de obstrucción bronquial al relacionarlo con la capacidad vital forzada (índice VEF_1/CVF) (5).

En cuanto a la radiología, se emplea la clasificación de la Organización Internacional del Trabajo (OIT), la cual se basa en la presencia de anormalidades parenquimatosas y pleurales (6), y considera la silicosis nodular, la tuberculosis miliar y la enfermedad metastásica pulmonar en el diagnóstico diferencial (7).

Por otra parte, para establecer la asociación entre los factores genéticos y la propensión a desarrollar neumoconiosis, se utiliza el estudio de posibles polimorfismos en el ADN de los trabajadores. Se ha evidenciado que la exposición al polvo de carbón, asbesto o sílice, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y 8-hidroxiguanisina, lo cual resulta en mutaciones en el ADN y en la activación de los oncogenes. En este contexto, enzimas antioxidantes como la glutatión S-transferasa (GST) (8-10) y las enzimas de reparación por escisión de bases (BER) (OGG1, XRCC1 y APE1) son importantes contra el estrés oxidativo. Se ha encontrado, asimismo, que los polimorfismos de la GST tienen relación con la enfermedad pulmonar intersticial (11), y los de las enzimas OGG1, XRCC1 y APE1 se han asociado con el cáncer pulmonar (12).

En algunos estudios se han reportado los efectos en la salud y los factores asociados con dicha exposición en trabajadores de minas de carbón; por ejemplo, Wang, *et al.*, evaluaron en el 2013 a 6.373 trabajadores de Estados Unidos y encontraron que el 0,71 % presentaba fibrosis pulmonar masiva relacionada con el deterioro de la función pulmonar registrada en la espirometría, con datos anormales en 13,1 % de ellos, 6,4 % de los cuales presentaba un patrón restrictivo, 5,4 %, un patrón obstructivo, y 1,3 %, un patrón mixto (13).

En una revisión sistemática del 2014, Mo, *et al.*, revisaron 2.416 estudios, de los cuales 11 evidenciaron que los años de exposición al polvo de carbón, el tipo de trabajo realizado en las minas y el tipo de polvo de carbón, eran factores determinantes de la prevalencia de la neumoconiosis (14). Esta varió según la duración de la exposición: 13,46 % ($IC_{95\%}$: 1,87-33,12), para exposiciones de 20 años o más; 4,32 % ($IC_{95\%}$: 0,29-12,68%), para aquellas de 10 a 20 años, y 2,27% ($IC_{95\%}$: 0,06-9,20 %), para las de menos de 10 años. En otro estudio de neumoconiosis y fibrosis pulmonar masiva en 6.658 mineros de 416 minas en 15 estados de los Estados Unidos, entre 2005 y 2009, se estableció que la prevalencia de neumoconiosis entre los trabajadores de minas subterráneas de carbón variaba entre el 4,8 y el 9 % (15).

En 1995, Rendón, *et al.*, estimaron una prevalencia de neumoconiosis de 5,12 % ($IC_{95\%}$ 2,6-7,64) en Amagá, Antioquia, lo cual contrastaba con los datos encontrados en 1988, de 1,9 % (16), en tanto que, en el 2000, Orduz, *et al.*, encontraron 189 casos de neumoconiosis en mineros de carbón en el mismo departamento (17). Según el informe sobre enfermedades profesionales en Colombia para el periodo de 2003 a 2005 y un estudio sobre el diagnóstico de la enfermedad en el 2005, en ese año, las enfermedades pulmonares reportadas por las entidades promotoras de salud (EPS), así como los casos de asma y de neumoconiosis, representaron de 3 a 4 % del total de las enfermedades laborales (18).

Sin embargo, en el país no se cuenta con datos actualizados de la prevalencia de neumoconiosis que permitan dimensionar la magnitud del problema y los factores asociados, específicamente las alteraciones espirométricas, ni tampoco hay resultados de análisis genéticos de identificación de los polimorfismos de la glutatión S-transferasa (GST) y las enzimas de reparación OGG1 y XRCC1.

En este contexto, en este estudio se propuso establecer una línea de base de los niveles de polvo de carbón en minas subterráneas, estimar la prevalencia de la neumoconiosis y establecer los factores de riesgo asociados.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio de corte transversal analítico para estimar la prevalencia de la neumoconiosis y sus factores asociados en mineros de carbón de los departamentos colombianos de Boyacá, Cundinamarca y Norte de Santander.

Población y muestra

La muestra incluyó 603 empresas del sector minero afiliadas a una administradora de riesgos laborales (ARL), ubicadas en los departamentos objeto del estudio, con un total de 18.174 trabajadores. La muestra fue probabilística, estratificada, aleatoria, con asignación proporcional, bietápica de conglomerados y sin reemplazo. La estratificación se hizo por departamentos (Boyacá, Cundinamarca y Norte de Santander) en dos etapas. En la primera, las unidades primarias de muestreo fueron las empresas de minería subterránea y, en la segunda, las unidades secundarias fueron los trabajadores de las empresas seleccionadas aleatoriamente. La selección de las empresas y de los trabajadores se hizo por muestreo aleatorio simple, con asignación proporcional dentro de cada estrato. En caso de que el trabajador no aceptara participar o no pudiera por no encontrarse en la mina, se reemplazaba de forma aleatoria por otro, teniendo en cuenta los grupos de exposición similar.

El tamaño muestral fue de 476 trabajadores seleccionados aleatoriamente de las 31 empresas escogidas también aleatoriamente en los tres departamentos (18 en Boyacá, 11 en Cundinamarca y 2 en Norte de Santander), con una precisión del 5 % y una confiabilidad del 95 % para una prevalencia esperada alta, del 30 %, y un efecto del diseño para conglomerados de 1,5.

A partir de un listado de todos los trabajadores, se seleccionó un grupo para que respondiera a los cuestionarios estructurados y para tomar las muestras necesarias para los exámenes.

Los criterios de inclusión de los trabajadores fueron los siguientes: decisión voluntaria de participar en el estudio, antigüedad laboral en el sector minero mayor o igual a 10 años y dedicación a trabajos de

minería subterránea. Se excluyeron las personas que hubieran recibido transfusión sanguínea en los tres meses previos, a las mujeres embarazadas, a personas que hubieran recibido tratamiento con medicamentos antitumorales o radioterapia en los tres meses anteriores, que presentaran alguna condición que contraindicara la espirometría forzada, y aquellos con enfermedad respiratoria activa o en tratamiento.

Instrumentos y procedimientos para la recolección de la información

Se utilizaron tres cuestionarios. En el primero, dirigido a los trabajadores, se recolectó la información sobre las características sociales y demográficas (edad, sexo, escolaridad, ubicación de la vivienda, estrato socioeconómico, nivel educativo, estado civil), ocupacionales (antigüedad en el desempeño de actividades de minería, cargos desempeñados, oficio y tiempo de exposición en el momento de responder al cuestionario), toxicológicas (condición de fumador y consumo de alcohol) y lo relacionado con los síntomas respiratorios. El segundo cuestionario era la historia clínica con la información de la evaluación médica ocupacional, elaborada por médicos especialistas con licencia vigente de salud ocupacional. Con el tercer cuestionario se evaluó el ambiente laboral mediante preguntas dirigidas a la empresa a cargo de un higienista del equipo de investigación, quien inspeccionó los ambientes laborales para caracterizar la exposición y establecer los grupos de exposición similar.

Los exámenes practicados a los trabajadores incluyeron una radiografía de tórax tomada y leída según los criterios exigidos por la guía técnica de la Organización Internacional del Trabajo (OIT), una espirometría forzada realizada por una terapeuta respiratoria, y el análisis genético para identificar los polimorfismos de la glutatión S-transferasa y de las enzimas de reparación OGG1 y XRCC1.

La lectura de la radiografía de tórax estuvo a cargo de dos lectores B certificados por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) de los Estados Unidos.

La espirometría, la cual se considera como una herramienta práctica en el seguimiento de los trabajadores, pues permite evaluar cuantitativamente las características mecánicas de la respiración, se aplicó con base en los estándares de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *European Respiratory Society* (ERS), cuyos valores se consideran normales cuando la CVF es igual o mayor al 80 % de lo esperado según la talla, el peso, la edad y el sexo, cuando el VEF_1 es igual o mayor de 80 % de lo esperado, y cuando la relación entre una y otro es igual o mayor de 70 % (19).

Para el análisis genético se tomó una muestra de sangre periférica en dos tubos con EDTA, los cuales se almacenaron a 4 °C y se transportaron al laboratorio dentro de las 48 horas siguientes a la toma de la muestra para la extracción del ADN mediante un estuche comercial. Para determinar los polimorfismos de los genes GSTM1 y GSTT1, se empleó una reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR múltiplex). Los productos amplificados se verificaron por electroforesis en geles de agarosa al 2 %, y los genotipos del GSTM1 y el GSTT1 se determinaron mediante la detección de bandas de 215 pb y 459 pb, respectivamente. El genotipo nulo se definió como la ausencia de producto en la PCR.

Para el gen de reparación OGG1, se hizo una PCR con la enzima de restricción StaI y los productos se visualizaron en gel de agarosa al 3 %. El heterocigoto Ser/Cys (C/G) tiene tres bandas de 100, 107 y 207 pb; el homocigoto Ser/Ser (C/C), una sola banda de 207 pb, porque no se corta con la enzima, y el homocigoto Cys/Cys (G/G) tiene dos bandas de 100 y 107 pb.

Se analizaron dos polimorfismos del gen de reparación XRCC1, uno en el codón 194, localizado en el exón 6, y el segundo, en el codón 399, ubicado en el exón 10. Las muestras de ADN se amplificaron mediante PCR múltiple. Los fragmentos amplificados fueron digeridos con la enzima de restricción MspI para determinar los polimorfismos correspondientes de los dos codones.

Una vez definidos y validados los grupos de exposición similar, se midió la concentración en aire de la fracción respirable de polvo de carbón y sílice, para lo cual se seleccionó aleatoriamente a los trabajadores y se evaluaron sus ambientes personales mediante el método de análisis gravimétrico del NIOSH para personas (0600) y ambientes (7602). La concentración de carbón se midió con el método validado, el cual incluye la recolección de la muestra en filtros de PVC, utilizando un ciclón de nylon de 10 mm de orificio y el análisis gravimétrico. El límite de detección de la técnica fue de 0,03 mg. Para el polvo de sílice, se

utilizó un espectrofotómetro de absorción de rayos infrarrojos y se determinó la fracción contenida en la muestra retenida en los filtros. Se recolectaron 476 muestras y se enviaron a un laboratorio de higiene y toxicología industrial para su análisis.

El valor umbral de referencia se estableció según los parámetros establecidos por la *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), en tanto que, para el promedio ponderado en el tiempo, se tuvo en cuenta que la jornada laboral en las empresas evaluadas era de 48 horas semanales, y se ajustó empleando el modelo de Brief y Scala contenido en el libro "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology", recomendado por la ACGIH. Dado que los valores límites permisibles están establecidos para jornadas laborales de 40 horas semanales, los valores usados en el presente estudio se ajustaron así: para polvo de carbón bituminoso, a 0,7 mg/m^3, y para el de sílice cristalina, a 0,020 mg/m^3.

Para determinar el riesgo de exposición a contaminantes químicos, se calculó el índice de riesgo, definido como el cociente entre la concentración evaluada en campo y el valor límite permisible corregido. Con base en ello, se establecieron las siguientes escalas de niveles de riesgo: para el polvo de carbón bituminoso, el índice de riesgo se consideró bajo (menos de 0,5), medio (de 0,5 a menos de 1), alto (de 1 a menos de 5) o grave (de 5 o mayor), para el polvo de sílice cristalina, el valor se consideró bajo (menos de 0,5), medio (de 0,5 a menos de 1), alto (de 1 a menos de 2), grave (de 2 a menos de 5), o crítico (de 5 o mayor).

Operacionalización de las variables

Las principales variables independientes fueron la exposición al polvo de carbón y de sílice en minería subterránea (concentración en aire de la fracción respirable de polvo de carbón y de sílice), la antigüedad en el oficio de la minería subterránea (meses laborados en el oficio), los polimorfismos genéticos (los polimorfismos GSTM1 y GSTT1 de la glutatión S-transferasa y las enzimas de reparación OGG1 y XRCC1), las alteraciones espirométricas y los valores de la espirometría (según los estándares de la ATS y la ERS).

Otras variables independientes fueron: el departamento (lugar de ubicación de la empresa), el tamaño de la empresa (pequeñas: de 1 a 50 trabajadores, medianas: de 51 a 99 trabajadores, y grandes: de más de 100 trabajadores), los grupos homogéneos de exposición similar a polvo de carbón y de sílice, y el tiempo en el cargo actual (en meses).

Las variables de confusión fueron: la edad (años cumplidos), los antecedentes de tabaquismo (tiempo total en meses como fumador) y la enfermedad respiratoria (antecedentes reportados por los trabajadores durante su vida), en tanto que la variable dependiente fue la neumoconiosis (trabajadores con opacidades u otras alteraciones en la radiografía de tórax indicativas de neumoconiosis).

Prueba piloto y estrategias de control de la calidad de los datos

Se hizo una prueba piloto en tres empresas de minas subterráneas, con el fin de hacer los ajustes necesarios de los instrumentos, los tiempos y los movimientos, y estandarizar todos los procedimientos. Las empresas participantes en el estudio piloto no formaron parte de la muestra seleccionada para el estudio definitivo.

La recolección de la información estuvo a cargo de profesionales del equipo de investigación, quienes usaron los cuestionarios estructurados de manera individual con cada uno de los participantes seleccionados de la muestra. Antes de iniciar la fase de recolección de la información, se capacitó a los profesionales encargados para garantizar su uso estandarizado. Las encuestas y los exámenes de laboratorio se hicieron en un mismo día con cada trabajador.

Para garantizar la calidad de la información recolectada en los cuestionarios, al finalizar la jornada diaria un profesional del equipo de investigadores la revisaba para establecer si había inconsistencias o datos faltantes que pudieran afectar su análisis. En caso de que así fuera, se verificaba nuevamente la información con la empresa o el trabajador participante. Asimismo, esta se revisaba antes de ser incluida y analizada en la base de datos del proyecto.

Para sistematizar la información se diseñó una base de datos en el módulo de "vista de variables" y posteriormente se digitó en "vista de datos" del programa SPSS Statistics®, versión 25.0. Los datos digitados se verificaron con el control automático de este mismo programa.

Análisis estadístico

El diseño de los estimadores y pruebas estadísticas fue probabilístico, estratificado y multietápico por conglomerados, según el módulo de muestras

probabilísticas complejas del SPSS Statistics®, versión 25.0.

Se estimó la prevalencia de la neumoconiosis con su respectivo intervalo de confianza del 95 %; la precisión de los estimadores se midió con el error estándar (EE) y el error estándar relativo (EER), teniendo en cuenta el criterio de calidad de los estimadores de la *National Statistical Agency* (1985) de Canadá para el EER (calidad A: 0-15 %, B: 15,1-30 %, C: 30,1-50 %, y D: >50 %) .

Las asociaciones entre las variables cualitativas independientes y la neumoconiosis se evaluaron con la prueba de asociación de razón de verosimilitud, la razón de prevalencias (RP) y su respectivo intervalo de confianza del 95 %. Para el análisis multivariado de la neumoconiosis, se empleó un modelo de regresión de Cox con tiempo constante de riesgo y estimadores sólidos de varianza para muestreos estratificados multietápicos por conglomerados. Previamente, se evaluó la multicolinealidad de los factores con pruebas de correlación, y se establecieron el grado y el tipo de confusión (negativa, positiva o cualitativa). El modelo final se seleccionó con el método de tipo jerárquico (20). El nivel de significación utilizado en las pruebas estadísticas, fue de 5 % ($p<0,05$).

Consideraciones éticas

El estudio obtuvo la aprobación de los comités técnico y de ética del Instituto Nacional de Salud y de la Universidad del Rosario, y se ajustó a las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, según la cual se consideró como de riesgo mínimo para los participantes.

Antes de iniciar la recolección de la información, los investigadores informaron a todos los participantes sobre el tipo de estudio, su importancia, los beneficios, los riesgos y el tipo de muestras que se tomarían, y posteriormente, se procedió a la firma del consentimiento informado.

Resultados

En la muestra probabilística se incluyeron 476 trabajadores de tres departamentos (232 de Boyacá, 215 de Cundinamarca y 29 de Norte de Santander) de 31 empresas de minería subterránea (18 en Boyacá, 11 en Cundinamarca y 2 en Norte de Santander). La distribución de los trabajadores según el tamaño de las empresas, fue la siguiente: en empresas pequeñas, 53,6% (n=255); en medianas, 28,4 % (n=135), y en grandes, 18,1 % (n=86).

Características demográficas y ocupacionales

La edad de los trabajadores variaba entre los 20 y los 76 años, con un promedio de 43,0±10,0 años; la mayoría eran hombres (solo se encontró una mujer laborando en una de las minas). Las edades de los trabajadores fluctuaban entre los 35 y los 49,9 años, su estrato socioeconómico correspondía al 2, su nivel educativo era la primaria y residían en zonas rurales (cuadro 1).

El promedio de antigüedad en el trabajo en las minas fue de 19,3±9,1 años (mediana de 16 años), y 30,5 % de los trabajadores tenía 25 años o más de antigüedad. El tiempo en el cargo del trabajador en el momento del estudio variaba entre un mes y 34 años, con un promedio de 5,4±6,1 años y una mediana de tres años.

Los cargos se clasificaron con base en los cinco grupos de exposición similar: frente de explotación y avance de túnel, transporte, mantenimiento, servicios, y punto de carga interno en la mina. De estos, el más frecuente (más del 80,0 %) fue el de explotación y avance de túnel; en este grupo, el cargo de mayor frecuencia (74,6 %) fue el de picador; en el área de transporte, el más frecuente (90,0 %) fue el de 'malacatero' y, en la de punto de carga interna en la mina, el más frecuente (57,9 %) fue el de reforzador.

En cuanto a los antecedentes toxicológicos, el 43,5 % de los trabajadores (n=207) reportó haber fumado alguna vez en la vida y el 16,0 % (n=76) seguía haciéndolo en el momento del estudio, con un tiempo promedio como fumadores de 13±10,6 años (rango de 1 a 48); 5,5 % (n=26) de estos fumaba en el sitio de trabajo un promedio de 3,8±4,7 cigarrillos por día (rango de 1 a 30).

Exposición al polvo de carbón y de sílice

Según los niveles de exposición al polvo de carbón, los de riesgo alto (57,6 %) y grave (30,7 %) fueron los más frecuentes seguidos por el nivel medio (5,0 %) y el bajo (5,4 %). Los niveles más frecuentes de exposición al polvo de sílice fueron el grave (44,6 %) y el crítico (35,2 %), seguidos del alto (13,6 %) y el medio (6,5 %).

Evaluación de la espirometría

Los resultados de la espirometría en los trabajadores se clasificaron así: en el patrón normal estaba el 90,1 % de ellos; en el patrón obstructivo, el 3,1 %;

Cuadro 1. Características demográficas de los trabajadores de minas subterráneas en los tres departamentos (Boyacá, Cundinamarca, Norte de Santander)

Caracteristicas		n	%
Grupos etarios (años)	20-34,9	112	23,6
	35-49,9	229	48,2
	≥50	134	28,2
	Total	475	100,0
Sexo	Masculino	475	99,8
	Femenino	1	0,2
Estrato socioeconómico	1	82	17,4
	2	252	53,4
	3	120	25,4
	4	15	3,2
	5	3	0,6
Nivel educativo	Ninguno	9	1,9
	Primaria	347	72,9
	Secundaria	112	23,5
	Técnica	6	1,3
	Universitaria	2	0,4
Ubicación de la vivienda	Rural	279	58,6
		197	41,4

en el restrictivo, el 1,2 %, y en el mixto, el 0,6 %. El promedio más el error estándar de la relación entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF) fue de 81,64±1,25 % (rango de 58,0 a 124,0 %), y el del flujo espiratorio forzado de 25 a 75% (FEF 25-75) fue de 87,9±2,14 % (rango de 33,0 a 199,0 %).

Polimorfismos genéticos

En el 66,9 % los trabajadores, se encontró un genotipo normal de GSTM1 y el 33,1% tuvo un genotipo nulo; en cuanto a la enzima GSTT1, el genotipo fue normal en el 83,2 % y nulo en el 16,8 %.

Prevalencia de neumoconiosis

La prevalencia estimada de neumoconiosis según los criterios de la OIT para trabajadores de minas subterráneas, fue de 33,8 % ($IC_{95\%}$ 27,0-41,3 %).

Factores asociados con la neumoconiosis

Hubo diferencias significativas entre los departamentos en cuanto a la presencia de neumoconiosis, siendo mayor en Cundinamarca, seguida por Boyacá y, con menor prevalencia, por Norte de Santander; en las categorías de riesgo de exposición al polvo de carbón y de sílice, no se encontró una asociación significativa, como tampoco la hubo con el cargo ocupado por el trabajador. En valores numéricos, el promedio de la escala de polvo de carbón fue significativamente mayor en los trabajadores con neumoconiosis que en quienes no la presentaban (5,44 *Vs.* 4,40; p=0,038); en cuanto a la de sílice, no hubo diferencias (p=0,158).

Se registró una tendencia lineal significativa en la asociación entre la neumoconiosis, el aumento del tiempo de antigüedad laboral y el cargo ocupado en el momento del estudio, así como el aumento de la edad del trabajador. También se registró una asociación significativa con el tamaño de la empresa, siendo mayor la prevalencia de la neumoconiosis en las empresas grandes y medianas.

Los resultados de las alteraciones de la espirometría no se asociaron significativamente con la neumoconiosis. Se encontraron diferencias entre los trabajadores con neumoconiosis y sin ella en los valores de la relación entre el VEF_1 y la CVF en la espirometría (79,85 Vs. 82,53; p=0,044) y el FEF 25-75 (84,04 *Vs.* 89,81; p=0,30). Los antecedentes de tabaquismo (p=0,353) y de enfermedad respiratoria (p=0,404) no se asociaron con la neumoconiosis (cuadro 2).

Análisis multivariado

El modelo de regresión multivariada de Cox, con tiempo de riesgo constante para la neumoconiosis, se elaboró teniendo en cuenta las variables con un p<0,20 en el análisis bivariado, en tanto que en el modelo final se encontró asociado significativamente con el trabajo en empresas medianas comparado con empresas pequeñas (RP=2,00; $IC_{95\%}$ 0,995-2,690; p=0,052), con el nivel de exposición grave al polvo de carbón en comparación con el nivel bajo (RP=2,055; $IC_{95\%}$ 1,043-4,048; p=0,038) y con una antigüedad en la minería subterránea de 25 años o más comparada con menos de 25 años (para 25,0-29,9 años: RP=2,199; $IC_{95\%}$ 1,449-3,338; p=0,001; y para 30 años o más: RP=2,072; $IC_{95\%}$ 1,321-3,250; p=0.003).

Discusión

De los 476 trabajadores valorados en los tres departamentos, se detectaron 165 casos con características radiológicas correspondientes a neumoconiosis según los criterios de la OIT, es

Cuadro 2. Estimación de la prevalencia de neumoconiosis y errores de muestreo según los factores asociados

Variable	Prevalencia %	Error estándar	Error estándar relativo	$IC_{95\%}$			Significación
				Límite inferior	Límite superior	Efecto del diseño	
Departamento							0,044
Boyacá	29,9	5,4	18,1	20,0	42,0	3,86	
Cundinamarca	42,3	3,9	9,3	34,5	50,5	1,15	
Norte Santander	17,2	6,4	37,2	7,7	34,3	0,84	
Nivel de exposición a carbón							0,427
Bajo	20,3	7,2	35,6	9,3	39,0	0,88	
Medio	38,9	16,6	42,6	13,3	72,7	2,50	
Alto	32,3	5,4	22,4	44,2	16,7	3,27	
Nivel de exposición a sílice							0,168
Medio	39,7	12,3	30,9	18,7	65,3	1,76	
Alto	21,5	5,2	24,4	12,7	34,1	0,95	
Grave	31,1	6,2	20,1	19,9	45,1	3,46	
Crítico	41,0	4,1	9,9	33,1	49,5	1,02	
Antigüedad laboral (años)							< 0,001
<15	17,9	3,8	21,3	11,3	27,0	2,11	
15-19,9	33,2	8,2	24,6	18,9	51,5	2,04	
20-24,9	43,7	6,6	15,1	30,9	57,3	1,15	
25-29,9	53,3	7,3	13,7	38,5	67,5	1,21	
≥30	54,3	5,1	9,3	43,9	64,3	0,85	
Grupos etarios							< 0,001
20-34,9	11,1	3,2	29,2	6,0	19,7	1,29	
35-49,9	33,0	4,1	12,5	25,2	41,9	1,81	
≥50	55,8	4,5	8,1	46,4	64,8	1,08	
Tiempo en el cargo actual (meses)							0,014
<2	26,4	4,9	18,7	17,6	37,7	2,08	
2-5	31,7	4,0	12,7	24,1	40,5	1,29	
>5	44,2	4,7	10,7	34,9	54,0	1,17	
Cargo GES							0,241
Explotación y avance en túnel	35,1	3,8	10,8	27,8	43,2	2,56	
Transporte	18,4	7,3	40,0	7,6	38,0	1,13	
Punto de carga	39,0	9,6	24,7	21,8	59,4	0,663	
Mantenimiento	26,6	10,2	38,4	11,0	51,5	1,58	
Servicios	46,8	13,2	28,1	23,0	72,2	0,38	
Tamaño de la empresa							0,002
Grande	40,2	2,1	15,8	36,0	44,5	0,16	
Mediana	49,0	3,0	6,0	42,9	55,0	0,43	
Pequeña	25,1	5,2	20,8	16,0	37,2	4,04	
Espirometría							0,202
Alteraciones	43,6	8,4	19,3	27,7	60,9	1,39	
Normal	32,9	3,4	10,5	26,2	40,3	2,33	
GSTT1							0,316
Positivo	32,8	3,5	10,7	26,1	40,4	2,26	
Negativo	39,1	6,7	17,1	26,5	53,3	1,54	
GSTM1							0,339
Positivo	32,5	3,8	11,7	25,2	40,7	2,14	
Negativo	36,7	4,5	12,4	27,9	46,4	1,43	
OGG1							0,246
Ser/Ser	31,3	3,9	12,6	23,9	39,9	2,05	
Ser/Cys	37,4	4,3	11,6	29,0	46,6	1,53	
Cys/Cys	39,3	10,4	26,4	21,0	61,2	0,43	
OGG1							0,145
Positivo	31,4	3,9	12,5	24,0	40,0	2,03	
Negativo	37,3	4,1	10,9	29,4	46,0	1,43	

Error estándar relativo >50 % GES: grupos de exposición similar

decir, una prevalencia de 33,8 %, más alta que la registrada en estudios previos en Colombia (5 %), en Estados Unidos (4 %) y en China (6 %) (13,14,16,17).

La prevalencia de la neumoconiosis fue mayor en los trabajadores con edades por encima de los 50 años, lo que coincide con otros estudios (16). Sin embargo, la edad promedio (42,9 años) fue inferior a la reportada en Estados Unidos (52,6 años) y la República Checa (49,7 años) (21,22). Además, en el presente estudio sobresale el hecho de que el extremo inferior de edad fue de 20 años, dato que podría explicarse por el inicio de labores directas o indirectas en los socavones a muy temprana edad.

En cuanto al nivel de educación, la prevalencia de neumoconiosis fue mayor en trabajadores con un nivel educativo bajo; debe recordarse que la mayoría de los trabajadores tenía un nivel educativo de primaria, inferior al promedio nacional para mayores de 15 años, que es de 9,41 años de educación (23). La prevalencia se asoció, asimismo, con más de 25 años de experiencia, lo que coincide con los datos de Estados Unidos entre el 2005 y el 2009 (24).

En la revisión sistemática de Mo, *et al*., se evidenció que los años de exposición al polvo de carbón era uno de los factores de los cuales dependía la prevalencia de la neumoconiosis. Aunque el diagnóstico de la enfermedad se basa fundamentalmente en los antecedentes de exposición, los cuales incluyen los años laborados, las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos interpretados según los criterios de la OIT, es importante anotar que, en algunos casos, los hallazgos radiológicos no son coherentes con los síntomas o con la historia de exposición. En estos casos, se requieren otras técnicas diagnósticas, como la histopatología o las imágenes. La primera, aunque sea confirmatoria, no es la más recomendada por su carácter invasivo, por lo que se prefieren las segundas, especialmente la tomografía computadorizada (4).

En cuanto al cargo ocupado por el trabajador, la prevalencia de neumoconiosis fue del 35,1 % en aquellos cargos relacionados con la explotación y el avance de la mina (picadores, 'tecleros' y fronteros), los cuales son de mayor riesgo por la acción directa de picar y remover la tierra del tajo de carbón. Sin embargo, a diferencia de otro estudio previo, en este no se encontró una diferencia significativa (25). Además, tampoco se encontró una asociación entre la neumoconiosis y el tabaquismo, contrario a lo descrito en otro estudio (26).

La mayoría de los mineros trabajaba en minas pequeñas (menos de 50 trabajadores), mecanizadas o mixtas, y en ambientes con niveles de riesgo entre graves y críticos por la exposición al polvo de sílice y de carbón. Se encontró una asociación entre el nivel grave de exposición al polvo de carbón y la presencia de neumoconiosis, como se ha podido demostrar en otros estudios (27).

En Estados Unidos, se han registrado tasas de enfermedad mayores entre los mineros de minas pequeñas (menos de 155 mineros) (28), información que no es comparable con la de este estudio debido a las diferencias en la clasificación según el tamaño de las empresas.

Los valores de VEF_1/CVF y el FEF 25-75 fueron significativamente menores en los trabajadores con neumoconiosis, a diferencia de lo registrado en otros estudios, en los cuales la disminución de la CVF y el VEF_1 ha sido mayor (13,29). Las alteraciones obstructivas detectadas en la espirometría fueron frecuentes, lo cual hace pensar que la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también podrían estar presentes en esta población. Por otro lado, no se encontró el polimorfismo genético de la GST como un factor de riesgo para la neumoconiosis. A diferencia de los otros estudios llevados a cabo en el país, en este se determinaron la prevalencia de la neumoconiosis y los factores asociados empleando una muestra probabilística (16,17). Según los datos del censo nacional minero por departamentos, realizado por el Ministerio de Minas y Energía en el 2012, en Boyacá el 69,0 % de las unidades de producción minera de carbón poseían título minero, en Cundinamarca, el 50,8 %, y en Norte de Santander, el 64,0 %. Las empresas incluidas en el estudio tenían título minero y estaban afiliadas a una administradora de riesgos laborales. Es posible que en las que no estaban afiliadas, la prevalencia de neumoconiosis fuera mayor, ya que en ellas las condiciones de seguridad y salud en el trabajo serían más desfavorables. En este estudio se evaluaron las medidas de higiene y seguridad industrial en cada una de las empresas incluidas y, aunque dicha información no se presenta en este artículo, es importante mencionar que los resultados solo pueden ser extrapolables a empresas afiliadas a administradoras de riesgos laborales (30).

Este estudio fue de corte transversal, por lo que la exposición de los trabajadores al polvo

de carbón y de sílice se midió en el momento en que se llevó a cabo el trabajo de campo y no representa la exposición acumulada, para lo cual se requeriría de estudios de cohorte que permitieran observar la exposición en el tiempo. La recolección de la información, al igual que todos los exámenes, se hizo en un mismo día para cada trabajador. La lectura de las placas radiográficas solo se llevó a cabo días después, por lo que los médicos que hicieron las evaluaciones no conocían el diagnóstico de las lecturas en el momento del examen, con lo cual la calidad de la información recolectada y de los resultados no se vio afectada.

En cuanto al control de los sesgos de confusión, los análisis de la estimación de la asociación entre la exposición ocupacional al polvo de carbón y los factores de riesgo, se ajustó según las variables de la edad, la antigüedad laboral y el hábito del tabaquismo. Por otro lado, con el objeto de minimizar los sesgos de memoria durante el suministro de la información requerida, no se utilizaron preguntas abiertas sobre los antecedentes personales incluidos en la historia médica.

Un posible sesgo de selección podría haberse registrado si se considera que la neumoconiosis es una enfermedad de desarrollo crónico, por lo que sus manifestaciones clínicas y los cambios radiológicos aparecen, por lo general, a partir de los 10 años de exposición. Sin embargo, en este estudio se seleccionaron trabajadores que tenían ese tiempo mínimo de exposición, en tanto que en otros estudios se ha evaluado a toda la población de mineros (4).

Por otra parte, en próximos estudios deberán incluirse personas más jóvenes, con el fin de detectar entre ellas signos precoces de la enfermedad o de compromiso pulmonar.

En Estados Unidos, China y otros países productores de carbón crece el interés por controlar el desarrollo de la neumoconiosis en los trabajadores expuestos (14,31), pero la alta prevalencia sugiere que las medidas propuestas hasta el momento no han sido suficientes. Además, en los últimos años se ha podido establecer que un factor determinante en el aumento de la prevalencia es la generación de grandes volúmenes de carbón debido al empleo de tecnología de punta (32).

Deben implementarse medidas sistemáticas de prevención poblacional y ambiental, pues, a pesar de que los elementos de protección respiratoria y los controles de ingeniería para el control del polvo están estandarizados, los equipos y los procesos implementados pueden variar de una mina a otra (31). Por otro lado, se necesita evaluar, vigilar y hacer el seguimiento de los trabajadores, ya que, dada la prevalencia encontrada, podría haber cerca de 1.400 mineros con sospecha de neumoconiosis todavía no detectados en estos departamentos, lo cual exige una búsqueda activa inmediata.

Recomendaciones

Este tipo de estudios debe repetirse ampliando el número de trabajadores evaluados, de manera que se conviertan en modelos operativos sistemáticos a nivel nacional. Los servicios médicos locales de las zonas mineras deberán aducir argumentos técnicos válidos para una vigilancia activa de gran calidad y confianza. En este sentido, los ministerios de Salud y de Trabajo cuentan con un estudio que justifica el incremento de las acciones orientadas a la detección temprana de los casos y a un mayor compromiso de disminuir la silicosis.

Los empleadores deben revisar sus responsabilidades frente al control más efectivo del riesgo, pues no pueden mantenerse valores de prevalencia en los niveles detectados. Los métodos de control empleados deberán revisarse, ya que, aparentemente, no son eficaces. Es esencial adelantar una vigilancia más activa y permanente, con énfasis en el control del riesgo, así como la observación permanente de la salud de los trabajadores mediante mejores tecnologías.

Los trabajadores, por su parte, deben incrementar sus acciones de autocuidado para evitar la pérdida de años de vida, y apoyar las actividades de los empleadores para disminuir significativamente el riesgo. Por otra parte, en estudios futuros se debe ampliar la valoración de las alteraciones genéticas para, así, reconocer precozmente las alteraciones de la salud asociadas con este tipo de exposiciones.

Hay un subregistro importante de casos, lo cual hace necesario organizar un “programa obligatorio” de vigilancia epidemiológica a nivel nacional en el campo de la minería en general, y la del carbón, en particular, dada la creciente importancia de esta actividad en la economía nacional y el aumento del número de trabajadores expuestos a material en partículas. Debe señalarse que las recomendaciones en torno al establecimiento de un programa adecuado de vigilancia

epidemiológica en el ámbito de la salud ambiental y de los trabajadores de la minería subterránea del carbón, las cuales están contenidas en las guías elaboradas por el Ministerio de la Protección Social en el 2006, aún no se han implementado.

Agradecimientos

A los trabajadores y empresas participantes en el estudio, a la Universidad del Rosario, a la Universidad de los Andes, a Positiva Compañía de Seguros ARL, al Instituto Nacional de Salud y a la Gobernación de Boyacá.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

El estudio fue financiado con recursos de la Universidad del Rosario, la Universidad de los Andes, Positiva Compañía de Seguros ARL, el Instituto Nacional de Salud y la Gobernación de Boyacá, y cofinanciado por Colciencias mediante el contrato 379-2011.

Referencias

1. **Fishwick D, Barber C.** Pneumoconiosis. Medicine. 2012;40: 310-3. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.03.011
2. **Unidad de Planeación Minero Energético.** Zonas carboníferas de Colombia. Ministerio de Minas y Energía. Bogotá. Fecha de consulta: 6 de abril de 2017 . Disponible en: http://www.upme.gov.co/guia_ambiental/carbon/areas/zonas/indice.htm
3. **Bernales B, Alcalino J, Solís, R.** Situación de la exposición laboral a sílice en Chile. Ciencia y Trabajo. 2008;20:11-7.
4. **Ministerio de la Protección Social.** Guía de atención integral de salud ocupacional basada en la evidencia para neumoconiosis (silicosis, neumoconiosis del minero de carbón y asbestosis). Bogotá, D.C.: Imprenta Nacional de Colombia; 2007. p. 75-93
5. **Zhai R, Liu G, Ge X, Yang C, Huang C, Wu C, *et al*.** Genetic polymorphisms of MnSOD, GSTM1, GSTT1, and OGG1 in coal workers' pneumoconiosis. J Occup Environ Med. 2002;44:372-7.
6. **Organización Mundial de la Salud.** Informe sobre la salud en el mundo 2007: un porvenir más seguro. Protección de la salud pública mundial en el siglo 21. Ginebra: OMS; 2007. p. 7
7. **Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS.** Pneumoconiosis: Comparison of imaging and pathologic findings. Radiographics. 2006;26:59-77. https://doi.org/10.1148/rg.261055070
8. **Yucesoy B, Luster MI.** Genetic susceptibility in neumoconiosis. Toxicol Lett. 2007;168:249-54. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.10.021
9. **Costa C, Pasquale RD, Silvari V, Barbaro M, Catania S.** In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. Toxicol In vitro. 2006;20:324-31. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.08.007
10. **Heuser V.** Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear workers. Biomarkers of exposure, effect and suscep tibility. Toxicology. 2007;10:1-13. https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.011
11. **Borm PJ, Schins RP.** Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. Eur Respir J Suppl. 2001;32:127-33s.
12. **Li Z, Guan W, Li MX, Zhong ZY, Qian CY, Yang XQ, *et al.*** Genetic polymorphism of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) and their correlation with risk of lung cancer in a Chinese population. Arch Med Res.2011;42:226-34. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.04.005
13. **Wang ML, Beeckman-Wagner LA, Wolfe AL, Syamlal G, Petsonk EL.** Lung-function impairment among US underground coal miners, 2005 to 2009: Geographic patterns and association with coal workers' pneumoconiosis. J Occup Environ Med. 2013;55:846-50. https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31828dc985
14. **Mo J, Wang L, Au W, Su M.** Prevalence of coal worker´s pneumoconiosis in China: A systematic analysis of 2001-2011. Int J Hyg Environ Health. 2014;217:46-51. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.03.006
15. **Laney AS, Petsonk EL, Hale JM, Wolfe AL, Attfield MD.** Potential determinants of coal workers' pneumoconiosis, advanced pneumoconiosis, and progressive massive fibrosis among underground coal miners in the United States, 2005-2009. Am J Public Health. 2012;102(Supl.2):279-83. https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300427
16. **Rendón ID, Mazuera ME, Grisales H.** Neumoconiosis en la minería subterránea, Amagá, 1995. Revista Facultad Nacional de Salud Pública.1997;14:46-67.
17. **Orduz C.** Neumoconiosis en Colombia, situación en Antioquia. Presentación de 189 casos. Revista Colombiana de Neumología. 2000;13:224-5.
18. **Ministerio de la Protección Social.** Informe de enfermedad profesional en Colombia. 2007. Fecha de consulta: 7 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.istas.net/upload/Enf%20profesional%20Colombia.pdf
19. **García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, *et al.*** Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49:388-401. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.04.001
20. **Barros A, Hirakata V.** Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: An empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol. 2003;3:21. https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-21
21. **Wade WA, Petsonk EL, Young B, Mogri I.** Severe occupational pneumoconiosis among West Virginian coal miners: One hundred thirty-eight cases of progressive massive fibrosis compensated between 2000 and 2009. Chest. 2011;139:1458-62. https://doi.org/10.1378/chest.10-1326
22. **Ministerio de Salud.** Indicadores básicos 2012 – Situación de salud en Colombia. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2012. p. 61.

23. **Laney AS, Attfield MD.** Coal workers' pneumoconiosis and progressive massive fibrosis are increasingly more prevalent among workers in small underground coal mines in the United States. Occup Environ Med. 2010;67:428-31. https://doi.org/10.1136/oem.2009.050757

24. **McConnochie K, Green FH, Vallyathan V, Wagner JC, Seal RM, Lyons JP.** Interstitial fibrosis in coal workers: Experience in Wales and West Virginia. Ann Occup Hyg. 1988;32:553-60. https://doi.org/10.1093/annhyg/32.inhaled_particles_VI.553

25. **Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, *et al.*** American Thoracic Society statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:787-97. https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787

26. **Suarthana E, Laney AS, Storey E, Hale JM, Attfield MD.** Coal workers' pneumoconiosis in the United States: Regional differences 40 years after implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act. Occup Environ Med. 2011;68:908-13. https://doi.org/10.1136/oem.2010.063594

27. **Centers for Disease Control and Prevention.** Coal workers' health surveillance program - data query system. NIOSH: Fecha de consulta: 29 de octubre de 2012. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/cwhsp/ecwhsp.html

28. **Liu GT, Li XJ, Wei YH, Wei WL, Wang XH, Yuan H, *et al.*** Epidemiological analysis of pneumoconiosis in the Xinjiang Uygur Autonomous Region and cases reported by the Urumqi Railway Bureau. Genet Mol Res. 2015;14:1612-23. https://doi.org/10.4238/2015.March.6.8

29. **Xia Y, Liu J, Shi T, Xiang H, Bi Y.** Prevalence of pneumoconiosis in Hubei, China from 2008 to 2013. Int J Environ Res Public Health. 2014;11:8612-21. https://doi.org/10.3390/ijerph110908612

30. **Ministerio de Minas y Energía.** Censo Departamental Minero, Colombia, julio de 2012. Fecha de consulta: 7 de gebrero de 2017 Disponible en: www.minminas.gov.co/documents/10180/698204/CensoMinero.pdf/093cec57-05e8-416b-8e0c-5e4f7c1d6820

31. **Zhang M, Wang D, Zheng YD, DU XY, Chen SY.** Analyses on the characteristics and the trends of pneumoconiosis notified between 1997 and 2009, in China. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing ZaZhi. 2013;31:321-34.

32. **Perret JL, Plush B, Lachapelle P, Hinks TS, Walter C, Clarke P, *et al.*** Coal mine dust lung disease in the modern era. Respirology. 2017;22:662-70. https://doi.org/10.1111/resp.13034

Biomédica 2018;38:479-485
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3754

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de un enfoque estandarizado para el manejo de lactantes hospitalizados por eventos aparentemente letales

Daniel Zenteno[1,2], Rubén Peña[1], Claudia Fuentes[1,2], Jaime Tapia[1,2], Daniela Verbal[1], Iván Rodríguez-Núñez[2,3]

[1] Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
[2] Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile
[3] Laboratorio de Biología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

Introducción. Los eventos aparentemente letales (*Apparent Life-Threatening Event*, ALTE) son causa frecuente de hospitalización en lactantes. Hay poca información sobre el enfoque estandarizado para establecer su etiología, a pesar de que un diagnóstico causal correcto puede afectar la evolución clínica, la duración de la hospitalización y los recursos sanitarios.
Objetivo. Comparar los efectos del enfoque diagnóstico estandarizado en lactantes hospitalizados por este tipo de eventos.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio retrospectivo de cohorte con base en los datos recolectados de las historias clínicas de lactantes hospitalizados por esta causa en el servicio de pediatría entre el 2002 y el 2009. Se analizaron dos cohortes de pacientes agrupados según su manejo: la cohorte 1, con guías clínicas, y la cohorte 2, con guías clínicas, protocolo de estudio y seguimiento ambulatorio. Se compararon los grupos en cuanto a la etiología, el tiempo de hospitalización y la tasa de nuevas hospitalizaciones.
Resultados. De los 255 lactantes hospitalizados por eventos aparentemente letales, el 57,6 % integró la cohorte 1 y, el 42,3 %, la cohorte 2. No se observaron diferencias en cuanto a la edad y el sexo. En la cohorte 2 se observó un mayor porcentaje de causas atribuidas (63,9 *Vs.* 87,0; p<0,0001), y un menor tiempo de hospitalización (8,0 *Vs.* 5,0 días; p=0,0001). No hubo diferencias en cuanto a nuevas hospitalizaciones (10,5 *Vs.* 8,3 días; p=0,7435).
Conclusiones. El enfoque del manejo de lactantes afectados por eventos aparente letales basado en protocolos, se asoció con un mayor porcentaje de reconocimiento de las causas atribuidas y con un menor período de hospitalización. A partir de estos resultados es posible sugerir la implementación de este tipo de estandarización para el manejo de dichos pacientes.

Palabras clave: lactante; evento de aparente amenaza a la vida infantil; hospitalización; protocolos clínicos; apnea.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3754

Effect of a standardized approach on infants hospitalized for apparent life threatening events

Introduction: An apparent life-threatening event (ALTE) is a frequent cause of hospitalization in infants. However, there is little evidence about the existence of a standardized approach to discover the main etiology, although a correct causal diagnosis can affect clinical evolution, hospital stay, and health resources.
Objective: To determine the effects of a standardized diagnostic approach in infants admitted with ALTE.
Materials and methods: We conducted a retrospective cohort study with the data collected from clinical records of infants hospitalized for ALTE in the pediatric unit between 2002 and 2009. Two cohorts of patients were analyzed according to the procedures defined for these cases: Cohort 1 with clinical guidelines and cohort 2 with clinical guidelines, study protocol, and outpatient follow-up. Etiological

Contribución de los autores:
Daniel Zenteno: participación en todas las etapas de la investigación
Rubén Peña, Claudia Fuentes y Jaime Tapia: concepción y diseño de la investigación; recolección, análisis e interpretación de los datos
Daniela Verbal, Iván Rodríguez y Jaime Tapia: responsabilidad frente a todos los aspectos de la investigación
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

causes, hospitalization periods and readmission rates were compared between both cohorts.
Results: Of the 255 infants hospitalized for ALTE, 57.6% corresponded to cohort 1 and 42.3% to cohort 2. No differences were observed in age and gender between groups. The highest percentage of attributed causes (63.9 vs 87.0%; p<0.0001) and a shorter period of hospitalization (8.0 vs 5.0 days; p=0, 0001) were observed in cohort 2. No differences in hospital readmission were observed (10.5 vs 8.3 days; p=0.7435).
Conclusions: The protocol-based approach for infants with EAL was associated with a higher percentage of recognition of attributed causes and a shorter hospitalization period. Therefore, our results allow recommending this type of standardization for the management of these patients.

Key words: Infant; infantile apparent life-threatening event; hospitalization; clinical protocols; apnea.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3754

Los eventos aparentemente letales (*Apparent Life-Threatening Event,* ALTE) se definen como situaciones que atemorizan al observador y se caracterizan por apnea, cambios del color de la piel (cianosis, palidez o rubicundez) y alteraciones en el tono muscular (hipotonía o hipertonía) (1), cuadro clínico que se presenta en lactantes menores de un año acompañado de un súbito e inesperado deterioro clínico que genera la sensación de una muerte inminente (2).

Las causas de estos eventos pueden dividirse en dos grandes grupos: las idiopáticas, que no permiten determinar la etiología, y las secundarias, que obedecen a una causa demostrada (3). El concepto de episodio aparentemente letal no constituye un diagnóstico en sí mismo, sino un conjunto de síntomas específicos que son el resultado de múltiples causas (4). Por este motivo, su reconocimiento representa un gran desafío para el médico, siendo imprescindibles la anamnesis, el examen físico minucioso y los exámenes básicos para establecer la mayoría de las causas que los desencadenan (2,4).

Esta complejidad dificulta mucho la clasificación y el tratamiento de tales eventos (3,4). En este sentido, el empleo de las guías clínicas y los protocolos estandarizados, así como el seguimiento ambulatorio, podrían ser de utilidad para el manejo y el pronóstico de estos pacientes, aunque son pocos los estudios en este sentido (5,6). En este contexto, el objetivo central del presente estudio fue comparar los efectos de la estandarización diagnóstica en el manejo de lactantes afectados por eventos aparentemente letales.

Correspondencia:
Daniel Zenteno, Avenida Alemana 98. Pedro de Valdivia. Concepción, Chile
Teléfono: (56 9) 9818 0678
danielzenteno@gmail.com

Materiales y métodos

Se hizo un estudio retrospectivo de cohorte en lactantes hospitalizados por este tipo de eventos en el Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, Chile, entre el 1° de mayo de 2002 y el 31 de diciembre de 2009. Se evaluaron dos cohortes en ese período: la primera, entre el 2002 y el 2005, y la segunda, entre el 2006 y el 2009.

En la primera cohorte, los eventos se manejaron según la guía del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente, en la cual se establecen definiciones, criterios de hospitalización, categorías de riesgo, sugerencias sobre el manejo inicial, estudios complementarios, recomendaciones para el manejo posterior y criterios para dar de alta a los pacientes.

En la segunda cohorte se empleó esta misma guía y, además, un protocolo estandarizado mediante el cual se recaba la información sobre los antecedentes previos al episodio y su descripción detallada, la anamnesis, los factores desencadenantes, los resultados del examen físico completo y del segmentario y de los exámenes generales, y la evaluación de los especialistas requerida según la evolución (6). Este protocolo debe cumplirse en forma secuencial, con estudios en el momento de ingresar al hospital, durante el primer día de hospitalización y, posteriormente, con exámenes específicos en aquellos casos en los que no es posible establecer la causa del episodio. Además, en este grupo de pacientes se hizo un seguimiento ambulatorio de un año en el policlínico de especialidades del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente. En la figura 1 se presenta el algoritmo aplicado en el estudio de los participantes. Como variables de interés, se consideraron las causas atribuidas y la duración de la hospitalización, así como la cantidad de reingresos que se presentaron.

El estudio fue aprobado por el Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente y cada padre o cuidador legal de los niños firmó un consentimiento informado para autorizar el empleo de los datos clínicos con fines científicos.

Análisis estadístico

El análisis exploratorio y la evaluación de la normalidad de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se hizo con el programa estadístico MedCalc®, versión 18.2.1 (MedCalc® Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018), lo cual permitió confirmar la distribución normal de las variables cuantitativas. Posteriormente, se recurrió a las herramientas de estadística descriptiva para el cálculo de las medianas y los rangos intercuartílicos (entre el percentil 25 y el 75) para las variables cuantitativas, y los porcentajes para las variables cualitativas. Mediante la prueba U de Mann-Whitney se compararon las medianas de las variables cuantitativas entre las cohortes y, mediante la prueba de ji al cuadrado, se comparó la distribución de proporciones de las variables cualitativas en las cohortes estudiadas.

La probabilidad de hospitalización en ambas cohortes se determinó mediante el método de Kaplan-Meier y mediante la prueba de Mantel-Cox se comparó la probabilidad de hospitalización de los grupos. Además, se calculó el cociente de riesgo de la probabilidad de hospitalización en ambas cohortes, resultados que se expresaron en valores absolutos y un intervalo de confianza de 95 %. En todos los análisis se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

Resultados

En el período de estudio, se hospitalizaron 255 pacientes por eventos aparentemente letales, de los cuales 147 (57,6 %) formaron parte de la primera cohorte y 108 (42,3 %), de la segunda. En ambas cohortes las manifestaciones clínicas más frecuentemente relatadas por los padres fueron: apnea (93,3 %), cianosis (73,7 %) e hipotonía apreciable (40,7 %). Del total de pacientes (255), 84,3 % requirió algún tipo de maniobra de reanimación, siendo la estimulación vigorosa la técnica más frecuentemente empleada.

No hubo diferencias significativas en la edad ni en el sexo entre las cohortes de lactantes (cuadro 1).

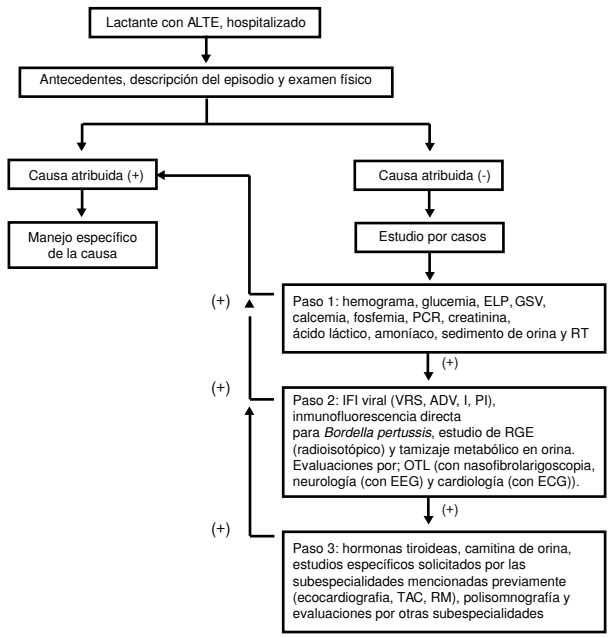

Figura 1. Algoritmo del estudio por etapas de pacientes hospitalizados debido a eventos aparentemente letales. ALTE: *Apparent Life-Threatening Event*; ELP: electrolitos plasmáticos; GSV: gases en sangre venosa; PCR: proteína C reactiva; RT: radiografía de tórax; IFI: inmunofluorescencia indirecta; RSV: virus respiratorio sincicial; ADV: adenovirus; I: influenza; PI: parainfluenza; IFD: inmunofluorescencia directa; RGE: reflujo gastroesofágico; OTL: otorrinolaringología; EEG: electroencefalograma; ECG: electrocardiograma; TAC: tomografía axial computadorizada; RM: resonancia magnética

En cuanto a la duración de la hospitalización, se constató que fue menor la de los lactantes de la segunda cohorte que la de los lactantes de la primera (5 *Vs.* 8 días; p=0,0001) (figura 2).

En la figura 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de los días de hospitalización para las dos cohortes. Hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la probabilidad de hospitalización (prueba de Mantel-Cox: 0,0008). El cociente de riesgo estimado para la primera cohorte fue de 1,48 (rango de 1,15 a 1,89) y, para la segunda, de 0,67 (rango de 0,53 a 0,87).

En cuanto a la distribución según la etiología de los eventos aparentemente letales (cuadro 2), se observó que en la primera cohorte la causa se reconoció en el 63,9 % de los casos, en tanto que, en la segunda cohorte, esta se reconoció en el 87,0 % de los casos (p<0,0001). La causa respiratoria fue el factor etiológico predominante en la segunda cohorte (p=0,0362). No se observaron diferencias significativas entre las cohortes con respecto a otras causas de los episodios.

Cuadro 1. Características generales de la muestra de estudio

Variable	Primera cohorte 2002-2005	Primera cohorte 2006-2009	p
Sexo (H/M)	85/62	63/45	0,98
Edad	8,0 (4,0-13,5)	8,0 (5,0-16,0)	0,92

Cuadro 2. Etiología de los eventos aparentemente letales en la primera (2002-2005) y en la segunda (2006-2009) cohortes

Etiología	Primera cohorte 2002-2005	Segunda cohorte 2006-2009	p
Causa respiratoria (%)	49 (33,3)	50 (46,2)	0,0362
Causa gastrointestinal (%)	23 (15,6)	24 (22,2)	0,1817
Causa neurológica (%)	15 (10,2)	12 (11,1)	0,8164
Otras causas (%)	7 4,7)	8 (7,4)	0,3759
Total (%)	94 (63,9)	94 (87,0)	<0,0001

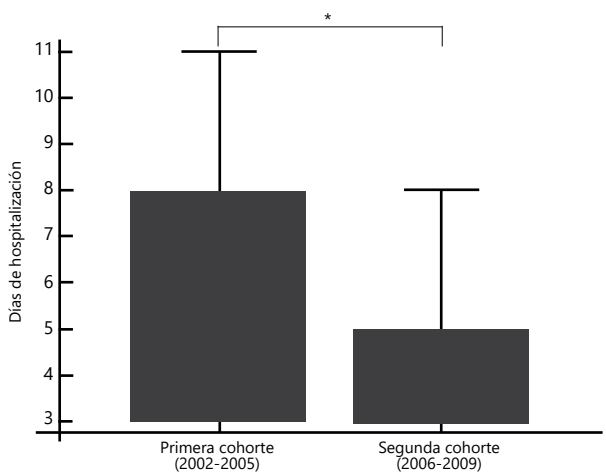

Figura 2. Días de hospitalización de los pacientes de la primera y la segunda cohortes
Los resultados se expresan en medianas y rangos intercuartílicos; p<0,0001.

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a las nuevas hospitalizaciones entre las cohortes: 14 (10,5 %) en los lactantes de la primera cohorte y 9 (8,3 %) en los de la segunda (p=0,7435). Por último, un (0,7 %) paciente de la primera cohorte y tres (2,7 %) de la segunda (p=0,1822) fallecieron.

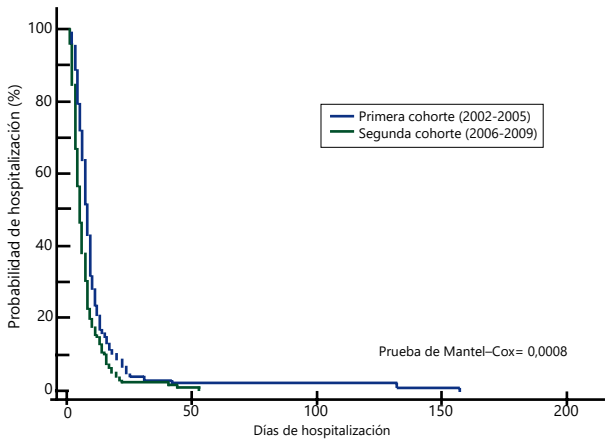

Figura 3. Probabilidad de hospitalización de los pacientes de la primera y la segunda cohortes (corregir leyendas internas)

Discusión

La complejidad del manejo de los pacientes que presentan eventos aparentemente letales, sumada al significativo impacto familiar que generan, plantea la necesidad de implementar protocolos estandarizados para su estudio y tratamiento. En general, es difícil evaluar dichos eventos desde un punto de vista objetivo debido a lo inespecífico que puede resultar su relato, así como a las múltiples manifestaciones clínicas, la terminología poco uniforme y la falta de seguimiento, lo que explica que en más del 50 % de los casos reportados en las series a nivel internacional no se pudo esclarecer la etiología.

En diversos estudios se ha intentado establecer un manejo estandarizado de los pacientes que presentan este tipo de eventos en los servicios de urgencias. En un estudio prospectivo que incluyó 50 pacientes, Ross-Russell, *et al.*, establecieron que solo el 42 % de los casos correspondía a causas secundarias, y el 58 % eran casos idiopáticos (7,8). Por su parte, en un estudio retrospectivo en Chile, Brockmann, *et al.*, reportaron que el 36 % de una cohorte de 71 pacientes correspondía a casos sin causa definida (9). El hallazgo más relevante del presente estudio fue que, en la cohorte sujeta a una estandarización diagnóstica, se logró determinar una mayor cantidad de causas atribuibles: 63,9 % en el grupo en el que se recurrió a las guías de manejo, y 87,0 % en el manejado con el protocolo estandarizado.

La determinación de la etiología de un episodio aparentemente letal permitiría ofrecer tratamientos específicos y un manejo oportuno, lo cual reduciría

los días de hospitalización, como se pudo comprobar en este estudio: en la cohorte que utilizó el protocolo estandarizado el período de hospitalización fue menor y el porcentaje de causas atribuibles fue mayor, causas que probablemente habrían escapado al diagnóstico con anterioridad. Cabe destacar el aumento en el diagnóstico de enfermedades de origen respiratorio, que fluctuó entre 33,3 % en el primer grupo y 46,2 % en el segundo, probablemente debido a la solicitud protocolizada de exámenes de laboratorio, como el panel viral y la detección de *Bordetella pertussis*, en el inicio de la hospitalización. Entre las causas de origen respiratorio, la más frecuente fue la infección respiratoria aguda, diagnosticada principalmente mediante exámenes de laboratorio, panel viral y radiografía de tórax, especialmente, la infección por el virus sincicial respiratorio (*Respiratory Syncytial Virus*, RSV).

En diversos estudios sobre la presencia de virus respiratorios relacionados con episodios aparentemente letales, especialmente en menores de 3 meses, predominó también el RSV como causa (6,9-11). Por otro lado, cabe destacar que la causa de la condición de estos pacientes no se determinó en el momento de su ingreso, y que el episodio aparente letal se registró como la primera manifestación de su cuadro clínico. Rayyan, *et al.*, estudiaron un reducido número de lactantes menores de 3 meses que habían estado en contacto reciente con el RSV, pero no habían presentado síntomas respiratorios, por lo que asumieron que el virus estaba en período de incubación y los compararon con controles sanos. En el primer grupo de pacientes, mediante polisomnografías, se evidenciaron apneas centrales, probablemente asociadas con el RSV, por lo que se sugirió una relación entre estas en las etapas precoces de la infección por RSV y los eventos aparentemente letales (12).

Hay diversas hipótesis según las cuales el RSV produciría en los lactantes, apneas centrales cuyo origen podría situarse en los neurotransmisores y en la disfunción autonómica. Stock, *et al.*, estudiaron la relación entre el RSV y el sistema nervioso autónomo mediante estudios electrofisiológicos centrados en el gasto cardiaco y los índices simpáticos, parasimpáticos y de los barorreceptores. Independientemente de las edades de gestación y posnatal, los pacientes que habían estado en contacto con el RSV presentaban una depresión central autonómica que podría relacionarse con una disfunción cardiovascular y, eventualmente, con episodios de apnea (13).

Las causas gastrointestinales se han manifestado principalmente como reflujo gastroesofágico, y se han establecido inicialmente mediante el diagnóstico clínico y la observación durante la hospitalización que, en algunos casos, se confirmó con el registro de los niveles de acidez del esófago. En los estudios consultados, se evidencia la controversia en torno al papel del reflujo gastroesofágico en los eventos aparentemente letales, puesto que ambas condiciones son frecuentes en lactantes y pueden coexistir sin estar necesariamente relacionadas (14). Doshi, *et al.*, sugieren que el reflujo gastroesofágico puede considerarse una causa frecuente de estos eventos y que, generalmente, tienen menor connotación en la evolución clínica (15).

Entre las posibles causas neurológicas, son más frecuentes los síndromes convulsivos, especialmente la epilepsia. En un estudio de seguimiento en lactantes que habían presentado eventos aparentemente letales, se diagnosticó epilepsia, aunque generalmente de evolución benigna (16).

Entre las otras posibles causas, en este estudio se encontraron las de origen genitourinario, metabólico y cardíaco en un porcentaje similar a los reportados previamente (4). Asimismo, se registró un episodio aparentemente letal como consecuencia del maltrato infantil. Fallecieron cuatro pacientes: dos por causas respiratorias, una muerte secundaria a enfermedad genética y el otro como consecuencia de maltrato infantil. Los pacientes fallecidos por causas respiratorias estaban inmunodeprimidos y en uno de ellos se diagnosticó fibrosis quística; otro paciente presentaba una enfermedad genética compleja que evolucionó con convulsiones y neumonías por aspiración. En el menor fallecido por maltrato infantil, no se estableció el diagnóstico inicial y no asistió a los controles, pero sí fue llevado a consulta en otros centros asistenciales por diversos motivos, entre ellos, dos fracturas de huesos largos; en la autopsia y la evaluación médico-legal se confirmó posteriormente la situación de maltrato infantil. En este sentido, en protocolos recientemente publicados, se sugiere considerar el fondo de ojo, además de un eventual estudio de neuroimágenes y una anamnesis dirigida, para descartar la posibilidad de maltrato (2,17).

Por otra parte, en los pacientes de la segunda cohorte, el período de hospitalización fue menor. Es probable que la sistematización de los estudios orientados a establecer la etiología de los eventos aparentemente letales, haya permitido determinar un tratamiento oportuno en los lactantes de esta cohorte, lo cual tuvo en efecto positivo en la duración de su hospitalización y, posiblemente, en la cantidad de los recursos de salud empleados, al reducir los días de utilización de camas con la consecuente disponibilidad de cupo para otros niños que requerían hospitalización.

Vale la pena destacar que, en estudios preliminares realizados en 37 pacientes con una mediana de hospitalización de nueve días por eventos aparentemente letales durante el 2001 (los datos no se publican), se pudo establecer el factor causal en 57 % de los casos sin el empleo de guías ni protocolos, en tanto que, en el presente estudio, el uso de protocolos estandarizados hizo más efectivo el manejo de esta condición.

En cuanto al seguimiento, los pacientes con eventos de mayor riesgo y sin causa atribuida tuvieron control con especialistas en consulta ambulatoria y se sometieron a estudios según su evolución clínica. Dicho control permitió involucrar a los padres y darles tranquilidad, reforzando, además, las recomendaciones recibidas en el momento del alta hospitalaria, estrategia que se recomienda aplicar y estudiar en futuras experiencias.

Recientemente, se ha sugerido cambiar el término de evento aparentemente letal por el de eventos breves, resueltos e inexplicados (*Brief Resolved Unexplained Events*, BRUE). Sin embargo, en esta definición se incluyen pacientes de bajo riesgo, de más de 60 días de edad y que no requieren de reanimación cardiopulmonar, en tanto que, en el grupo de estudio, la mayoría de los pacientes era menor de 2 meses y casi en el 85 % de ellos se utilizaron algunas medidas para contrarrestar el episodio, por lo cual se recomienda el empleo de protocolos locales, como en el caso de este estudio (18,19).

Es posible concluir que, en este estudio, el protocolo de manejo estandarizado para el tratamiento de los eventos aparentemente letales se asoció con un mayor porcentaje de reconocimiento de las causas atribuidas y un menor período de hospitalización de los pacientes, por lo cual es posible sugerir su manejo estandarizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

No se requirió de financiación.

Referencias

1. **National Institutes of Health.** Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. Pediatrics. 1987;79:292-9.
2. **Al Khushi N, Côté A.** Apparent life-threatening events: Assessment, risks, reality. Pediatr Respir Rev. 2011;12:124-132. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.10.004
3. **DeWolfe CC.** Apparent life-threatening event: A review. Pediatr Clin North Am. 2005;52:1127-46. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.05.004
4. **McGovern MC, Smith MB.** Causes of apparent life threatening events in infants: A systematic review. Arch Dis Child. 2004;89;1043-8. https://doi.org/10.1136/adc.2003.031740
5. **Davies F, Gupta R.** Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. Emerg Med J. 2002;19;11-6. https://doi.org/10.1136/emj.19.1.11
6. **Zenteno D, Quiroz G, Celis M, Tapia J.** Causas atribuidas a eventos de aparente amenaza a la vida del lactante. Rev Chil Pediatr. 2008;79:163-71. https://doi.org/10.4067/S0370-41062008000200006
7. **Ross-Russell R, Ravikumar K.** Apparent life-threatening episodes in children. Paediatr Child Health. 2007;17:188-92. https://doi.org/10.1016/j.paed.2007.02.005
8. **Sánchez J, Santiago M, González A, Rodríguez R, Astobiza E, Vega MI.** Características epidemiológicas y factores de riesgo de los episodios aparentemente letales. An Pediatr (Barc). 2009;71:412-8. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.06.025
9. **Brockmann P, González X, Bertrand P, Sánchez I, Holmgren N.** Perfil clínico de lactantes hospitalizados por un episodio de ALTE. Rev Chil Pediatr. 2006;77:267-73. https://doi.org/10.4067/S0370-41062006000300006
10. **Estrada B, Carter M, Barik S, Vidal R, Herbert D, Ramsey KM.** Severe human metapneumovirus infection in hospitalized children. Clin Pediatr. 2007;46:258-62. https://doi.org/10.1177/0009922806293896
11. **Simon A, Völz S, Höfling K, Kehl A, Tillman R , Müller A, *et al.*** Acute life threatening event (ALTE) in an infant with human coronavirus HCoV-229E infection. Pediatr Pulmonol. 2007;42:393-6. https://doi.org/10.1002/ppul.20595
12. **Arms JL, Ortega H, Reid S.** Chronological and clinical characteristics of apnea associated with respiratory syncytial virus infection: A retrospective case series. Clin Pediatr (Phila). 2008;47:953-8. https://doi.org/10.1177/0009922808320699
13. **Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A.** Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. Acta Paediatr. 2004;93:847-9. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03030.x
14. **Harris P, Muñoz C, Mobarec S, Brockmann P, Mesa T, Sánchez I.** Relevance of the pH probe in sleep study analysis in infants. Child Care Health Dev. 2004;30:337-44. https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2004.00432.x

15. **Doshi A, Bernard-Stover L, Kuelbs C, Castillo E, Stucky E.** Apparent life-threatening event admissions and gastro-esophageal reflux disease: The value of hospitalization. Pediatr Emerg Care. 2012;28:17-21. https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31823ed6f8

16. **Bonkowsky JL, Guenther E, Srivastava R, Filloux FM.** Seizures in children following an apparent life-threatening event. J Child Neurol. 2009;24:709-13. https://doi.org/10.1177/0883073808329532

17. **Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, Brand DA, Claudius I, Cunningham DJ, *et al.*** Management of apparent life-threatening events in infants: A systematic review. J Pediatr. 2013;163:94-9. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.086

18. **Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, Gremse DA, Herman B, *et al.*** Brief resolved unexplained events (formerly apparent life-threatening events) and evaluation of lower-risk infants. Pediatrics. 2016;137:e20160590. https://doi.org/10.1542/peds.2016-1487

19. **Arane K, Claudius I, Goldman RD.** Brief resolved unexplained event: New diagnosis in infants. Can Fam Physician. 2017;63:39-41.

Biomédica 2018;38:486-495
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la intercambiabilidad *in vitro* de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano

Germán Eduardo Matiz[1], Mary Trujillo[2], Diana Alexandra Pérez[1] (q.e.p.d.), Yolima Baena[1]

[1] Grupo de Investigación en Sistemas para la Liberación Controlada de Moléculas Biológicamente Activas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Grupo de Aseguramiento de la Calidad, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El diclofenaco sódico se clasifica como un antiinflamatorio no esteroide. Dado que es de venta libre, el paciente no tiene ningún seguimiento por parte de los equipos de salud, y como sus fuentes son múltiples, es necesario establecer la equivalencia entre ellas en estudios *in vitro*, que son los más prácticos y plantean un menor compromiso ético.
Objetivos. Determinar la intercambiabilidad de diferentes marcas comerciales de diclofenaco sódico comparadas con el producto innovador mediante un estudio *in vitro* de tabletas comerciales de 50 mg, según los lineamientos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).
Materiales y métodos. Se desarrollaron pruebas físicas y químicas siguiendo las indicaciones de la edición 39 de la *United States Pharmacopeia* (USP). Para la cuantificación, se validó una metodología analítica según lo establecido en la mencionada farmacopea y la guía Q2 del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Los perfiles de disolución y sus análisis se rigieron por lo establecido por la Organización Mundial de la Salud y las normas nacionales.
Resultados. Todos los productos aprobaron las pruebas físicas. En cuanto a la disolución, la etapa ácida también fue superada por todas las marcas, pero una marca falló en la etapa alcalina. El análisis de similitud reveló que solo un producto fue equivalente al innovador y tres fueron supradisponibles, aunque dichas marcas también podrían considerarse equivalentes al producto innovador.
Conclusiones. De las ocho marcas evaluadas, tres no cumplieron totalmente con la prueba de valoración del principio activo y del porcentaje de disolución; solo una marca fue intercambiable con el producto innovador y tres fueron supradisponibles comparadas con este, por lo cual no constituyen un riesgo para el paciente.

Palabras clave: diclofenaco; medicamentos bioequivalentes, intercambiabilidad de medicamentos; liberación de fármacos; disolución.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988

***In vitro* evaluation of the interchangeability of different brands of diclofenac sodium tablets available in the Colombian market**

Introduction: Diclofenac sodium is classified as a non-steroidal anti-inflammatory drug. As diclofenac is an over-the-counter drug, its use among patients cannot be monitored by health teams in follow-up sessions. Given the multiple sources of diclofenac sodium, their interchangeability must be investigated, particularly in the form of *in vitro* studies, which are the most practical research type and entail minimal ethical commitment.
Objectives: To determine the interchangeability of the different commercial brands of diclofenac sodium relative to the innovative product, this work carries out an *in vitro* study of eight commercial products of diclofenac sodium (50 mg) following the guidelines of the Biopharmaceutical Classification System.

Contribución de los autores:
Germán Eduardo Matiz: análisis matemáticos y estadísticos, y ensayos de laboratorio
Mary Trujillo: validación de las metodologías analíticas y ensayos de laboratorio
Diana Alexandra Pérez: ensayos de laboratorio
Yolima Baena: soporte técnico, orientación teórica y revisión del artículo

Materials and methods: Physical and chemical tests were developed following the guidelines of the 39th edition of the United States Pharmacopoeia. An analytical methodology was validatedfor the quantification of diclofenac according to the current pharmacopoeia and the Q2 guideline ofthe International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Dissolution profiles and their analyseswere governed by the regulations established by the World Health Organization and the national regulations.
Results: All the products passed the physical tests. In the dissolution assays, the acid stage was overcome by all brands, but in the alkaline stage, one brand failed. The analysis of the similarities revealed that only one product was equivalent to the innovator and that three were supra-available, although these brands could also be considered equivalent to the innovator.
Conclusions: Of the eight brands evaluated, three failed the test forthe active principle and the percentage of dissolution. Only one brand was found to be interchangeable with the innovator, and three were identified to besupra-availableand, thus, they do not present a risk for patients.

Key words: Diclofenac; bioequivalent drugs; interchange of drugs; drug liberation; dissolution.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988

El concepto de biodisponibilidad fue acuñado en 1945 por Oser, *et al*. (1), para indicar el tiempo y la fracción que un fármaco requiere para alcanzar la circulación general, y la velocidad con que esto ocurre, mediciones que los autores hicieron originalmente con vitaminas en solución y en tabletas (2,3). En Colombia, la definición oficial de 'biodisponibilidad' incluida en la Resolución 1124 de 2016 (4), alude a la tasa y la extensión con las que un principio activo es absorbido y llega a la circulación general.

Dos medicamentos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de principio activo con la misma forma farmacéutica y vía de administración y, además, si cumplen con los estándares de comparación. Se denominan alternativas farmacéuticas a aquellos productos que, conteniendo el mismo principio activo, pueden diferir en la forma de dosificación, la concentración o la especie química del ingrediente activo. Se considera que dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad en términos de velocidad y magnitud de la absorción después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, es similar en un grado tal que se puede esperar que sus efectos, en lo esencial, también lo sean (4,5). De esta manera, es posible confirmar la equivalencia terapéutica y establecer la intercambiabilidad entre el producto 'multifuente' y el producto de referencia, garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, y asegurar el acceso a los medicamentos (6).

La demostración de la bioequivalencia o la equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos puede hacerse empleando métodos *in vivo* e *in vitro*. Los primeros son idóneos cuando hay un riesgo de que las posibles diferencias en la bioequivalencia puedan resultar en la falta de equivalencia terapéutica, e incluyen estudios comparativos farmacocinéticos, farmacodinámicos y ensayos clínicos (7). Por otra parte, en los ensayos *in vitro* se comparan los perfiles de disolución de un producto de referencia, generalmente el innovador, y uno multifuente, lo que puede ser suficiente para establecer la equivalencia en determinados casos.

Cabe resaltar que los ensayos clínicos comparativos son los menos utilizados debido a que, por lo general, requieren un gran número de pacientes, tienden a ser poco sensibles frente a las diferencias en la formulación, son costosos y, eventualmente, poco éticos. No obstante, aunque los estudios de biodisponibilidad in vivo son los métodos de elección para demostrar la bioequivalencia de productos administrados por vía oral (4), los estudios in vitro, ajustados a los lineamientos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), son una alternativa práctica y económica para evaluar la intercambiabilidad (8).

Una de las categorías de medicamentos de mayor consumo en Colombia, son los analgésicos no narcóticos y los antipiréticos (9,10), los cuales incluyen los denominados analgésicos antiinflamatorios no esteroides (11). La mayoría es de venta libre, lo que determina el tipo de publicidad y los canales de comercialización, dejando al criterio del paciente la elección del medicamento.

Correspondencia:
Germán Eduardo Matiz, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia,
Carrera 30 No 45-03, edificio 450, oficina 217, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: 316 5000, extensión 14620
gematizm@unal.edu.co

Los principios activos de primera elección de los pacientes son, en su orden, el diclofenaco, el ibuprofeno y el piroxicam. El primero de estos es el que más se consume, por lo cual se eligió para comparar la disolución de las diversas marcas de tabletas disponibles en el mercado colombiano (12). Asimismo, el hecho de que el diclofenaco sódico pertenezca a la clase II del SCB (baja solubilidad, alta permeabilidad) (13), representa un reto para los formuladores, que deben orientar sus esfuerzos a reducir el tiempo de disolución para lograr el mejor resultado terapéutico.

Materiales y métodos

Materiales

Se utilizaron el acetato de sodio trihidrato, el ácido acético, el ácido clorhídrico, el fosfato monobásico de potasio y acetonitrilo de Merck®, el hidróxido de sodio de Panreac®, y el diclofenaco sódico estándar primario de Sigma-Aldrich®, los cuales se mantuvieron almacenados bajo rigurosas condiciones de control de temperatura (20 ºC) y humedad (40 %).

Equipos e instrumentos

Se emplearon los siguientes equipos: equipo de disolución Sotax™ (Allschwil, Suiza); potenciómetro-pH Beckman 50™ (Fullerton, CA, USA); balanza analítica con sensibilidad de 0,1 mg de Mettler Toledo AB204™ (Greifensee, Suiza); calibrador digital Mitutoyo™ (São Paulo, Brasil); espectrofotómetro UV-VIS Spectroquant™ Merck (Darmstadt, Alemania); durómetro Kraemer HC 6.2™ (Darmstadt, Alemania); equipo de desintegración Copley™, serie DTG 2000 (Nottingham, UK); baño ultrasonido Elma E30H™ (Hohentwiel, Alemania), y cromatógrafo HPLC, modelo V2100™, Merck-Hitachi (Tokio, Japón).

Muestras

Se adquirieron tabletas de 50 mg de diclofenaco sódico con revestimiento entérico, distribuidas por ocho marcas en los establecimientos comerciales farmacéuticos de Bogotá. Las tabletas adquiridas se identificaron de manera aleatoria con letras de la A a la H. Entre las marcas, se contaba el producto innovador (F) y otros siete de denominación genérica. De cada marca evaluada, se obtuvieron dos lotes identificados como 1 y 2, con 60 tabletas cada uno.

Validación de la metodología analítica para la cuantificación

La validación de la metodología se hizo en términos de selectividad, linealidad, precisión, exactitud y límite de cuantificación, según las especificaciones de la edición 39 de la United States Pharmacopeia (USP 39) (14) para ensayos de categoría III y de la guía de validación de procedimientos analíticos Q2 (R1) del International Committee for Harmonization (ICH) (15), empleando espectrofotometría UV-VIS. Para el estudio de la selectividad, se tuvieron en cuenta la variedad de sustancias auxiliares de formulación empleada comúnmente en la elaboración de las formas sólidas del diclofenaco (13) con revestimiento entérico, entre las que se cuentan la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina, la povidona K29, la lactosa, el estearato de magnesio, el polisorbato 80, el almidón de maíz y el Eudragit® L-30D y L-100. En el cuadro 1 se presentan los criterios de aceptación para la validación del método analítico.

Valoración del principio activo

La valoración del principio activo se hizo en un cromatógrafo HPLC con detector UV, según la monografía oficial de la USP 39 para el diclofenaco sódico en tabletas de liberación retardada.

Dimensiones

Se determinaron las dimensiones de diez tabletas de cada lote con ayuda del calibrador digital de Vernier, y se calcularon el promedio y la desviación estándar.

Desintegración

Esta se desarrolló según el capítulo <701> de la USP: se colocaron seis tabletas de un mismo lote, una por cada celda de la canastilla del equipo de desintegración, y como medio de inmersión se empleó inicialmente el ácido clorhídrico 0,1 N, y en la segunda etapa, una solución amortiguadora de fosfato con pH de 6,8 a una temperatura de 37±2ºC. Se registró el tiempo que tardó cada tableta en desintegrarse en su totalidad, y se determinó el tiempo promedio de desintegración para cada lote y cada producto.

Dureza

La prueba se desarrolló según las indicaciones de la monografía <1217> de la USP. Se tomó una muestra de seis tabletas de cada lote, y se colocaron una por una en un durómetro digital. Se midió la fuerza (kgf) necesaria para provocar la ruptura, y se calcularon el promedio y la desviación estándar para cada lote y cada marca.

Prueba de disolución

Esta se desarrolló según las indicaciones de la monografía de la USP 39 para el diclofenaco en tabletas de liberación retardada: aparato II

Cuadro 1. Evaluación de las características de desempeño de la metodología

Característica de desempeño	Parámetro	Criterio de aceptación	Valor obtenido con pH 1,2	Valor obtenido con pH 4,5	Valor obtenido
Linealidad del sistema	r	r>0,99	con pH 6,8	0,9995	0,9991
	r^2	r^2 > 0,99	0,9989	0,9989	0,9980
	ta	tc=2,1604	1,0936	1,3182	2,0368
	tb	tc=2,1604	113,9716	113,9228	84,2762
	tr	tc=2,1604	55,4187	55,7663	42,0614
	F	Fc=4,670	12989,5208	12978,4056	7102,4800
Reproducibilidad del método	CV	CV≤2 %	0,0341	0,0252	0,0158
Precisión intermedia	CV	CV≤ 2 %	0,5054	0,2920	0,4286
Exactitud	R	90-110 %	99,0-101,2	98,4-100,4	99,5-101,2
	tR	tc=2,3060	0,5019	1,4299	0,5288

r: coeficiente de correlación; r^2: coeficiente de determinación; t: prueba tv de Student (α=0,05; gl=n-2); ta: t para intercepto; tb: t para pendiente; tr: t para la regresión; tc: t calculado; F: prueba de Fisher (α=0,05); Fc: F calculado; CV: coeficiente de variación; R: recuperación (%); tR: t para la recuperación

(paletas), velocidad de rotación de 50 rpm y, como medios de disolución, ácido clorhídrico 0,1 N (900 ml) a 37±0,5 °C durante dos horas en la primera fase, y en la segunda, solución tampón de fosfato de potasio con pH de 6,8 durante 45 minutos a la misma temperatura. Al final de los respectivos tiempos, se tomaron alícuotas y, tras las diluciones necesarias en el mismo medio, se hicieron las lecturas de espectroscopia UV-VIS a 260 nm, comparando los resultados con las curvas de calibración construidas en los respectivos medios de disolución. Las mismas tabletas de la primera fase se emplearon en la segunda.

Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se determinaron en tres niveles de pH, usando como medios de disolución ácido clorhídrico con pH de 1,2, y soluciones tampón de acetato de sodio con pH de 4,5 y de fosfato de potasio con pH de 6,8 a 50 rpm, según las condiciones experimentales establecidas para el ensayo de disolución en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 del Ministerio de Salud (4); se tomaron alícuotas a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Se evaluaron 12 unidades de dosificación por cada lote, tomando alícuotas de 6 ml de los vasos de disolución y sin reemplazar el volumen muestreado para evitar cualquier interferencia en el medio de disolución. Al igual que en la prueba de disolución, las curvas de calibración se construyeron con un estándar secundario, disuelto en cada uno de los tres valores de pH, y las lecturas se hicieron en la misma longitud de onda (260 nm).

Análisis estadístico

Los datos se organizaron y analizaron matemáticamente, empleando el programa MS Excel 365. Los análisis estadísticos se hicieron con el programa GraphPad Prism, V. 5.00. Los perfiles de disolución se compararon mediante modelos matemáticos independientes (16) basados en el cálculo de los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 (17). Además, se calculó el área bajo la curva por el método de los trapecios (ABC) (18) y, a partir de dichos valores, se calcularon la eficiencia de la disolución (19-21) y el tiempo medio de disolución (22,23).

Resultados

Validación de la metodología analítica

Los resultados de la validación de la metodología analítica en los diferentes medios de disolución (ácido clorhídrico, pH 1,2; acetato de sodio, pH 4,5; y fosfato de potasio, pH 6,8), se presentan en el cuadro1.

La selectividad se evaluó con respecto a los excipientes y los productos generados por la degradación forzada del activo en los tres valores de pH del estudio (1,2, 4,5 y 6,8). El análisis cromatográfico de las muestras permitió concluir que, ni los excipientes de la matriz ni los productos de degradación, generaron señales que pudieran interferir con las correspondientes al diclofenaco.

Cuadro 2. Resultados de las pruebas de control de calidad de las tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg

Producto	Medidas		Peso (mg)	Dureza (kgf)	Desintegración (minutos) (Etapa alcalina)	Contenido % (90-110)	Disolución (%Q 120 min, etapa ácida) Maximo 10 %	Disolución (%Q 45 min, etapa alcalina) Mínimo 75 %
	Diámetro (mm)	Altura (mm)						
A1	8,25±0,04	4,06±0,06	219,9±4,48	15,4±1,67	15,9±1,78	108,85±2,45	2,07±1,49	111,25±9,87
A2	8,26±0,03	3,95±0,07	217,6±5,85	15,2±1,25	12,0±2,37	110,25±1,64	2,33±1,81	116,13±7,87
B1	6,67±0,03	3,95±0,02	139,6±1,92	15,3±1,18	25,5±1,71	102,22±1,58	1,05±0,22	116,14±4,28
B2	6,70±0,02	3,97±0,02	140,8±2,09	15,4±0,89	26,9±2,54	97,91±1,19‡	1,70±0,30¥	115,09±5,44
C1	7,81±0,03	3,99±0,04	205,8±1,94	19,7±0,28	21,8±0,96	98,98±6,28	3,17±1,14	111,73±5,26
C2	7,82±0,02	3,91±0,03‡	199,0±1,86‡	15,5±0,65*	18,2±0,68*	104,99±3,03	3,15±0,98	112,69±2,54
D1	8,16±0,03	3,57±0,07	204,0±5,69	12,7±0,47	19,1±4,09	92,89±5,17	1,43±0,25	104,6±7,26
D2	8,21±0,02	3,70±0,06	212,9±4,26‡	18,8±1,09*	19,6±3,67	110,97±1,62‡	0,87±0,27¥	119,69±4,96¥
E1	8,96±0,02	4,26±0,07	221,1±5,41	10,4±0,70	17,6±1,96	103,73±1,24	2,04±2,13	111,73±6,08
E2	8,91±0,03	3,84±0,07‡	209,7±3,43	11,5±1,41	18,9±2,20	95,29±6,33‡	1,79±0,50	54,94±19,83¥
F1	8,34±0,03	3,60±0,03	220,3±2,52	17,5±1,11	21,5±2,10	102,31±2,26	2,58±0,54	111,78±6,63
F2	8,24±0,03	3,79±0,04‡	216,1±2,33	15,6±0,88	13,4±1,03*	103,96±0,97	2,41±0,47	112,03±6,54
G1	7,11±0,02	3,54±0,05	153,0±2,30	7,30±0,60	18,0±5,19	96,77±8,27	1,31±0,18	40,86±27,19
G2	7,07±0,01	3,52±0,03	148,7±1,80‡	9,0±0,53*	20,2±4,06	112,87±3,24‡	6,19±3,81¥	32,45±17,71
H1	8,22±0,03	4,33±0,07	248,1±3,48	14,0±1,32	15,9±2,71	103,86±0,90	0,82±0,39	97,53±7,76
H2	8,20±0,01	4,17±0,03‡	248,4±2,26	21,9±1,76*	19,7±3,29	103,98±8,21	1,72±0,49	104,28±6,64

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta. Los valores corresponden al promedio ± desviación estándar.
‡Lotes 1 y 2, estadísticamente diferentes (p<0,05; n=10); *Lotes 1 y 2, estadísticamente diferentes (p<0,05; n=6)
¥Lotes 1 y 2,estadísticamente diferentes (p<0,05; n=12)

Como se muestra en el cuadro 1, la prueba t con un nivel de confianza de 95 % y n-2 grados de libertad indicó que, estadísticamente, había proporcionalidad entre la concentración y la reacción analítica para el rango comprendido entre los 27,5 y 82,5 µg/ml, tanto para el sistema como para el método. Asimismo, se evidenció que la pendiente era estadísticamente diferente a cero y que el intercepto no lo era. Por otro lado, la prueba F corroboró que, para el modelo lineal propuesto, los errores sistemáticos no afectaban la linealidad.

En cuanto a la precisión de la metodología, se observó que los coeficientes de variación eran inferiores al 2 %, es decir, que los resultados eran confiables en cuanto a la posibilidad de replicarlos. El mismo resultado se observó con los datos obtenidos en días diferentes (precisión intermedia).

Los porcentajes de recuperación para los tres niveles de pH evaluados, fueron: de 99,0 a 101,2 % con pH 1,2; de 98,4 a 100,4 % con pH 4,5, y 99,5 a 101,2 % con pH 6,8. Con la prueba t de Student se encontró que con ninguno de estos valores existía una diferencia significativa entre la recuperación promedio y el 100 %. Por lo tanto, el método tenía la exactitud requerida para el estudio.

Pruebas de control de calidad

Los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad para los dos lotes de los ocho productos evaluados, se presentan en el cuadro 2.

Los productos evaluados eran tabletas circulares, lisas y uniformes, con diámetro promedio de 6,67 a 8,96 mm y altura promedio de 3,53 a 4,33 mm. El peso promedio osciló entre 139,6 y 248,1 mg, lo cual indicaba que el porcentaje de principio activo en la composición estaba entre 20 y 36 % del peso total de las tabletas. Por otro lado, los valores de dureza oscilaron entre 7,3 y 21,9 kgf. En cuanto a los tiempos de desintegración, ninguno de los lotes de los ocho productos se desintegró en el medio ácido, en tanto que, con pH 6,8, todos los lotes lo hicieron en menos de 30 minutos.

Según la cuantificación del contenido, todos los productos se encontraban dentro del rango de 90 a 110 % establecido en la monografía sobre diclofenaco de la USP 39, con excepción del lote 2 de los productos D y G, los cuales se situaron por encima del límite superior, con valores de 110,97 % y 112,87 %, respectivamente. En cuanto a la prueba de disolución en fosfato, la farmacopea establece que, con pH 1,2, no tendría que disolverse más del

Cuadro 3. Porcentaje promedio de disolución de tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH 1,2

Tiempo (minutos)	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q
5	0,19 ± 0,19	0,12 ± 0,16	6,56 ± 3,87	4,18 ± 2,13	0,28 ± 0,15	0,71 ± 0,27	5,32 ± 4,67	6,7 ± 5,37
10	0,29 ± 0,16	0,18 ± 0,20	1,54 ± 0,51	1,52 ± 0,57	0,63 ± 0,21	1,01 ± 0,33	0,94 ± 0,40	0,67 ± 0,65
15	0,37 ± 0,37	0,24 ± 0,21	1,00 ± 0,20	1,00 ± 0,63	0,92 ± 0,27	1,26 ± 0,36	0,75 ± 0,22	0,42 ± 0,29
30	0,44 ± 0,44	0,39 ± 0,28	1,25 ± 0,43	1,19 ± 0,50	1,19 ± 0,34	1,48 ± 0,41	0,87 ± 0,13	0,75 ± 0,50
45	0,57 ± 0,57	0,52 ± 0,41	1,15 ± 0,25	1,38 ± 0,68	1,61 ± 0,62	2,04 ± 0,73	1,01 ± 0,27	0,52 ± 0,33
60	1,04 ± 1,04	0,70 ± 0,56	1,33 ± 0,57	1,65 ± 0,66	2,14 ± 1,02	2,07 ± 0,58	1,11 ± 0,21	0,43 ± 0,38
90	1,77 ± 1,77	1,80 ± 1,49	1,24 ± 0,28	1,82 ± 0,27	2,58 ± 1,17	2,51 ± 0,81	1,12 ± 0,20	0,61 ± 0,51
Tiempo (minutos)	**E1**	**E2**	**F1**	**F2**	**G1**	**G2**	**H1**	**H2**
	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q	(%) Q
5	2,99 ± 0,95	7,11 ± 4,89	0,17 ± 0,15	0,87 ± 0,63	1,34 ± 0,40	1,23 ± 0,51	6,45 ± 5,65	6,94 ± 4,62
10	1,39 ± 0,45	2,03 ± 0,82	0,45 ± 0,26	0,77 ± 0,33	0,64 ± 0,49	1,44 ± 0,55	1,18 ± 0,62	1,66 ± 0,28
15	1,40 ± 0,89	2,13 ± 0,81	0,86 ± 0,37	0,91 ± 0,34	0,92 ± 0,50	1,42 ± 0,93	0,97 ± 0,8	1,14 ± 0,24
30	1,64 ± 0,41	1,65 ± 0,61	1,39 ± 0,59	1,06 ± 0,32	1,52 ± 2,65	1,70 ± 0,80	1,31 ± 1,49	1,71 ± 0,49
45	3,19 ± 6,02	1,66 ± 0,83	1,62 ± 0,47	1,21 ± 0,36	0,87 ± 0,13	1,85 ± 1,20	0,9 ± 0,32	1,67 ± 0,41
60	1,23 ± 0,15	1,37 ± 0,51	1,79 ± 0,51	1,37 ± 0,41	1,16 ± 0,28	1,96 ± 0,97	0,98 ± 0,4	1,71 ± 0,61
90	1,51 ± 0,33	1,81 ± 0,38	2,19 ± 0,54	1,92 ± 0,66	1,28 ± 0,20	1,54 ± 0,24	0,7 ± 0,2	1,61 ± 0,54

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta. Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).

10 % del contenido declarado en 120 minutos y, con pH 6,8, tendría que hacerlo, como mínimo, un 75 % del contenido declarado en 45 minutos. Se encontró que todos los lotes de los ocho productos cumplían con la especificación en medio ácido; sin embargo, con pH 6,8, el lote 2 del producto E, y los lotes 1 y 2 del producto G, presentaron valores inferiores al mínimo exigido a los 45 minutos.

Es importante resaltar que las pruebas de disolución para el control de calidad tienen dos objetivos principales: verificar la reproducibilidad de los lotes según las especificaciones y detectar desviaciones de fabricación (24). Los resultados obtenidos en este ensayo sugieren que los productos en mención pueden presentar diferencias en la formulación o en el proceso de manufactura.

Los perfiles de disolución se desarrollaron según las indicaciones de la Resolución 1124 (4) con valores de pH 1,2, 4,5 y 6,8 durante 90 minutos en cada medio, en el aparato de disolución II a 50 rpm, velocidad de agitación con la que se logran mejores resolución y escrutinio (25) (cuadros 3-5).

Con pH 1,2 y 4,5, se evidenciaron valores de disolución inferiores al 10 %, con excepción del lote 2 del producto E, el cual presentó un porcentaje de disolución de 21,57 % con pH 4,5. Con pH 6,8, los productos A, B, C, F, H, D (lote 2) y E (lote 1), lograron el 85 % de la disolución del fármaco a los 30 minutos de iniciado el ensayo. En los productos D (lote 1), E (lote 2) y G, no se alcanzó el 85 % de la disolución a los 30 minutos del ensayo. En el lote 2 de la marca E, es evidente que no se alcanzó el porcentaje de liberación porque, con pH 4,5, más de 27 % ya había sido liberado.

Para comparar los perfiles de disolución, se emplearon modelos matemáticos independientes, entre ellos, los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 (17), el área bajo la curva (ABC), la eficiencia de la disolución y el tiempo medio de disolución (cuadro 6). Los perfiles de disolución de todas las marcas se compararon con el del producto innovador (F) con pH 6,8, valor con el que se libera el fármaco. Para que dos perfiles de disolución se consideren similares, el factor f_1 debe estar entre 0 y 15, y el factor f_2, entre 50 y 100 (diferencia menor de 10 %) (26,27). De los productos evaluados, solo el B presentó un valor f_1 entre 0 y 15, y un f_2 superior a 50.

Al comparar los valores de la eficiencia de disolución, se evidenció que los productos A, B, C, E y H presentaron valores iguales o superiores al 80 %.

Los valores de tiempo medio de disolución (TMD) oscilaron entre 10,42 y 30,85 minutos, a partir de los cuales se puede determinar el tiempo promedio

Cuadro 4. Porcentaje promedio de disolución de las tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH 4,5

Tiempo (minutos)	A1 (%) Q	A2 (%) Q	B1 (%) Q	B2 (%) Q	C1 (%) Q	C2 (%) Q	D1 (%) Q	D2 (%) Q
5	0,08 ± 0,06	0,12 ± 0,16	0,56 ± 0,26	0,63 ± 0,45	0,08 ± 0,07	0,11 ± 0,10	0,82 ± 0,61	0,34 ± 0,17
10	0,14 ± 0,07	0,25 ± 0,19	0,59 ± 0,23	0,56 ± 0,84	0,30 ±0,20	0,39 ± ,20	0,74 ± 0,40	0,36 ± 0,22
15	0,19 ± 0,07	0,37 ± 0,22	0,66 ± 0,28	0,45 ± 0,27	0,55 ±0,26	0,67 ± 0,16	0,59 ± 0,27	0,48 ± 0,33
30	0,32 ± 0,12	0,47 ± 0,25	0,74 ± 0,22	0,76 ± 0,22	0,82 ±0,29	0,95 ±0,16	0,74 ± 0,31	0,48 ± 0,19
45	0,42 ± 0,15	0,85 ± 0,45	0,71 ± 0,21	1,00 ± 0,33	1,04 ±0,29	1,25 ± 0,11	0,96 ± 0,40	0,43 ± 0,31
60	0,60 ± 0,27	1,31 ± 0,59	0,70 ± 0,14	0,94 ± 0,36	1,17 ± 0,28	1,42 ± 0,14	0,94 ± 0,46	0,63 ± 0,61
90	0,95 ± 0,52	2,08 ± 0,32	1,60 ± 2,97	1,02 ± 0,49	1,54 ±0,29	1,61 ± 0,16	1,24 ± 0,21	0,70 ± 0,14
Tiempo (minutos)	**E1 (%) Q**	**E2 (%) Q**	**F1 (%) Q**	**F2 (%) Q**	**G1 (%) Q**	**G2 (%) Q**	**H1 (%) Q**	**H2 (%) Q**
5	0,82 ± 0,36	10,20± 5,21	0,24 ± 0,18	0,27 ± 0,09	0,63 ± ,57	1,63 ± 1,71	0,19 ± 0,22	0,62 ± 1,65
10	0,63 ± 0,46	19,57± 11,2	0,39 ± 0,21	0,39 ± 0,18	0,66 ± ,56	1,19 ± 0,76	0,29 ± 0,19	1,06 ± 1,61
15	1,16 ± 1,08	19,57± 12,5	0,61 ± 0,19	0,55 ± 0,15	0,84 ±0,52	2,25 ± ,26	0,27 ± 0,28	0,40 ± 0,36
30	1,53 ± 1,52	19,51± 10,0	0,83 ± 0,14	0,82 ± 0,29	0,72 ± 0,39	1,80 ±1,48	0,64 ± 0,80	0,85 ± 1,33
45	0,77 ± 0,39	18,68± 8,02	0,97 ± 0,14	1,05 ± 0,17	0,74 ± 0,65	1,99 ± ,24	0,32 ± 0,17	0,50 ± 0,26
60	1,21 ± 0,59	17,67± 5,96	1,16 ± 0,17	1,27 ± 0,32	1,01 ± 0,90	2,90 ± ,92	0,43 ± 0,35	0,30 ± 0,35
90	1,95 ± 1,37	21,57± 6,72	1,31 ± 0,21	1,42 ± 0,25	0,95 ± ,86	1,74 ± 0,98	0,49 ± 0,28	0,14 ± 0,19

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta.
Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).

Cuadro 5. Porcentaje promedio de disolución de tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH de 6,8

Tiempo (minutos)	A1 (%) Q	A2 (%) Q	B1 (%) Q	B2 (%) Q	C1 (%) Q	C2 (%) Q	D1 (%) Q	D2 (%) Q
5	76,73± 18,48	70,49± 23,78	4,63± 6,11	0,93± 0,79	6,93± 5,57	5,52± 2,42	3,64± 5,85	8,79± 24,85
10	99,40± 10,85	94,10± 15,01	36,55± 8,47	12,82±1 2,18	42,55± 9,69	43,99± 5,45	2,51± 2,06	17,86± 29,00
15	104,00± 10,60	106,54± 12,18	69,40± 12,56	43,23± 22,96	87,43± 7,38	89,09± 7,57	2,78± 2,63	39,78± 4,72
30	108,72± 10,44	114,03± 9,09	108,11± 6,64	99,90± 14,24	107,18± 5,88	105,22± 3,71	46,91± 14,68	109,05±9,73
45	111,25± 9,87	116,13± 7,87	116,14± 4,28	115,09± 5,44	111,73± 5,26	112,69± 2,54	104,60± 7,26	119,69±4,96
60	112,55± 9,38	117,61± 7,33	114,67± 4,16	116,85± 4,81	115,96± 4,00	116,55± 2,25	107,22± 11,92	120,99±5,84
90	113,89± 8,91	118,79± 7,75	114,84± 4,38	116,86± 4,39	119,39± 3,34	120,36± 1,78	105,64± 2,87	120,09± 5,19
Tiempo (minutos)	**E1 (%) Q**	**E2 (%) Q**	**F1 (%) Q**	**F2 (%) Q**	**G1 (%) Q**	**G2 (%) Q**	**H1 (%) Q**	**H2 (%) Q**
5	31,73± 33,39	49,88± 14,16	3,39± 1,25	4,50± 1,65	5,41± 3,27	3,84± 4,34	55,04± 14,09	63,76± 20,15
10	50,17± 38,20	54,19± 15,77	21,23± 9,16	15,70± 7,60	8,03± 7,77	8,48± 9,03	81,75± 6,76	88,73±12,34
15	67,49± 38,51	59,33± 17,21	49,60± 18,02	42,70± 11,14	15,4± 18,51	14,6± 14,31	88,49± 5,97	96,99±10,04
30	104,07± 9,59	55,14± 19,53	92,73± 24,73	95,93± 9,94	28,56± 24,01	24,56± 17,09	95,19± 8,07	101,85±8,42
45	111,73± 6,08	54,94± 19,83	111,78± 6,63	112,03± 6,54	40,86± 27,19	32,45± 17,71	97,53± 7,76	104,28±6,64
60	114,71± 6,41	55,16± 19,93	116,68± 4,21	117,48± 1,96	75,62± 23,67	41,23± 17,64	98,46± 8,65	105,28±8,04
90	116,85± 5,59	59,27± 18,88	119,39± 3,78	120,43± 1,75	47,38± 28,23	47,97± 14,47	98,77± 8,33	106,84±6,72

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta.
Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).
Las celdas sombreadas indican el momento en que se alcanzó el valor de disolución de Q=85 %.

Cuadro 6. Valores de f1, f2, área bajo la curva (ABC), eficiencia de la disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) de los productos A a H. Cada valor corresponde al promedio de 24 unidades. F corresponde al producto de referencia (innovador).

Producto	f1	f2	ABC	ED	TMD
A	45,23	16,88	9 614,83	91,82	10,42
B	7,09	60,12	8 337,25	80,00	23,11
C	16,07	36,00	8 820,25	81,75	20,47
D	12,12	45,86	7 407,00	72,92	30,85
E	38,12	26,89	6 775,04	85,48	17,23
F	-	-	8 100,08	75,06	28,20
G	61,73	13,60	3 192,38	74,40	27,28
H	42,27	20,73	8 476,08	91,61	10,61

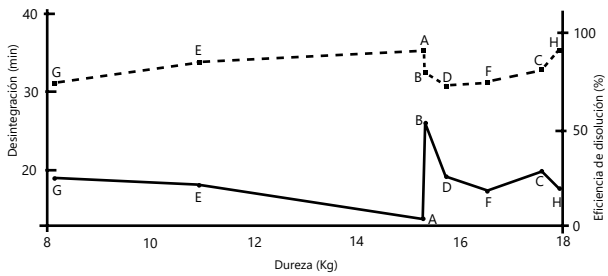

Figura 1. Descripción esquemática de la dureza (eje X), la desintegración (línea sólida, eje Y izquierda) y la eficiencia de la disolución (línea punteada, eje Y derecha) de las tabletas de diclofenaco de 50 mg

requerido para la disolución del fármaco y el efecto de retardo en las presentaciones farmacéuticas con revestimiento entérico (28). Ello permite inferir que algunas marcas pueden emplear uno o varios excipientes que retardan la liberación del fármaco. Este indicador fue muy similar en las marcas F y G.

Discusión

El diclofenaco pertenece a la clase II del SCB (13) (baja solubilidad, alta permeabilidad), es decir que si la disolución es eficiente, la absorción no limita su biodisponibilidad. La normatividad establece que, si el fármaco libera el 85 % o más en 15 minutos (productos de liberación muy rápida), la comparación f_2 es innecesaria; sin embargo, se debe contemplar el riesgo de una decisión de intercambiabilidad incorrecta cuando el producto multifuente evaluado es suprabiodisponible. En el cuadro 5 se observa que, con pH 6,8, los productos A, C y H presentaron porcentajes de disolución superiores al 85 % a los 15 minutos (25,29), lo cual sería un criterio para considerar la intercambiabilidad. No obstante, en este caso, dichos productos no deben considerarse equivalentes biofarmacéuticos del producto de referencia, dado que este alcanzó el 85 % a los 30 minutos. Al disolverse de esta forma, las marcas A, C y H tienen una liberación rápida, y son equivalentes e intercambiables entre sí, pero no con el producto F. La conclusión, entonces, es que los productos mencionados son supradisponibles y que la única marca intercambiable con la de referencia sería la B.

En ciertos casos, la condición de supradisponibilidad puede asociarse con la toxicidad dada la llegada masiva del fármaco a la biofase. Esto es poco probable en el caso del diclofenaco: primero, porque su biodisponibilidad es de alrededor del 60 % por la extensión del primer paso; segundo, porque tiene un tiempo de vida media corto, de cerca de una hora (29), y tercero, porque se administra cada 12 horas. Además, su farmacocinética es lineal (13), y en el mercado se ofrecen tabletas de 75 mg. Los resultados sugieren que, si los ensayos de los perfiles de disolución se hubiesen desarrollado a 75 rpm, todas las marcas, con la posible excepción de la G, serían equivalentes biofarmacéuticos. Debe hacerse énfasis en que se trata de equivalencia biofarmacéutica (in vitro) y no de bioequivalencia, pues siendo el diclofenaco de clase II según el SCB, se requieren estudios *in vivo* para demostrar esta última (30).

Por otra parte, se quiso establecer si había alguna correlación entre dureza, desintegración y eficiencia de la disolución en este fármaco. La teoría básica enseña que, cuanto mayores sean los valores de dureza, mayor es el tiempo de desintegración y menores los porcentajes de disolución (24). La figura 1 muestra esquemáticamente la relación entre estas variables. Si se cumple lo anterior, se esperaría un incremento en los tiempos de desintegración a medida que aumenta la dureza de las tabletas, y una disminución de la eficiencia de disolución, cosa que no ocurrió.

Por ejemplo, la marca A tuvo una de las durezas más altas, pero el más bajo tiempo de desintegración, y la mayor eficiencia de disolución, en tanto que la marca B, cuya dureza es igual a la de la marca A, registró el mayor tiempo de desintegración, pero una eficacia de disolución comparable con la del producto de referencia.

En investigaciones previas se había llegado a la misma conclusión (18,19).

El presente estudio permitió validar la metodología analítica para la cuantificación del principio activo del diclofenaco sódico, empleando espectrofotometría UV en pruebas de disolución in vitro, y comprobar el cumplimiento de los parámetros de especificidad, linealidad, precisión, exactitud y límite de cuantificación en tres medios de disolución con pH 1,2, 4,5 y 6,8. Las pruebas de control de calidad del producto de referencia, así como de los productos multifuente, permitieron establecer que los productos D y E no cumplieron cabalmente con las pruebas de valoración del principio activo y del porcentaje de disolución especificadas en la farmacopea vigente, y que el producto G fue el único que no cumplió con ninguna de las pruebas mencionadas.

La comparación de los perfiles de disolución empleando el modelo independiente, permitió demostrar la intercambiabilidad in vitro del producto B y del producto de referencia F. Las marcas A, C y H fueron supradisponibles comparadas con la F, pero esta condición no supone que el fármaco represente un peligro. Además, dadas las propiedades farmacocinéticas del diclofenaco, estas marcas también podrían ser intercambiables con la F.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, por el apoyo recibido para la culminación de la presente investigación, tesis de maestría de Diana Alexandra Pérez Beltrán, quien nos dejó prematuramente.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de intereses con respecto al desarrollo del estudio ni a la publicación de sus resultados.

Financiación

Los recursos empleados en el presente trabajo provinieron de los recursos propios de los grupos de investigación participantes.

Referencias

1. **Oser B, Melnick D, Hochberg M.** Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determining availability of vitamins in pharmaceutical products. Ind Eng Chem Anal Ed. 1945;17:405-11. https://doi.org/10.1021/i560143a001
2. **Melnick D, Oser BL.** Physiological availability of the vitamins. Vitamins & Hormones. 1947;5:39-92. https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60806-7
3. **Wagner JG.** History of pharmacokinetics. Pharmacol Ther. 1981;12:537-62. https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90097-8
4. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 1124, anexo técnico 1. Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia - 2016. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/bioequivalencia/Resoluci%C3%B3n%201124%20de%202016.pdf
5. **Organización Panamericana de la Salud.** Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a los medicamentos - 2011. Fecha de consulta: 9 de abril de 2018. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf
6. **Lawrence XY, Li BV.** FDA Bioequivalence Standards. 1ª ed. New York: Springer; 2014. p. 465.
7. **Food and Drugs Administration.** Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. FDA – 2003. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf
8. **Pérez M, Orobio Y, Baena Y.** Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2013;42:169-89.
9. **Asociación Nacional de Empresarios de Colombia – ANDI.** Cifras de la industria farmacéutica -2016. Fecha de consulta: 22 de mayo de 2016. Disponible en: http://www.andi.com.co/pages/proyectos_paginas/proyectos_detail.aspx?pro_id=62&Id=12&clase=8&Tipo=2
10. **Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Bogotá, Bairexport.** El sector de produc-tos farmacéuticos para usohumano en Colombia - 2005. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2016. Disponible en: http://www.icex.es/icex/cda/controller page ICEX/0,6558,5518394_5518983_5547593 _577641_0_-1,00.html
11. **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA.** Normas farmacológicas - 2017. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/documentos-tecnicos/P-Normas-farmacologicas-2017.pdf
12. **Solano M, Garavito G.** Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en Colombia. Estrategias de uso racional. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2013;42:145-68.
13. **Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli J, Zhang H, Amidon G, Junginger H, *et al.*** Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. J Pharm Sci. 2009;98:1206-19. https://doi.org/10.1002/jps.21525
14. **United States Pharmacopeial Convention.** Farmacopea de los Estados Unidos de América : USP 39 : Formulario

nacional : NF 34. Formulario Nacional, USP, USP 39 – NF 34. Rockville, Md. : United States Pharmacopeial Convention, 2016.

15. **International Committee for Harmonization, ICH.** Guidance for Industry: Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology - 1996. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html

16. **O'Hara T, Dunne A, Butler J, Devane J.** A review of methods used to compare dissolution profile data. Pharm Sci Technol Today. 1998;1:214-23. https://doi.org/10.1016/S1461-5347(98)00053-4

17. **Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu J-P.** *In vitro* dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f2. Pharm Res. 1998;15:889-96. https://doi.org/10.1023/A:1011976615750

18. **Matiz GE, Rodríguez E.** Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. Rev Colomb Ciencias Quim Farm. 2014;43:217-33. https://doi.org/10.15446/rcciquifa

19. **Franco LA, Matiz GE, Pájaro I.** Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. Rev Salud Pública (Bogotá). 2012;14:695-709.

20. **Khan K.** The concept of dissolution efficiency. J Pharm Pharmacol. 1975;27:48-9. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x

21. **Serra C, Storpirtis S.** Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED por cento). Rev Bras Ciênc Farm. 2007;43:79-88. https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000100010

22. **Villaroel A, Clement Y, Sealy P, Löbenberg R, Montane L, Maharaj R, *et al*.** Comparing the dissolution profiles of seven metformin formulations in simulated intestinal fluid. Dissolution Technologies. 2015;22:17-22. https://doi.org/10.14227/DT220115P17

23. **Podczeck F.** Comparison of *in vitro* dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). Int J Pharm. 1993;97:93-100. https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90129-4

24. **Azarmi S, Roa W, Löbenberg R.** Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. Int J Pharm. 2007;328:12-21. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.001

25. **Food and Drugs Administration.** Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for imme- diate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system: Guidance for industry. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en:https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf

26. **Frutos G, Ocaña J.** Técnicas de remuestreo en la comparación de curvas de disolución de fármacos. An Real Acad Farm. 2011;77:1-19.

26. **Stevens R, Gray V, Dorantes A, Gold L, Pham L.** Scientific and regulatory standards for assessing product performance using the similarity factor, f2. AAPS J. 2015;17:301-6. https://doi.org/10.1208/s12248-015-9723-y 27.

27. **Wadher KJ, Kakde RB, Umekar MJ.** Development of a sustained-release tablet of metformin hydrochloride containing hydrophilic eudragit and ethyl cellulose polymer. International Journal of Comprehensive Pharmacy. 2011;2:1-6.

28. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Lineamientos para la implementación de la política de seguridad del paciente en la República de Colombia - 2008. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/LINEAMIENTOS_IMPLEMENTACION_POLITICA_SEGURIDAD_DEL_PACIENTE.pdf

29. **Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Rau T, Schmidt A, *et al.*** Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. Br J Clin Pharmacol. 2005;59:80-4. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02226.x

30. **World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.** Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability.. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7. Fecha de consulta: 9 de abril de 2018. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf

Biomédica 2018;38:496-506
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4262

ARTÍCULO ORIGINAL

Effects of exercise on the cognition of older women treated with lovastatin

Edgardo Molina-Sotomayor[1], Rocío Arreguín-Moreno[2], Fernando Rodríguez-Rodríguez[3], Francisco Pradas[4], Juan Antonio León[4], José Antonio González-Jurado[5]

[1] Departamento de Educación Física, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago de Chile, Chile
[2] Departamento de Psicología y Ciencias de la Comunicación, Universidad de Sonora, Hermosillo, México
[3] Grupo IRyS, Escuela de Educación Física, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile
[4] Departamento de Expresión Musical, Plástica y Corporal, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España
[5] Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Introduction: The deterioration of cognition is highly predominant in older adults.
Objective: The aim of this study was to analyze the effects of a walking program on the cognition and blood concentration of lipids in women over 60 years of age who were being treated with lovastatin.
Materials and methods: Participants were distributed in two groups: An exercise group (EG, n=45) with aerobic training and an inactive sedentary group (SG, n=22). The cognitive state of the subjects was assessed through the Spanish *Mini-Cog Test* version of the MMSE; lipoproteins were quantified using a lipid profile test, and the cardiorespiratory fitness was measured using the six-minute walking test (6MWT).
Results: EG showed a significant increase ($p<0.05$) in cardiorespiratory fitness and in HDL-C concentrations. Furthermore, the results from the cognition tests showed a large effect size in spatial orientation and in and calculation. The decrease in LDL-C was not significant ($p>0.05$).
Conclusion: A controlled and progressive walking program for older women treated with Lovastatin may induce a boost of brain activity linked to HDL-C, which could delay cognitive impairment.

Key words: Exercise; cognition; dyslipidemia; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; mental health; aging.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4262

Efectos del ejercicio físico sobre la cognición en mujeres mayores tratadas con lovastatina

Introducción. El deterioro cognitivo tiene una gran incidencia en el adulto mayor.
Objetivo. El principal objetivo de este estudio fue analizar los efectos sobre la cognición y la concentración de lípidos de un programa de caminatas en mujeres mayores de 60 años tratadas con lovastatina.
Materiales y métodos. Las participantes se distribuyeron en dos grupos: uno con ejercicio (EG, n=45) sometido a entrenamiento aeróbico y otro inactivo o sedentario (SG, n=22). El estado cognitivo se evaluó mediante la versión en español del *Mini-Mental Test*. Los niveles de lipoproteínas se midieron con una prueba de perfil lipídico y la aptitud cardiorrespiratoria se valoró con la prueba de caminata de 6 minutos (*Six-Minute Walking Test*, 6MWT).
Resultados. El grupo con ejercicio mostró una mejora significativa ($p<0,05$) de la aptitud cardiorrespiratoria y de las concentraciones de colesterol HDL. Además, en la prueba de cognición se observó un efecto de gran tamaño en la orientación espacial, en la atención y en el cálculo. La reducción del colesterol LDL no fue significativa.
Conclusión. Un programa de entrenamiento progresivo y supervisado para mujeres mayores tratadas con lovastatina, podría mejorar la actividad cerebral relacionada con el colesterol HDL, lo cual podría retrasar el deterioro cognitivo.
Palabras clave: ejercicio; cognición; dislipidemias; inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa; salud mental; envejecimiento.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4262

Contribución de los autores:
All authors contributed to the idea and the design of the study, the data analysis and interpretation, and to the manuscript drafting.

A sedentary lifestyle is a determining factor for the appearance of dyslipidemia, which is associated with the development of atherosclerotic diseases (1,2). Recent studies have reported on the effects of supervised exercise on the improvement of blood pressure (3,4), the decrease in LDL-C (5,6), and the increase in HDL-C (7,8). The efficiency of cardiorespiratory fitness training has also been demonstrated, as it drives beneficial changes in the levels of serum lipoproteins in women and obese men (9).

Several studies have reported the beneficial effects of regular and systematic exercise to maintain normal lipid levels, to increase HDL-C concentrations, (10) and to prevent atheroma plaque formation reducing LDL-C (11). In this sense, it has been previously shown that the length and type the training program seem to be essential elements of the effect on plasma lipoproteins (12-14). However, despite all the physiological and enzymatic changes caused by training, the mechanisms by which exercise reduces atherogenic risk are still unknown (15). Apparently, its beneficial effects on the reduction of high plasma cholesterol (16,17) depend upon the characteristics of exercise training (18), which demands more research on the effects of the type and intensity of exercise for the reduction of blood lipids (Wells JR. Medium-intensity rhythmic exercise and high-intensity resistance exercise reduces fasting plasma cholesterol/HDL ratio. 37th Congress of IUPS (Birmingham, UK) (2013), Proc. 37th IUPS, PCC236).

Statin treatments have also been shown to have a beneficial effect on the reduction of total cholesterol and LDL-C and on the prevention of arterial diseases and ischemic cerebrovascular accidents (19), thus becoming a cornerstone for the treatment of dyslipidemia (20,21). While some researchers have found mild adverse effects on cognition (22), others studies have reported a beneficial effect of statins on cognitive function (23-25), and others could not prove its beneficial effect on cognitive function in elders (26,27). Therefore, firm conclusions regarding whether statin use affects cognition function and dementia remain elusive.

Corresponding author:
José Antonio González-Jurado, Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Carretera de Utrera km 1, CP: 41013, Sevilla, España
Telephone: (+34) 651 517 571
jagonjur@upo.es

Concern exists that statins may be a causative factor for cognitive problems; however, this adverse effect appears to be rare and likely represents a yet-to-be-defined vulnerability in susceptible individuals (28).

In this regard, it seems clear that there is a relationship between cognitive disturbance and increased concentrations of serum low-density lipoproteins (29-31); also, low levels of HDL-C seem to be linked to poor cognitive function (32,33).

It has been shown that exercise could reduce the risk of cognitive decline in older people (34,35), and although a systematic review concluded that there is no solid evidence that exercise improves cognition in older adults, some studies have also reported the need for further research with exercise to confirm its effect on cognition (36,37). Accordingly, a preventive effect on cognitive decline has been attributed to exercise (38), since it improves frontal lobe activity (39) and brain plasticity (40) favoring cognitive performance and executive function in adults (41). Moreover, it has been shown that exercise activates numerous molecular and cellular signals involved in multiple processes of the central nervous system (42) with large benefits for mental health and against depressive states (43), which also calls for further research to confirm its effects on cognition (37).

Likewise, low concentrations of HDL-C combined with inflammatory states are considered as predicting factors of a poor general cognitive performance and a decrease in information processing speed (44). On the other hand, an increase of HDL-C concentrations has been observed as a response to an exercise program of aerobic resistance (45) along with an adequate diet (46), where low concentrations of HDL-C were associated with memory decline, which is the first stage of mild cognitive decline (47), coronary diseases, and long-term depressive symptoms (48).

A recent study reported that the combination of statins and exercise appears to be associated with significant improvement in the cognition of patients with coronary artery disease and mild pre-existing cognitive dysfunction (49).

The associations between plasma lipids and cognition and the underlying mechanism, as well as the relationship between statins and cognitive function, are complex and currently not fully understood.

Therefore, more research will provide insights into the causes and interdependencies of cognitive impairment and dementia (28).

The purpose of this study was to analyze the effects of progressive walk-based cardiorespiratory exercise on cognitive function and the serum levels of HDL-C and LDL-C, in older women on antilipemic treatment with lovastatin.

Materials and methods

We conducted a quasi-experimental, non-probabilistic prospective study in a two-group pre-test-post-test design. The sample (n=67) was composed of older adult women who were patients of the health center "*La Estrella"* at the commune of Pudahuel (Chile). These women were diagnosed with dyslipidemia and were following a lovastatin treatment (20 mg/day). The sample size was calculated with a 5 % alpha and a 95% confidence level. The women were randomly assigned to the exercise group (EG, n=45) with (X±SD) 67.8 ± 5.0 years of age and the sedentary group (SG, n=22) with (X±SD) 71.9 ± 5.4 years of age. The women in both groups showed a level of education that allowed them to read and write without help.

The biochemical profile to determine LDL-C and HDL-C concentrations was performed from 10 ml blood samples extracted from each subject after 12 hours fasting. Cognitive decline was assessed through the Mini-Cog Test Spanish version (50) based on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (51), with a total score of three points. The cut-off for cognitive decline is 24/25 for the sum of the domains of temporal and spatial orientation, fixation-immediate recall, attention-calculation, delayed recall, and language (52).

The six-minute walking test (6MWT) was used to assess cardiorespiratory performance (VO_2 max). It showed good validity and reliability at estimating maximum aerobic capacity in subjects with different pathologies (53-56) and accuracy at predicting maximum cardiorespiratory function in the healthy population (57) and assessing health-related physical fitness (58). It was applied before and after the intervention in homogenous groups of five people at a 400 m flat track.

The following inclusion criteria were considered: (i) Women between 60 and 80 years of age participating in the cardiovascular program of the health center "*La Estrella*" with their clinical tests updated; (ii) medical clearance compatible with the requirements of the cardiovascular training; (iii) patients diagnosed with dyslipidemia and treated with lovastatin (20 mg/day); (iv) pharmacological treatment length between 13 and 15 months; (v) MMSE score ≤24 points, i.e., "mild cognitive decline"; (vi) patients with reading and writing skills, and (vii) signed informed consent approved by the board of the health center and the Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación in Santiago de Chile.

The exclusion criteria considered were: (i) Depressive patients with medication; (ii) patients with pathologic conditions incompatible with exercise; (iii) patients without the basic educational level, and (iv) patients with severe pathologies during the study.

The cardiorespiratory training consisted of a progressive walk on a horizontal plane, throughout a period of 16 consecutive weeks distributed in three sessions per week one hour per session, with two active rest periods of 5 minutes.

The progressive walk training program included these phases: A 10-minute warm-up for joint mobility and general and specific flexibility. The following chart shows the main characteristics of the program:

	Mesocycle 1				Mesocycle 2			
Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8
%VO_2max.	45	45	50	45	50	45	50	60
Km/hour	2.7	2.7	3.3	2.7	3.3	2.7	3.3	4.3
	Mesocycle 3				Mesocycle 4			
Weeks	9	10	11	12	13	14	15	16
%VO_2max.	45	50	60	50	60	45	50	60
Km/hour	2.7	3.3	4.3	3.3	4.3	2.7	3.3	4.3

The cool-down routine was done for 10 minutes including general and specific flexibility.

Data analysis

The statistical processing of data was performed using the IBM SPSS 20™ software. The normality was tested with the Shapiro-Wilk test and the homoscedasticity with the Levene test. The two groups were compared using the Student´s t-test if they met the conditions of normality and equal variances, and the Mann-Whitney´s U-test was used otherwise. The Student´s t-test or the Wilcoxon test were used to compare paired data according to their normality. The effect size was

calculated according to the Cohen´s equation (59). Regression and correlation among the variables of interest were calculated based on the regression curve and the correlation coefficient, respectively.

Ethical considerations

The project was approved by the Ethical Committee of the *Universidad Pablo de Olavide* in Seville and all the procedures met the indications of the Declaration of Helsinki approved by the World Medical Association (60).

Results

Table 1 shows the mean values and standard deviations obtained before and after the intervention, as well as the differences between the pre-tests and post-tests in both groups. It also shows the statistical significance values of the intragroup comparisons (paired data) for the means between pre- and post-tests and the effect size of such intervention. SG showed a slight non-significant decrease (p=0.518) in the distance walked at the end of the experiment with the 6MWT; however, EG showed a remarkable and statistically significant increase (p<0.05) at the end of the intervention. It also presents the changes produced in cognition in both groups, showing a significant increase (p<0.05) and a large effect size in the MMSE scores in EG, whereas SG did not show significant changes (p=0.564) between pre-test and post-test. With respect to HDL-C levels, there was a statistically significant decrease in SG (p<0.05), while EG showed significant increases in HDL-C plasma concentration (p<0.05). Finally, this table also shows the results obtained from LDL-C levels, with non-significant decreases and a small effect size in both groups.

Table 2 shows the intragroup differences of the cognitive dimensions assessed by the MMSE, with a large effect size (p<0.05) in spatial orientation, attention, and calculation and a moderate effect in temporal orientation, fixation, recall, and language in EG. In contrast, SG showed no significant differences in the measurements analyzed.

Figure 1 shows the percentages of change between pre-test and post-test comparing such changes between groups. Except for LDL-C concentrations, there were statistically significant differences (p<0.001) in the rest of the variables between SG and EG.

Table 1. Intragroup differences of the variables studied

Exercise group (n=45)						
	Pre (Mean ± SD)	**Post (Mean ± SD)**	**Change (Mean ± SD)**	**p value***	**Effect size§**	**Magnitude**
MMSE (score)	23.9 ± 2.1	27 ± 1.9	3.2 ± 2.3	0.000	1.67	Large
HDL-C (mg/dl)	49.8 ± 7.5	55.2 ± 10.1	5.4 ± 6.1	0.000	0.53	Medium
LDL-C (mg/dl)	130 ± 29.5	127 ± 28.8	-3.3 ± 33.6	0.509	0.11	Small
6MWT (meters)	547 ± 42.3	572 ± 43.6	25.1 ± 27.9	0.000	0.58	Medium
Sedentary group (n=22)						
	Pre (Mean ± SD)	**Post (Mean ± SD)**	**Change (Mean ± SD)**	**p value***	**Effect size§**	**Magnitude**
MMSE (score)	23.5 ± 1.7	23.7±2.1	0.3 ± 1.8	0.564	0.13	Small
HDL-C (mg/dl)	52.4 ± 11.2	47.5 ± 12.1	-4.9 ± 3.6	0.000	0.4	Medium
LDL-C (mg/dl)	140 ± 25.7	135 ± 26	-5 ± 15.2	0.137	0.2	Small
6MWT (meters)	406 ± 62.9	401 ± 77.4	-5 ± 35.4	0.518	0.06	Small

MMSE: Mini-Mental State Examination; HDL-C: HDL-Cholesterol; LDL-C: LDL-Cholesterol; 6MWT: The six-minutes walking test
*: Student's t test or Wilcoxon Significant: p<0.05
§: Effect size (Cohen 1988)

Table 2. Intragroup differences in the cognitive dimensions of the MMSE1

Exercise group (n=45)						
	Pre (Mean ± SD)	**Post (Mean ± SD)**	**Change (Mean ± SD)**	**p value***	**Effect size§**	**Magnitude**
Temporal Orientation	4.49 ± 0.55	4.76 ± 0.43	0.27 ± 0.45	0.001	0.61	Medium
Spatial Orientation	4.49 ± 0.66	4.82 ± 0.39	0.33 ± 0.64	0.002	0.86	Large
Fixation	2.67 ± 0.52	2.89 ± 0.32	0.22 ± 0.52	0.008	0.70	Medium
Attention and Calculation	2.42 ± 1.22	3.69 ± 1.36	1.27 ± 1.36	0.000	0.93	Large
Recall	2.42 ± 0.62	2.69 ± 0.47	0.27 ± 0.62	0.008	0.57	Medium
Language	7.38 ± 1.27	8.13 ± 0.99	0.76 ± 1.32	0.001	0.76	Medium
MMSE	23.9 ± 2.1	27 ± 1.9	3.2 ± 2.3	0.000	1.68	Large
Sedentary group (n=22)						
	Pre (Mean ± SD)	**Post (Mean ± SD)**	**Change (Mean ± SD)**	**p value***	**Effect size§**	**Magnitude**
Temporal orientation	4.55 ± 0.67	4.73 ± 0.55	0.18 ± 0.80	0.271	0.33	Small
Spatial orientation	4.91 ± 0.29	4.91 ± 0.29	0.00 ± 0.44	1.000	0.00	
Fixation	2.91 ± 0.29	2.95 ± 0.21	0.05 ± 0.38	0.564	0.21	Small
Attention and calculation	1.36 ± 1.40	1.09 ± 1.41	-0.27 ± 1.49	0.382	-0.19	Small
Recall	2.64 ± 0.58	2.64 ± 0.58	0.00 ± 0.76	1.000	0.00	
Language	7.09 ± 1.02	7.41 ± 1.26	0.32 ± 0.89	0.100	0.25	Small
MMSE	23.5 ± 1.74	23.7 ± 2.05	0.27 ± 1.78	0.564	0.13	Small

[1]MMSE: Mini-Mental State Examination
*: Student's t-test or Wilcoxon Significant: p<0.05
§: Effect size (Cohen 1988)

Figure 2 shows the association of the results obtained after the intervention between the variables "fitness expressed in distance walked in 6 minutes" and the MMSE scores in EG and SG.SG showed a negative correlation (r=-0.08; R^2=0.007) with a wide scatter of the data with respect to the regression line. However, EG at the end of the study showed a positive although weak correlation (r=0.22; R^2=0.049). In both cases, the results were not significant.

Figure 3 shows the results obtained in the linear regression analysis between the final results of the 6MWT and the HDL-C (mg/dl).

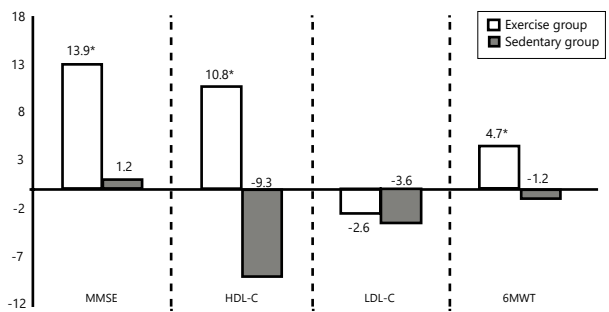

Figure 1. Intergroup comparisons and percent change
* p<0.001 Mann-Whitney U test

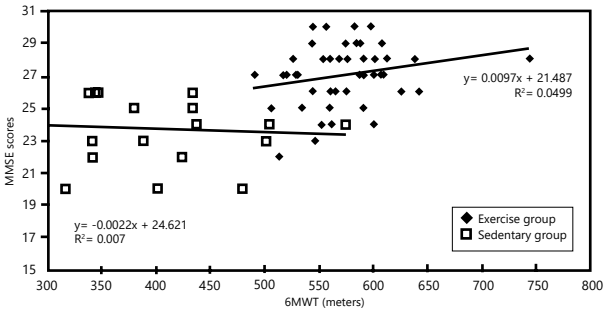

Figure 2. Post-intervention linear regression analysis between 6MWT and MMSE. No significant correlation was found in any of the groups (p>0.05)

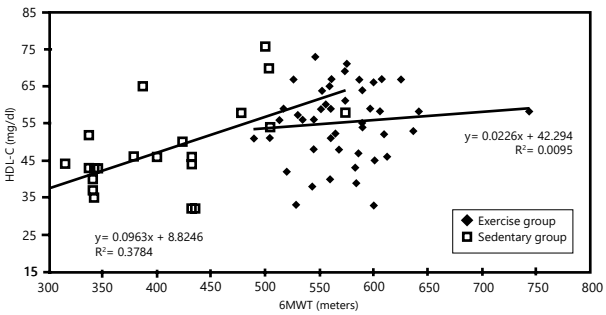

Figure 3. Post-intervention linear regression analysis between 6MWT and HDL-C. We found no significant correlation in the exercise group (p>0.05) and a significant correlation in the sedentary group (p<0.05)

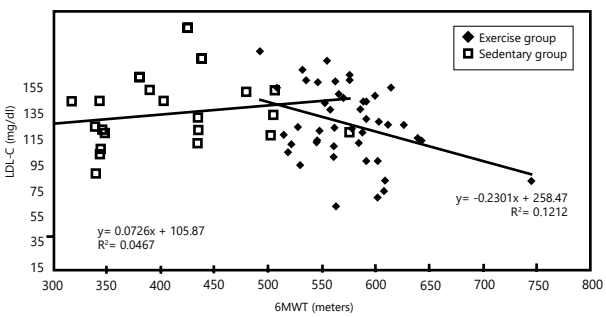

Figure 4. Post-intervention linear regression analysis between 6MWT and HDL-C. No significant correlation in the sedentary group (p>0.05) and significant correlation in the exercise group (p<0.05)

The association between these two variables at the end of the study in SG showed statistical significance (r=0.61; R^2=0.37). However, the results of EG showed a weak (r=0.09; R^2=0.009), non-significant correlation.

Figure 4 shows that the scatter between cardiorespiratory performance (6MWT) and LDL-C concentrations after the intervention presented a positive, weak correlation (r=0.21; R^2=0.046) in SG that was not significant (p>0.05); in turn, EG showed a negative correlation coefficient (r=-0.34; R^2=0.12) that was statistically significant (p<0.05).

Discussion

The aim of this study was to analyze the effects of systematized exercise on cognitive decline and plasma lipoproteins concentrations. At the beginning of the study, the presence of mild cognitive impairment was verified in the two groups studied; however, at the end of the intervention, EG showed a normal cognitive state with a significant increase (p<0.05) in the comparison between the MMSE pre- and post-tests. SG did not show significant changes in cognition (table 1). Thus, the differences between groups in the percentages of change were statistically significant for this variable (p<0.001) (figure 1). Therefore, the group that combined a training program with a lovastatin treatment (EG) obtained a beneficial effect on mild cognitive decline with a large effect size in the increase of MMSE scores. These results are consistent with the study by Sparks, et al. (61), who reported that MMSE performance decreased significantly with time in those subjects that did not take any lipid reducing drug. They also observed a significant correlation between MMSE and HDL in subjects treated with statins, although the existing evidence to prove the role of physical activity in the improvement of cognition in older adults is limited (36).

The absence of changes in MMSE in SG could be associated with mild cognitive decline, considered as a precursor of cognitive decline, which in turn compromises one or more higher mental functions (62,63). In this sense, it has been reported that some statins have differentiated effects on brain function: they can deteriorate cognition or either have a neutral or beneficial effect. However, some findings reported in the literature contrast with the effects related to statins. A slight decrease in cognitive decline has been observed in older people (64) while another study reports on the differentiated effects on brain function (65), which suggest that further research is required to confirm or refute the possible effects of statins on cognitive function.

Delving into this argument, in this study no significant differences were found (p>0.05) for SG, neither in the MMSE scores nor in any of its measurements, whereas EG showed statistically

significant differences (p<0.05) in six dimensions of the MMSE (table 2), with a large effect size in spatial orientation and attention and in calculation, and a moderate effect size for temporal orientation, fixation, recall, and language. Thereby, the lovastatin treatment combined with an improved level of cardiorespiratory fitness seems to induce a protective effect on cognition in older women, which is in line with other studies reporting that physical activities like walking may help improve cognitive function in patients with vascular cognitive impairment of subcortical origin (66), or with studies which state that greater cardiorespiratory fitness is strongly related to global cognitive function, attention/executive function, information processing speed, problem solving, and inhibition (67,68). It has also been demonstrated that exercise with moderate intensity improves cognitive function by influencing certain regions of the brain, like the prefrontal area and the hippocampus, increasing memory and executive function mainly through aerobic or cardiorespiratory exercise (69). In combination with the treatment with statins, exercise could have beneficial effects on blood lipid levels and, thus, on brain functions (70), although in this study no significant relationship was found between the total distance walked and the general MMSE score (figure 2). Even though physical activity has been associated with neurological improvements, other mechanisms could also be involved, like neurogenesis, synaptogenesis or changes in the levels of inflammatory markers (68), variables that were not monitored in this study.

Table 1 shows a significant decrease in HDL-C blood levels (p<0.05) in SG. This suggests that the treatment with lovastatin on its own did not increase HDL-C concentration, which is consistent with other studies reporting that statins do not alter the relationship between HDL-C and the level of cardiovascular risk (71). On the other hand, EG showed the opposite inclination, with a significant increase (p<0.05) in the levels of HDL-C and a medium effect size (table 1), which is in line with other studies reporting that statins could reduce the risk of cerebrovascular accidents (72), although in this case, the differential element was the exercise program carried out by the group.

Likewise, a positive relationship was found between cardiorespiratory fitness (6MWT) and HDL-C concentrations in both groups (figure 3). However, this correlation was statistically significant only in SG (p<0.05), i.e., those subjects with better cardiorespiratory fitness showed greater levels of HDL-C. Although it has been reported that cardiorespiratory exercise increases HDL-C concentrations (73), in the present study there was a weak, non-significant correlation (p>0.05) between physical performance and HDL-C concentrations in the group that carried out the exercise program (figure 3). Similar results have been found in a study reporting that a form of statin (simvastatin) attenuates the increase of cardiorespiratory fitness and the mitochondrial content in muscles when it is combined with exercise in patients under the risk of metabolic syndrome (74). Although the data of the correlations appear to be in contradiction, when the percentages of change between groups (figure 1) for the concentrations of HDL-C were compared, a significant difference (p<0.001) was observed between SG and EG, with a decrease of 9.3% and an increase of 10.8%, respectively.

With respect to the results obtained for LDL-C concentrations, table 1 shows a non-significant decrease (p>0.05) in SG with a small effect size. These results are in contrast with studies in which the use of statins produced significant reductions of LDL-C without severe side effects (75). Likewise, the differences in EG were not significant (p=0.509), even though it has been reported in patients with coronary disease that statin treatment combined with exercise resulted in the significant improvement of the arterial wall stiffness (76). After comparing the changes between groups, no significant differences were found in this variable (figure 1). In this sense, EG showed a statistically significant negative correlation (p<0.05) between cardiorespiratory fitness and LDL-C, whereas the correlation between the same variables was positive for SG, although not significant (p>0.05) (figure 4). These opposite trends between groups could be explained by the effect attributed to the lovastatin treatment on LDL-C, which may be due to the low dosage. In seventy-five studies related to coronary disease and the reducing effect of statins on cholesterol and its differentiated effects, it has been reported that a daily dose of 40-80 mg of lovastatin could decrease LDL-C by 30-40%, and 10-20 mg of lovastatin could decrease LDL-C by 20-30% (77), or it could be due to the effect attributed to the exercise program in EG (78).

Finally, regarding cardiorespiratory fitness, a non-significant decrease (p=0.518) was observed for SG in the distance walked (6MWT) after the

intervention, whereas the distance walked by EG increased significantly ($p<0.05$), with a moderate effect size (table 1). On the other hand, the differences in the percentages of change in 6MWT between groups (figure 1) were significant ($p<0.05$). This could be related to a reduction in the risk of dementia due to the direct relationship between brain functionality and integrity (79).

The results obtained in the present study support the beneficial effects of a monitored walk exercise of moderate intensity performed regularly and systematically and combined with the intake of 20 mg of lovastatin on a better prognosis of cognitive performance associated with the increase in the concentrations of high-density lipoproteins in the sample studied.

Furthermore, these findings reveal that sedentary older women, even with the intake of lovastatin, are more vulnerable to atherogenic damage due to the low concentrations of HDL-C and to the exiguous decreases of LDL-C. Likewise, a positive correlation has been observed between the improvements in cardiorespiratory fitness and the levels of HDL-C in the population studied.

Regarding limitations, only participants from a single health center were selected, which lowers the generalizability of these findings. This correlation was more evident in the sedentary group than in the active group, which shows that it is necessary to modify the present research design to elucidate the selective effects of lovastatin and aerobic exercise in older dyslipidemic adults. In addition, an important number of participants from the sedentary group dropped out, probably because in this group the monitoring of the exercise program was not carried out.

Conflicts of interest

The authors confirm that there are no known conflicts of interest associated with this article.

Financing

This study was funded by the research division of *Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación* (Santiago de Chile).

References

1. **Allison MA, Jensky NE, Marshall SJ, Bertoni AG, Cushman M.** Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: The multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Prev Med. 2012;42:8-13. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.09.023

2. **Koh Y, Ben-Ezra V, Biggerstaff KD, Nichols DL.** Responses of blood lipids and lipoproteins to extended-release niacin and exercise in sedentary postmenopausal women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65:924-32. https://doi.org/10.1093/gerona/glq097

3. **Jong-Hwan P, Masashi M, Masaki T, Noriaki K, Harumi H, Hyun-Shik K, *et al.*** Low-volume walking program improves cardiovascular-related health in older adults. J Sports Sci Med. 2014;13:624-31.

4. **van den Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, Jonker C, Deeg DJH.** The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact? Neurobiol Aging. 2012;33:196.e1-96.e12. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.024

5. **Lucio Mazini Filho M, Gama de Matos D, Minelli Rodrigues B, Jose Aidar F, Rezende de Oliveira Venturini G, da Silva Salgueiro R, *et al.*** The effects of 16 weeks of exercise on metabolic parameters, blood pressure, body mass index and functional autonomy in elderly women. Int Spotmed J. 2013;14:86-93.

6. **Sang-Ho L, Byoung-Do S, Sang-Mi C.** The effect of walking exercise on physical fitness and serum lipids in obese middle-aged women: Pilot study. J Phys Ther Sci. 2013;25:1533-6. https://doi.org/10.1589/jpts.25.1533

7. **Kosmidou KV, Douda HT, Eleftheriadou AI, Volaklis KA, Tokmakidis SP.** The effect of a 3-year combined exercise program on body composition and lipid profile in elderly women. Archives of Hellenic Medicine. 2014;31:191-9.

8. **Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S.** Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98:349-60. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.10.004

9. **Greene NP, Martin SE, Crouse SF.** Acute exercise and training alter blood lipid and lipoprotein profiles differently in overweight and obese men and women. Obesity. 2012;20:1618-27. https://doi.org/10.1038/oby.2012.65

10. **Macoris Colombo C, Michel de Macedo R, Morita Fernandes-Silva M, Moro Caporal A, Emilia Stinghen A, Roberto Costantini C, *et al.*** Short-term effects of moderate intensity physical activity in patients with metabolic syndrome. Einstein (Sao Paulo). 2013;11:324-30. http://dx.doi. org/10.1590/S1679-45082013000300011

11. **Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Ballestrieri F, Guidi GC.** Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects. Clin Chem Lab Med. 2006;44:322-6. https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.056

12. **Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, *et al.*** Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167:999-1008. https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999

13. **Wooten JS, Biggerstaff KD, Ben-Ezra V.** A single 1-h session of moderate-intensity aerobic exercise does not modify lipids and lipoproteins in normolipidemic obese women. Appl Physiol Nutr Metab. 2011;36:715-22. https://doi.org/110.1139/h11-090

14. **Boardley D, Fahlman M, Topp R, Morgan AL, McNevin N.** The impact of exercise training on blood lipids in older adults. Am J Geriatr Cardiol. 2007;16:30-5.

15. **Čaparevič Z, Kostič N, Čelič V, Čosič Z, Marina D, Ilič S, *et al.*** Effects of acute exercise on atherogenic lipids in untreated mild hypertensive patients. Vojnosanit Pregl. 2009;66:313-8.

16. **Tjønna AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, *et al.*** Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: A pilot study. Circulation. 2008;118:346-54. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822

17. **Martins RA, Veríssimo MT, Coelho e Silva MJ, Cumming SP, Teixeira AM.** Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. Lipids Health Dis. 2010;9:76. https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-76

18. **Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, Shields AT, Piner LW, Bales CW, *et al.*** Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). Am J Cardiol. 2011; 108:838-44. https://doi.org/10.1016/j.amjcard. 2011.04.037

19. **Poolsup N, Suksomboon N, Wongyaowarat K, Rungkanchananon B, Niyomrat P, Kongsuwan S.** Metaanalysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. J Clin Pharm Ther. 2012;37:166-72. https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01274.x

20. **Semple SJ.** Statin therapy, myopathy and exercise--a case report. Lipids Health Dis. 2012;11:40. https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-40

21. **Davignon J.** Pleiotropic effects of pitavastatin. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:518-35. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x

22. **Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F.** Statins and cognitive functioning in the elderly: A population-based study. J Alzheimers Dis. 2010;21:95-102. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100180

23. **Ghodke R, Tour N, Devi K.** Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. Metab Brain Dis. 2012;27:443-51. https://doi.org/10.1007/s11011-012-9343-5

24. **Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Koscik RL, *et al.*** Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2008;13:187-97. https://doi.org/10.3233/JAD-2008-13209

25. **Smith KB, Kang P, Sabbagh MN.** The effect of statins on rate of cognitive decline in mild cognitive impairment. Alzheimers Dement (N Y). 2017;3:149-56. https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.01.001

26. **van Vliet P.** Cholesterol and late-life cognitive decline. J Alzheimers Dis. 2012;30(Suppl.2):S147-62. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111028

27. **Bunt CW, Hogan AJ.** The effect of statins on dementia and cognitive decline. Am Fam Physician. 2017;95:151-2.

28. **Li R, Wang TJ, Lyu PY, Liu Y, Chen WH, Fan MY, *et al.*** Effects of plasma lipids and statins on cognitive function. Chin Med J. 2018;131:471-6. https://doi.org/10.4103/0366-6999.225062

29. **Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, Berg S, Pedersen NL.** Serum lipid levels and cognitive change in late life. J Am Geriatr Soc. 2010;58:501-9. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02739.x

30. **Parnowski T, Kałua B.** Global cardio - metabolic risk in pati-ents with cognitive dysfunction. Archives of Psychiatry & Psychotherapy. 2012;14:15-9.

31. **Meusel LA, Anderson ND, Parrott MD, Yuen W, Tchistiakova E, MacIntosh BJ, *et al.*** Brain function is linked to LDL cholesterol in older adults with cardiovascular risk. J Am Geriatr Soc. 2017;65:e51-5. https://doi.org/110.1111/jgs.14663

32. **McGrowder D, Riley C, Morrison EY, Gordon L.** The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, neurogenerative disorders, and cancer. Cholesterol. 2011:2011:496925. https://doi.org/10.1155/2011/496925

33. **Packard CJ, Westendorp RG, Stott DJ, Caslake MJ, Murray HM, Shepherd J, *et al.*** Association between apolipoprotein E4 and cognitive decline in elderly adults. J Am Geriatr Soc. 2007;55:1777-85. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01415.x

34. **Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat M-J, Bherer L.** Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2013;68:400-4. https://doi.org/10.1093/geronb/gbs069

35. **Yoon JE, Lee SM, Lim HS, Kim TH, Jeon JK, Mun MH.** The effects of cognitive activity combined with active extremity exercise on balance, walking activity, memory level and quality of life of an older adult sample with dementia. J Phys Ther Sci. 2013;25:1601-4. https://doi.org/10.1589/jpts.25.1601

36. **Snowden M, Steinman L, Mochan K, Grodstein F, Prohaska TR, Thurman DJ, *et al.*** Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: Review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. J Am Geriatr Soc. 2011;59:704-16. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03323.x

37. **Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, *et al.*** Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: A randomized, controlled pilot trial. Mult Scler. 2014;20:382-90. https://doi.org/10.1177/1352458513507358

38. **Meeusen R**. Exercise, nutrition and the brain. Sports Med. 2014;44(Suppl.1):47-56. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0150-5

39. **Andrade LP, Gobbi LT, Coelho FG, Christofoletti G, Riani Costa JL, Stella F.** Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: A controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2013;61:1919-26. https://doi.org/10.1111/jgs.12531

40. **Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, Boyd LA.** Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: Considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. Phys Ther. 2013;93:1707-16. https://doi.org/10.2522/ptj.20130053

41. **Masley S, Roetzheim R, Gualtieri T.** Aerobic exercise enhances cognitive flexibility. J Clin Psychol Med Settings. 2009;16:186-93. https://doi.org/10.1007/s10880-009-9159-6.

42. **Stroth SK.** Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. Neuropsychol Rehabil. 2009;19:223-43. https://doi.org/10.1080/09602010802091183

43. **Donaghy ME.** Exercise can seriously improve your mental health: Fact or fiction? Adv Physiother. 2007;9:76-88. https://doi.org/10.1080/14038190701395838

44. **van den Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, Jonker C, Deeg DJ.** Role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact? Neurobiol Aging. 2012;33:196.e1-12. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.024

45. **Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM.** Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. Lipids Health Dis. 2011;10:119-23. https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-119

46. **Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W.** Combined effects of aerobic exercise and diet on lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: A meta-analysis. J Obes. 2012;2012:985902. https://doi.org/10.1155/2012/985902

47. **Crisby M, Bronge L, Wahlund LO.** Low levels of high density lipoprotein increase the severity of cerebral white matter changes: Implications for prevention and treatment of cerebrovascular diseases. Curr Alzheimer Res. 2010;7:534-39. https://doi.org/10.2174/156720510792231694

48. **Lehto SM, Niskanen L, Tolmunen T, Hintikka J, Viinamäki H, Heiskanen T, *et al.*** Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2010;64:279-83. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02079.x

49. **Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Hamada M, Iwasaki Y, Horio E, *et al.*** A pilot study: The beneficial effects of combined statin-exercise therapy on cognitive function in patients with coronary artery disease and mild cognitive decline. Intern Med. 2017;56:641-9. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7703

50. **Beaman SRd, Beaman PE, García-Peña C, Villa MA, Heres J, Córdova A, *et al.*** Validation of a modified version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2004;11:1-11.

51. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

52. **Lourenço RA, Veras RP.** Mini-mental state examination: Psychometric characteristics in elderly outpatients. Rev Saúde Pública. 2006;40:712-9. https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023

53. **Mossberg KA, Fortini E**. Responsiveness and validity of the six-minute walk test in individuals with traumatic brain injury. Phys Ther. 2012;92:726-33. https://doi.org/10.2522/ptj.20110157

54. **Larsson UE, Reynisdottir S.** The six-minute walk test in outpatients with obesity: Reproducibility and known group validity. Physiother Res Int. 2008;13:84-93. https://doi.org/10.1002/pri.398

55. **Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, DiBenedetto A, Loton D, Seyler RD, *et al.*** Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: A systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010;21:13-21.

56. **Fowler RM, Jenkins SC, Maiorana AJ, Gain KR, O'Driscoll G, Gabbay E.** Measurement properties of the 6-min walk test in individuals with exercise-induced pulmonary arterial hypertension. Intern Med J. 2011;41:679-87. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02501.x

57. **Laskin JJ, Bundy S, Moore H, Swanson M, Thies H, Blair M.** Using a treadmill for the six minute walk test: Reliability and validity. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007;27:407-10. https://doi.org/10.1097/01.HCR.0000300270.45881.d0

58. **Tveter AT, Dagfinrud H, Moseng T, Holm I.** Measuring health-related physical fitness in physiotherapy practice: Reliability, validity, and feasibility of clinical field tests and a patient-reported measure. J Orthop Sports Phys Ther. 2014;44:206-16. https://doi.org/10.2519/jospt.2014.5042

59. **Cohen J.** Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Second edition. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988. p. 20-27

60. **World Medical Association.** Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. World Med J. 2013;59:199-202.

61. **Sparks DL, Kryscio RJ, Connor DJ, Sabbagh MN, Sparks LM, Lin Y, *et al.*** Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment: Results in a clinical trial cohort. Neurodegener Dis. 2010;7:183-6. https://doi.org/10.1159/000295660

62. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004;256:183-94. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

63. **Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, *et al.*** Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004;256:240-6. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

64. **Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, *et al.*** Statins and cognitive function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. Neurology. 2005;65:1388-94. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000182897.18229.ec

65. **Rojas-Fernández CH, Cameron J-CF.** Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. Ann Pharmacother. 2012;46:549-57. https://doi.org/10.1345/aph.1Q620

66. **Ihara M, Okamoto Y, Hase Y, Takahashi R.** Association of physical activity with the visuospatial/executive functions of the montreal cognitive assessment in patients with vascular cognitive impairment. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:e146-e51. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.007

67. **Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB.** A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. J Am Geriatr Soc. 2003;51:459-65. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x

68. **Cherry BJ, Zettel-Watson L, Chang JC, Shimizu R, Rutledge DN, Jones CJ.** Positive associations between physical and cognitive performance measures in fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93:62-71. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.006

69. **Wilbur J, Márquez DX, Fogg L, Wilson RS, Staffileno BA, Hoyem RL, *et al.*** The relationship between physical activity and cognition in older latinos. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2012;67:525-34. https://doi.org/10.1093/geronb/gbr137

70. **Kelly RB.** Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. Am Fam Physician. 2010;81:1097-102.

71. **Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH.** Meta-analysis: Statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. Ann Intern Med. 2010;153:800-8. https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00006

72. **Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP.** Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. Curr Top Med Chem. 2009;9:1291-7. https://doi.org/10.2174/1568026 09789869628

73. **Kelley GA, Kelley KS.** Aerobic exercise and HDL2-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2006;184:207-15. https://doi.org/10.1016/j.atherosclero sis.2005.04.005

74. **Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, *et al.*** Simvastatin impairs exercise training adaptations. J Am Coll Cardiol. 2013;62:709-14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.074

75. **Feuerstein JS, Bjerke WS.** Powdered red yeast rice and plant stanols and sterols to lower cholesterol. J Diet Suppl. 2012;9:110-5. https://doi.org/10.3109/19390211.2012.6826 45

76. **Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, *et al.*** Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. PLoS One. 2012;7:e41369. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0041369

77. **Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, Tai SH.** A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-51. https://doi.org/10.1111/ j.1365-2710.2009.01085.x

78. **Hagner W, Hagner-Derengowska M, Wiacek M, Zubrzycki IZ.** Changes in level of VO_2max, blood lipids, and waist circumference in the response to moderate endurance training as a function of ovarian aging. Menopause. 2009;16:1009-13. https://doi.org/10.1097/ gme.0b013e31819c0924

79. **Weinstein A, Erickson K.** Healthy body equals healthy mind. Generations. 2011;35:92-8.

Biomédica 2018;38:507-513
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4022

ARTÍCULO ORIGINAL

Actividad *in vitro* del tedizolid y de antibióticos de comparación en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en infecciones de piel y tejidos blandos en siete hospitales de Colombia

Aura Lucía Leal[1,2,3,4], María Victoria Ovalle[2], Jorge Alberto Cortés[2,5], Anita María Montañés[2,5], Zandra Rocío De la Rosa[3], José Yesid Rodríguez[6,7,8,9], Sandra Gualtero[10], Beatriz Ariza[11], Otto Sussman[12], María del Pilar Torres[12]

[1] Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Grebo, Bogotá, D.C., Colombia
[3] Departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia
[4] Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia
[5] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
[6] Departamento de Infectología, Clínica Laura Daniela, Cesar, Colombia
[7] Departamento de Infectología, Hospital Rosario Pumarejo, Cesar, Colombia
[8] Departamento de Infectología, Clínica Médicos Ltda., Cesar, Colombia
[9] Departamento de Infectología, Clínica Santa Isabel, Cesar, Colombia
[10] Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia
[11] Laboratorio Clínico, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia
[12] Unidad de Epidemiología Clínica, Clínica Palermo, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) causa infecciones graves de la piel y los tejidos blandos en los hospitales y, en los últimos años, en la comunidad. El tedizolid es una nueva oxazolidinona cuya potencia *in vitro* ha demostrado ser mayor que la del linezolid frente a este microorganismo.
Objetivo. Conocer la actividad antimicrobiana del tedizolid y de algunos antibióticos de comparación en aislamientos de SARM causante de infecciones de piel y tejidos blandos en hospitales de Colombia.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio multicéntrico prospectivo y descriptivo a lo largo de doce meses en siete hospitales de tercer nivel de Colombia. Se recolectaron aislamientos de SARM de pacientes adultos con infección de piel y tejidos blandos. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante la técnica de ETEST® (bioMérieux) del tedizolid, el linezolid, la vancomicina, la daptomicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y la clindamicina.
Resultados. Se obtuvieron aislamientos de SARM de 102 pacientes, de los cuales 56 (54,9 %) eran hombres; el promedio de edad fue de 46,8 años. La infección tuvo origen en la comunidad en 77 casos (75,4 %). El tipo de muestra que predominó fue el absceso (69 pacientes: 67,6 %). Todos los aislamientos fueron sensibles a tedizolid, linezolid, daptomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina. La actividad *in vitro* del tedizolid fue mayor que la del linezolid. Los intervalos de la CIM del tedizolid oscilaron entre 0,125 µg/ml y 0,5 µg/ml en tanto que los del linezolid fluctuaron entre 1 µg/m y 2 µg/ml.
Conclusiones. Las cepas circulantes de SARM en Colombia presentaron una gran sensibilidad al tedizolid, por lo cual sería una alternativa terapéutica para las infecciones de piel y tejidos blandos en nuestro medio.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; oxazolidinonas; infecciones de los tejidos blandos, Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4022

Contribución de los autores:
Aura Lucía Leal: diseño del estudio y coordinación del proyecto con los hospitales
María Victoria Ovalle: confirmación fenotípica, perfiles de resistencia y análisis de la información del laboratorio
Anita María Montañés, Zandra Rocío de la Rosa, José Yesid Rodríguez, Sandra Gualtero, Beatriz Ariza y María del Pilar Torres: recolección de los aislamientos
Todos los autores participaron en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis e interpretación de resultados, y la redacción del manuscrito.

***In vitro* activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals**

Introduction: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) causes severe skin and soft tissue infections in hospitals and, more recently, in the community. Tedizolid is a new second-generation oxazolidinone derivative having greater *in vitro* potency than linezolid against this type of microorganism.
Objectives: To evaluate the antimicrobial activity of tedizolid and other comparator antibiotics in MRSA isolates causing skin and soft tissue infections in Colombian hospitals.
Materials and methods: We conducted a prospective, multi-center descriptive study in seven tertiary-level hospitals in Colombia along a 12-month period. MRSA isolates were collected from adult patients with skin and soft tissue infections. Tedizolid, linezolid, vancomycin, daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by ETEST® (bioMérieux).
Results: MRSA isolates were obtained from 102 patients with an average age of 46.8 years of whom 56 (54.9%) were men. Infection was community-acquired in 77 cases (75.4%). Abscess-related samples predominated (69 patients: 67.6%). All isolates were susceptible to tedizolid, linezolid, daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin. Tedizolid had greater *in vitro* activity than linezolid. Tedizolid MIC intervals ranged from 0.125 µg/mL to 0.5 µg/mL while those of linezolid ranged from 1µg/mL to 2µg/mL.
Conclusions: MRSA strains circulating in Colombia are highly susceptible to tedizolid and can be considered a therapeutic alternative for hospitals and/or community-acquired skin and soft tissue infections.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; oxazolidinones; soft tissue infections, Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4022

Staphylococcus aureus es un importante agente responsable de varias infecciones en pacientes hospitalizados, incluidas la bacteriemia, la neumonía asociada con el respirador y las infecciones de piel y tejidos blandos (1). Los aislamientos de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) solían asociarse casi exclusivamente con infecciones de origen hospitalario, pero desde 1990 también se empezaron a detectar infecciones causadas por tales aislamientos en personas de la comunidad aparentemente sanas y sin factores de riesgo establecidos (2,3). Su diseminación se ha incrementado a nivel mundial en adultos y en niños, con manifestaciones clínicas como infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía y bacteriemia más patogénicas, asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo cual las ha convertido en un problema de salud pública (4,5).

La resistencia es un factor que contribuye al desarrollo de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y limita el efecto de algunos agentes antimicrobianos, lo que exige el desarrollo de nuevos tratamientos (6).

Correspondencia:
Aura Lucía Leal, Transversal 28A No 39-62, piso 2, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 316 5000, extensión 15023
allealc@unal.edu.co

En Colombia, el porcentaje de resistencia de *S. aureus* a la meticilina es elevado; según los reportes del Instituto Nacional de Salud, en el primer semestre de 2016 fueron de 30,1 % en unidades de cuidados intensivos y de 37,1 % en otras secciones hospitalarias (7), en tanto que, según algunos investigadores, dicha resistencia fue de 21,9 % en las primeras y de 26,9 % en las segundas (8). Según los informes del Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (Grebo), en el 2015 la resistencia de los aislamientos de SAMR en infecciones de piel y tejidos blandos fue de 42 % (9).

El fosfato de tedizolid es una nueva oxazolidinona con una potencia *in vitro* cuatro a ocho veces mayor que la del linezolid contra bacterias Gram positivas, como *S. aureus* (sensibles y resistentes a meticilina), *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. anginosus* (10). Su acción se produce por la unión a la fracción ribosómica 50S, inhibiendo la síntesis de proteínas. Además, tiene una muy buena penetración en piel y tejidos blandos en adultos, una gran biodisponibilidad y una prolongada vida media, lo que lo sitúa como un candidato para el tratamiento de este tipo de infección frente al aumento de la resistencia de los aislamientos de *S. aureus*. El tedizolid fue inicialmente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los

Estados Unidos en julio de 2014 y, recientemente, fue introducido en nuestro país.

Aunque en Colombia se dispone de un número importante de moléculas para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por SARM (doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxasol, clindamicina, vancomicina, linezolid, daptomicina, ceftarolina, tigeciclina y fosfomicina), es necesario verificar la actividad antimicrobiana *in vitro* de nuevas moléculas como el tedizolid que, según se anotó antes, cuentan con un adecuado perfil farmacocinético con muy buena penetración en la piel y los tejidos blandos, así como una prolongada vida media que permite la administración una vez al día por vía oral con gran biodisponibilidad; además, tiene un adecuado perfil de seguridad con escasos efectos secundarios e interacciones farmacológicas, lo que lo convierte en candidato para el tratamiento de este tipo de infección dado el aumento de la resistencia de los aislamientos de *S. aureus* (11).

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antimicrobiana *in vitro* del tedizolid y de otros antibióticos de comparación en aislamientos de *S.aureus* resistentes a meticilina, causantes de infecciones de piel y tejidos blandos en hospitales de tercer nivel de Colombia.

Materiales y métodos

Recolección de aislamientos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico prospectivo y descriptivo a lo largo de un periodo de 12 meses (entre enero y diciembre de 2016) en siete hospitales de tercer nivel de complejidad en dos ciudades de Colombia. Se recolectaron 102 aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina provenientes de pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con infección de piel y tejidos blandos, atendidos en las instituciones de salud participantes en el estudio. La información de los pacientes se recolectó utilizando un formato que incluía las variables de edad, sexo, tipo de muestra, diagnóstico de la infección, servicio hospitalario y tipo de infección.

Determinación de la sensibilidad antimicrobiana

En todos los aislamientos se confirmó la resistencia a oxacilina mediante el método de difusión en agar con disco de cefoxitin (30 µg), y se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante la técnica de ETEST® (BioMérieux) de los siguientes antibióticos: tedizolid, linezolid, vancomicina, daptomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina.

Se seleccionó esta técnica por mostrar una buena concordancia con el método de microdilución en caldo para *S. aureus* frente a las oxazolidinonas y los demás antibióticos de comparación (12). Los resultados de la prueba se interpretaron según las recomendaciones del fabricante. En el caso de los aislamientos con disminución de la sensibilidad a vancomicina, esta se confirmó mediante la técnica de microdilución en caldo. Las pruebas de sensibilidad y la interpretación de los resultados se ajustaron a los parámetros del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de los Estados Unidos para el 2016 (13). Como control de calidad de las pruebas de difusión en agar, se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC 25923 y, para el ETEST®, la cepa ATCC 29213.

Análisis de los datos

El análisis de la información sobre resistencia antimicrobiana se hizo con el programa Whonet, versión 5.6. Los análisis de los perfiles de sensibilidad y la determinación de la CIM_{50} y la CIM_{90} se ajustaron a las recomendaciones vigentes del CLSI 2016 (13). Además, se compararon las distribuciones de la CIM del tedizolid y el linezolid mediante un gráfico de dispersión con el programa Whonet.

Consideraciones éticas

Todos los hospitales participantes aprobaron el protocolo de investigación. En todos los casos, se garantizó la confidencialidad de la información. No se requirió consentimiento informado, ya que no hubo intervenciones, lo cual fue autorizado por todos los comités de ética e investigación de las instituciones participantes.

Resultados

De los 102 pacientes analizados, 56 (54,9 %) eran hombres. El promedio de edad fue de 46,8 años, con un rango entre 18 y 88 años. Los pacientes habían estado en los siguientes servicios de atención: hospitalización, 51 (50 %), urgencias, 45 (44,1 %) y consulta ambulatoria, seis (5,8 %). En 77 (75,4 %) de ellos, la infección se había iniciado en la comunidad, en 19 (18,6 %), se había asociado con la atención en salud y, en seis (5,8 %), se había originado en el hospital. Predominaron las muestras de abscesos con 69 (67,6 %) casos, de heridas quirúrgicas con 17 (16,6 %) casos, y de úlceras con 16 (15,6 %) casos.

Cuadro 1. Perfil de sensibilidad a tedizolid y antibióticos de comparación frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

Antibiótico	Rango de la CIM	CIM_{50}	CIM_{90}	S (%)	R (%)
Tedizolid	0,125 - 0,5	0,25	0,5	100	0
Linezolid	1 - 2	2	2	100	0
Clindamicina	0,064 - 512	0,125	0,5	90,2	9,8
Daptomicina	0,064 - 1	0,25	0,5	100	0
Trimetoprim/sulfametoxazol	0,023 - 0,5	0,064	0,125	100	0
Vancomicina	0,5 - 2	1	2	100	0

CIM: concentración inhibitoria mínima; % S: porcentaje de sensibilidad; % R: porcentaje de resistencia

Cuadro 2. Porcentaje acumulativo de la CIM de tedizolid y linezolid en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)

Antibiótico	CIM µg/ml (n-%)					
	0,125	0,25	0,5	1	2	4
Tedizolid	4 (3,9)	61 (59,8)	37 (36,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21(20,6)	81(79,4)	0 (0)

CIM: concentración inhibitoria mínima

Los resultados de sensibilidad a los antimicrobianos se presentan en el cuadro 1. Los 102 aislamientos de SARM registraron una sensibilidad de 100 % a vancomicina, daptomicina, linezolid, tedizolid y trimetoprim-sulfametoxazol, y de 90,2 %, a clindamicina. El tedizolid tuvo una mayor actividad *in vitro* en comparación con el linezolid. Los rangos de la CIM del tedizolid oscilaron entre 0,125 µg/ml y 0,5 µg/ml, en tanto que los del linezolid estuvieron entre 1 y 2 µg/ml. En cuanto a los porcentajes acumulativos de la CIM, en 61 (59,3 %) de los aislamientos la CIM del tedizolid fue de 0,25 µg/ml y, en 81 (79,4 %) de ellos la del linezolid fue de 2 µg/ml (cuadro 2). Los valores de la CIM_{50} del tedizolid estuvieron cuatro diluciones dobles por debajo de los del linezolid (0,25 µg/ml comparado con 2 µg/ml) y los de la CIM_{90}, tres diluciones dobles por debajo de los del linezolid (0,5 µg/ml comparado con 2 µg/ml).

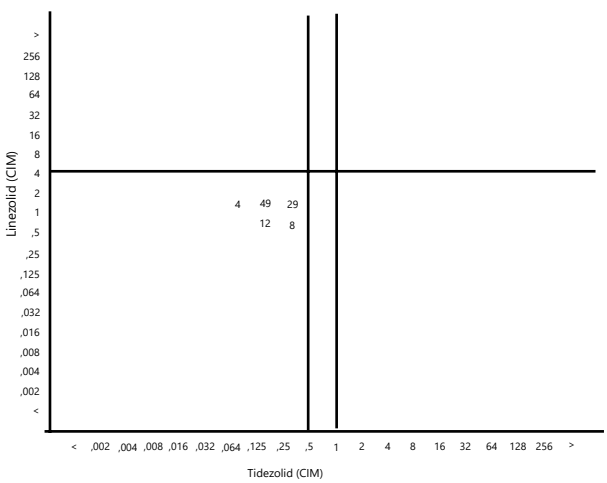

Figura 1. Gráfico de dispersión del tidezolid comparado con el linezolid en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)
CIM: concentración inhibitoria mínima

El análisis del gráfico de dispersión evidenció que los patrones más frecuentes fueron la CIM del tedizolid, de 0,25 µg/ml, y la del linezolid, de 2 µg/ml en 49 aislamientos; y la CIM del tedizolid de 0,25 µg/ml y del linezolid de 2 µg/ml en 29 aislamientos (figura 1).

Se observó que en 53 (51,9 %) de los aislamientos la CIM de la vancomicina fue de 1 µg/ml y, en 48 (47,05 %), de 2 µg/ml. En cuanto a los otros antibióticos probados, se observó que la CIM_{90} del trimetoprim-sulfametoxazol fue de 0,125 µg/ml, es decir, cuatro diluciones dobles por debajo del punto de corte de sensibilidad, en tanto que las de la daptomicina y la clindamicina se situaron una dilución doble por debajo del punto de corte de sensibilidad.

En cuanto al origen de la muestra, 5 % de los aislamientos de origen comunitario fueron resistentes a clindamicina comparados con 24 % de los aislamientos de pacientes con infecciones asociadas con la atención en salud y hospitalaria, pero con los demás agentes antimicrobianos probados no se encontraron diferencias en las distribuciones de las CIM.

Discusión

Las infecciones por *S. aureus* siguen siendo un importante problema tanto en la clínica como en el laboratorio de microbiología, especialmente por la presencia de resistencia a la meticilina, por lo cual la introducción de nuevos agentes, o la evaluación de los ya disponibles, es fundamental para seleccionar los tratamientos con base en los datos de la epidemiología propia de una región o país (14).

En este estudio de vigilancia, se evidenció la gran sensibilidad de los clones circulantes de SARM en Colombia al tedizolid y a las oxazolidinonas en general. Teniendo en cuenta que los clones circulantes cambian cada 5 a 10 años, esta información es de utilidad para los médicos tratantes y permite conocer las opciones de tratamiento para pacientes con sospecha de infección por *S. aureus*, especialmente, cuando se trata de infecciones de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad o en el hospital.

A principios del siglo XXI, los clones de SARM circulaban únicamente en los hospitales o en pacientes que habían estado en contacto con ámbitos hospitalarios. Hacia el segundo lustro del siglo, se detectaron clones de SARM en la comunidad. En el país, estos clones pertenecían a aquellos con el casete cromosómico (SCCmec) IV. En los años siguientes, su presencia se incrementó en la comunidad (15), y se documentó en infecciones asociadas con la atención en salud y en el hospital, así como la desaparición de los clones que circulaban previamente (16,17). Los datos del presente estudio evidenciaron que el tedizolid es una alternativa para estos pacientes, independientemente del lugar de adquisición de la infección (comunidad u hospital) o la situación (asociado o no a la atención en salud), con una sensibilidad de 100 %.

Además, en el presente estudio se confirmó la mayor potencia del tedizolid en comparación con el linezolid, tal como se ha registrado en estudios multicéntricos europeos y norteamericanos (18), pues su CIM se mantuvo en valores inferiores a los 0,5 µg/ml, en tanto que la del linezolid se ha reportado con valores entre 1 y 2 µg/ml, es decir que la potencia del primero suele ser entre cuatro y ocho veces mayor. Estos datos coinciden con los informados en estudios en Asia y Latinoamérica, en los cuales se ha informado que la CIM_{90} del tedizolid lo hace cuatro a ocho veces más activo que el linezolid (19).

En el presente estudio se evidenció la gran frecuencia de cepas de SARM en nuestro medio, con una CIM para la vancomicina superior a 1µg/ml (en 48 % de las cepas). En un estudio previo realizado en Bogotá, se sugirió la presencia de este cambio en la CIM de los aislamientos en un hospital de tercer nivel, pero la metodología no permitía determinar con precisión la proporción de aislamientos con una CIM elevada (mayor de 1 µg/ml) (20). En los estudios clínicos se ha demostrado que una CIM elevada de la vancomicina en pacientes con bacteriemia por SARM tiene un efecto deletéreo debido al impacto negativo sobre la posibilidad de alcanzar una relación adecuada del área bajo la curva. En diversos estudios se ha documentado cómo esta relación predice una menor probabilidad de fracaso terapéutico o de mortalidad cuando está por encima de 400 (21). Aunque ello no se ha demostrado en las infecciones de piel y tejidos blandos, es importante llamar la atención en torno a la necesidad de mantener la vigilancia de los aislamientos de SARM. Dada la poca información previa sobre la sensibilidad a la vancomicina, cabe suponer que las CIM de este antibiótico se han incrementado en Colombia en los últimos diez años.

La eficacia del tedizolid se ha demostrado en estudios comparativos en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos, incluidos grupos de población latinoamericana, en quienes se encontró SAMR en 27 a 42 % (22). Los datos del presente estudio sustentan su posible utilización en los aislamientos colombianos y, dada la menor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales y su administración una vez al día, sería una alternativa clínica clara para el paciente, especialmente en el ambulatorio (23).

Este fue un estudio de vigilancia de SARM en el que se recolectaron aislamientos previos a la introducción del medicamento en el mercado colombiano. Sin embargo, dado que el linezolid lleva en uso más de diez años, la frecuencia de resistencia parece ser considerablemente baja. En estudios multicéntricos alrededor del mundo, se ha determinado una tasa de resistencia extremadamente baja (inferior al 0,2 %), la mayoría de ellos con resistencia conferida por mutaciones en las proteínas ribosómicas o en el ARNr 23s (24). Es muy importante seguir haciendo este tipo de estudios después de la introducción del medicamento en el mercado para evaluar el comportamiento de la resistencia en el tiempo.

No sobra decir que un nuevo antibiótico debe introducirse siguiendo rigurosos protocolos para limitar su uso a las indicaciones aprobadas y en aquellas situaciones en las que haya un claro beneficio para el paciente y la comunidad.

En conclusión, en este estudio de vigilancia se evidenció una gran sensibilidad de las cepas circulantes en hospitales colombianos al tedizolid, con un aumento de la CIM comparada con la de la vancomicina según la información previa disponible, y con una pérdida de sensibilidad a la clindamicina del 20 %. El tedizolid constituye una alternativa terapéutica para las infecciones de piel y tejidos blandos en Colombia.

Agradecimientos

A todas las instituciones y laboratorios de microbiología participantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Este estudio fue financiado por una subvención de investigación independiente del Grupo Grebo, la Fundación CIC y la División de Salud y Laboratorios de Bayer.

Referencias

1. **Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, *et al.*** New insights into meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:96-104. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.028
2. **Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, *et al.*** Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. JAMA. 2003;290:2976-84.https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2976
3. **Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, *et al.*** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med. 2005;352:1436-44. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043252
4. **Ortiz-Covarrubiasa A, Fang E, Prokocimer PG, Flanaganb SD, Zhu X.** Surveillance of tedizolid activity and resistance: In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens collected over 5 years from the United States and Europe. Braz J Infect Dis. 2016;20:184-92. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.007
5. **Ochoa V, Guzmán AR, Caicedo Y.** Infección por Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad. Gastrohnup. 2012;2:S46-57.
6. **Fala L.** Sivextro (tedizolid phosphate) approved for the treatment of adults with acute bacterial skin and skin-structure infections. Am Health Drug Benefits. 2015;8:111-5.
7. **Instituto Nacional de Salud.** Resultados del programa de vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) 2015. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/examenes-de-inter%C3%A9s-en-salud-publica/Microbiologa/Resultados%20del%20Programa%20de%20Vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20Resistencia%20antimicrobiana%20en%20%20IAAS%20%202015.pdf
8. **Grupo para el Estudio de la Resistencia de los Antimicrobianos en Medellín, Grupo Gérmen.** Microorganismos. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.grupogermen.org/pdf/staphylococcus_aureus_12_14.pdf
9. **Grupo para el Control de Resistencia Bacteriana de Bogotá (Grebo).** Boletín informativo, años 2012-2014. Fecha de consulta: 20 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin_Grebo_2015.pdf
10. **Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, *et al.*** Tedizolid: A novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. Drugs. 2015;75:253-70. https://doi.org/10.1007/s40265-015-0352-7
11. **Bouza E, Muñoz P, Burillo A.** The role of tedizolid in skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. 2018;31:131-40. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000439
12. **Riedel S, Neoh KM, Eisinger S, Dam L, Tekle T, Carroll KC.** Comparison of commercial antimicrobial susceptibility test methods for testing of Staphylococcus aureus and Enterococci against vancomycina, daptomacyne and linezolid. J Clin Microbiol. 2014;52:2216-22. https://doi.org/10.1128/JCM.00957-14
13. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard. Twenty third information supplement. Document M100-S26. Wayne: CLSI; 2016.
14. **Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, *et al.*** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A review of the currently available treatment options. J Glob Antimicrob Resist. 2016;7:178-86. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.07.010
15. **Cortés JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL.** Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Bogotá, Colombia: Public Health implications. Rev Salud Pública. 2007;9:448-54. https://doi.org/10.1590/S0124-00642007000300013
16. **Portillo BC, Moreno JE, Yomayusa N, Álvarez CA, Cardozo BE, Escobar JA, *et al.*** Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Colombia. Int J Infect Dis. 2013;17:744-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.029
17. **Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Chen L, *et al.*** A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. Int J Med Microbiol. 2013;303:76-83. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2012.12.003

18. **Bensaci M, Sahm D.** Surveillance of tedizolid activity and resistance: In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens collected over 5 years from the United States and Europe. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;87:133-8. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.009

19. **Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Johnson B, Alder J, Sahm DF.** In vitro activity of tedizolid against Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae colleted in 2013 and 2014 from sites in Latin America, Australia, New Zealand and China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35:1933-9. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2744-3

20. **Jiménez A, Fajardo C.** Identificación de Staphylococcus aureus meticilino resistente con concentración inhibitoria mínima elevada a la vancomicina mediante los métodos de E-test y automatizados. Infectio. 2013;17:39-42. https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70047-X

21. **Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, *et al.*** Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1654-63. https://doi.org/10.1128/AAC.01485-12

22 **McCool R, Gould IM, Eales J, Barata T, Arber M.** Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA. BMC Infect Dis. 2017;17:39. http://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1341

23. **Burdette SD, Trotman R.** Tedizolid: The first once-daily oxazolidinone class antibiotic. Clin Infect Dis 2015;61:1315-21. https://doi.org/10.1093/cid/civ501

24. **Long KS, Vester B.** Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:603-12. https://doi.org/10.1128/AAC.05702-11

Biomédica 2018;38:514-520
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3779

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de las reacciones alérgicas a la vacuna triple viral en pacientes con alergia al huevo

Jorge Sánchez[1,2,3], Ruth Ramírez[1], Ricardo Cardona[1]

[1] Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (FUNDEMEB), Cartagena, Colombia
[3] Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Introducción. La vacunación es la intervención en salud pública más efectiva de todos los tiempos, pues reduce la mortalidad y la morbilidad de múltiples enfermedades infecciosas. En muchas ocasiones, la aplicación de las vacunas se retrasa por el temor a las reacciones alérgicas, lo cual es frecuente entre los pacientes con alergia al huevo que requieren la vacuna triple viral (rubeola-sarampión-parotiditis).
Objetivo. Evaluar la frecuencia de reacciones después de la aplicación de la vacuna triple viral en una población alérgica al huevo.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio retrospectivo multicéntrico (2014-2016) de pacientes con alergia al huevo que acudieron a centros de alergología de Medellín y requerían la aplicación de la vacuna triple viral.
Resultados. Noventa y cuatro pacientes cumplían los criterios de selección; 68,2 % de ellos presentaba síntomas cutáneos al consumir huevo; 22,3 %, reacción anafiláctica; 5,3 %, síntomas gastrointestinales, y 4,2 %, síntomas respiratorios. Independientemente de la gravedad de su reacción al huevo, todos los pacientes recibieron la vacuna triple viral y la toleraron bien.
Conclusión. Aunque la alergia al huevo es frecuente en la edad infantil, el riesgo de reacciones alérgicas después de aplicar la vacuna triple viral en esta población fue similar al de la población general, por lo que no se debe diferir su aplicación, incluso en pacientes con antecedentes de reacciones graves al huevo.

Palabras clave: vacunación; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola; hipersensibilidad al huevo; anafilaxia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3779

The frequency of allergic reactions to the triple viral vaccine in 94 patients with egg allergy

Introduction: Vaccination is the most effective public health intervention of all times, reducing the death and morbidity rates derived from multiple infectious diseases. In many cases, the administration and reception of vaccines is delayed due to the fear of allergic reactions; this is frequent among patients with allergy to egg who need the triple viral vaccine.
Objective: To evaluate the frequency of reactions after the administration of triple viral vaccine (Measles, Mumps and Rubella, MMR) in an egg-allergic population.
Materials and methods: We conducted a multi-center retrospective study (2014-2016) including patients with egg allergy who visited an allergology center and required the administration of the triple viral vaccine.
Results: A total of 94 patients met the selection criteria. From these patients, 68.2% had cutaneous symptoms, 22.3% had an anaphylactic reaction, 5.3% had gastrointestinal symptoms, and 4.2% had respiratory egg-related symptoms. Regardless of the severity of their reaction to egg, all patients received the triple viral vaccine and in 100% of the cases, it was well tolerated.
Conclusion: Although egg allergy is common in childhood, the risk of allergic reactions during the MMR vaccination in this population was similar to that in the general population, therefore, its use should not be deferred even in patients with a history of severe egg-related allergic reactions.

Key words: Vaccination; measles-mumps-rubella vaccine; egg hypersensitivity; anaphylaxis.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3779

Contribución de los autores:
Jorge Sánchez: idea central
Todos los autores contribuyeron en la recolección de datos de los pacientes y su análisis de los datos y la redacción del manuscrito.

La vacunación es uno de los avances médicos con mayor impacto en la salud de las personas y los animales. Su efecto en la prevención de diferentes infecciones bacterianas y virales ha permitido que muchas enfermedades prácticamente se hayan erradicado en el mundo, siendo la medida de salud pública más efectiva de todos los tiempos.

La frecuencia de las reacciones alérgicas a las vacunas ha sido bien documentada, con un rango de 1 en 50.000 a 1 en 1'000.000 de dosis (1). Esta amplia variación se debe a los tipos de estudio: en los basados en los reportes de los propios participantes se registra una tasa más alta y, en aquellos con registros por parte del personal de salud, esta es notablemente menor. Los pacientes pueden tener síntomas inmediatamente después de la administración de una vacuna, aunque no siempre son alérgicos y, aun así, es común que le den esta denominación a su reacción, lo cual tiene un impacto significativo en la percepción que el paciente y sus familiares tienen de las vacunas y en su disposición a futuras vacunaciones. Por lo general, los síntomas no alérgicos suelen ser pasajeros y su impacto es mínimo en comparación con el beneficio esperado por la protección conferida por la vacuna.

Las reacciones alérgicas a las vacunas suelen estar mediadas por la IgE y su gravedad varía según el sistema afectado; los síntomas pueden ser cutáneos (brote micropapular, eritema, prurito), respiratorios (disnea, ahogo, síntomas nasales) o multisistémicos; la reacción anafiláctica es la más grave, con una frecuencia entre 1 por 100.000 y 1 por 1'000.000 de dosis entre las vacunas de uso más frecuente (1).

Debido al aumento en la prevalencia de las alergias, así como en la cobertura mundial de la vacunación como medida de salud pública, no es sorprendente que aumenten los temores sobre las posibles reacciones secundarias a la vacunación, en especial, a las vacunas de influenza (producidas en embriones de pollo) y a la triple viral (fabricada en fibroblastos de embriones de pollo) entre pacientes con antecedentes de alergia al huevo mediada por IgE, ya que las vacunas pueden tener trazas de sus proteínas.

Correspondencia:
Jorge Sánchez, Carrera 42 Nº 7 sur-92, apartamento 1710, Medellín, Colombia
Teléfono: (573) (300) 393 4000
jorgem.sanchez@udea.edu.co

En este grupo de la población, la preocupación del personal de salud encargado de administrar las vacunas se ha convertido en una barrera de acceso a la vacunación. Esto ocurre a pesar de que en varios estudios se ha demostrado que la frecuencia de reacciones entre los pacientes alérgicos al huevo es similar a la de la población general y que los beneficios esperados de la vacunación superan de forma considerable los riesgos hipotéticos. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *World Allergy Organization* (WAO), recomiendan en varios documentos la aplicación de estas vacunas en toda la población, con antecedentes de alergia al huevo o sin ellos, advirtiendo que no se requieren cuidados especiales o estudios previos antes de su aplicación (2,3). Sin embargo, las restricciones y los retrasos en la aplicación de estas vacunas siguen siendo comunes en la población con alergia al huevo (2,3).

En este estudio se evaluó la frecuencia de las reacciones alérgicas en un grupo de pacientes con alergia al huevo, después de la aplicación de la vacuna triple viral. Asimismo, se describió cómo el antecedente de reacciones al huevo genera un retraso en la oportuna aplicación de esta vacuna.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y selección de la población

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico. Se incluyeron pacientes con antecedentes de reacción al huevo que consultaron entre enero del 2014 y agosto del 2016 a uno de los centros de alergología de Medellín participantes en el estudio, y que requerían la aplicación de la vacuna triple viral.

Se recolectaron sus datos demográficos, tipo de reacción, edad de inicio de las reacciones al huevo, frecuencia de las reacciones, edad de la última reacción y gravedad.

Evaluación del componente atópico de la reacción al huevo

La atopia se evaluó en todos los pacientes con antecedentes de reacción al huevo. Se hicieron tanto pruebas cutáneas de alergia como pruebas serológicas encaminadas a determinar la presencia de IgE específicas para huevo, y se incluyeron incluso aquellos que solo se habían sometido a una de las pruebas. En las pruebas se evaluaron los siguientes componentes del huevo: huevo entero, clara de huevo, yema de huevo, ovoalbúmina (Gal

d 2), ovomucoide (Gal d 1), ovotransferrina (Gal de 3) y lisozima (Gal de 4). Los extractos utilizados para las pruebas cutáneas fueron preparados por los Laboratorios Inmunotek (Madrid, España). Las pruebas se describen brevemente a continuación.

Prueba intraepidérmica. Esta consiste en aplicar una gota de cada uno de los extractos en la región volar del antebrazo o en la espalda del paciente, para luego hacer un ligero raspado sin penetrar la dermis con lancetas de 1 a 3 mm. La prueba se lee a los 15 minutos de la punción y se considera positiva cuando se forma un habón con un diámetro igual o mayor de 3 mm en comparación con el control negativo, que es el medio diluyente de los extractos (glicerina y agua al 50 %, cada una con 4 mg/ml de fenol y 9 mg/ml de cloruro de sodio). Dependiendo del tamaño del habón, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba suelen ser superiores a 95 %.

Pruebas serológicas. A partir de una muestra de suero de los pacientes, se hace una reacción antígeno-anticuerpo utilizando las técnicas de ELISA, Radio-Allergo Sorbent Test (RAST) o InmunoCAP. Las pruebas se hicieron en dos laboratorios clínicos pertenecientes a dos de los tres centros médicos participantes. La selección de la técnica (ELISA, RAST o InmunoCAP) dependió de su disponibilidad en cada centro. Las pruebas se consideraron positivas con base en la intensidad de la señal (>0,35 UI o >0,35 kUI/ml). La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de estas pruebas, suelen ser superiores a 95 %.

La detección de la IgE como reacción a cualquiera de los alérgenos en la prueba cutánea o en la sérica, indica atopia. Una historia clínica de reacción inmediata reciente al huevo (12 meses) y un resultado positivo en alguna de estas pruebas indican alergia al huevo con valores predictivos positivos mayores de 97 %.

Aplicación de la vacunación

En todas las historias clínicas de los pacientes con alergia al huevo demostrada, se dejó constancia de que esta no era una contraindicación para la aplicación de la vacuna triple viral y que los cuidados no diferían de los requeridos por la población general. Se aclaró, además, que no era necesario dividir la dosis, medicar previamente a la persona o postergar la vacuna por más tiempo del comúnmente empleado en personas sin dicha alergia (30 minutos). Asimismo, se les dijo a las personas que, en caso de dudas, podían comunicarse con los médicos alergólogos tratantes. Los pacientes a quienes no se les aplicó la vacuna en los puestos de salud a pesar de las indicaciones médicas, la recibieron en la Clínica IPS Universitaria, la cual está habilitada para aplicar vacunas y es sede de uno de los centros de alergología del estudio.

Análisis estadístico

Se hicieron análisis de distribución y dispersión de las variables continuas. Los análisis comparativos del riesgo se hicieron mediante regresión logística y la correlación entre variables continuas se evaluó empleando el coeficiente de Spearman para variables no paramétricas.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la IPS Universitaria.

Resultados

Características de la población

De los 123 pacientes con sospecha de reacción al huevo que asistieron a consulta en los centros de estudio, se excluyeron cuatro porque no cumplían con la edad fijada y 25 con resultados negativos en las pruebas con huevo. Se seleccionaron, finalmente, 94 pacientes con hipersensibilidad mediada por IgE demostrada en las pruebas, cuyos datos generales se presentan en el cuadro 1.

El 68,2 % de los pacientes reportó reacciones cutáneas después del primer consumo con huevo, 22,3 % había presentado reacciones anafilácticas, 5,3 %, síntomas gastrointestinales y, 4,2 %, síntomas respiratorios; 55 pacientes (58,5 %) presentaron, por lo menos, dos reacciones al huevo antes de la consulta a alergología.

Atopia frente al consumo de huevo o sus componentes

La sensibilización al huevo se evaluó mediante pruebas cutáneas y serológicas (figura 1). Entre los pacientes sensibilizados, la media del tamaño del habón fue de 4,2 mm (intervalo: 2-23 mm; desviación estándar: 3-9 mm), y los niveles de IgE con el consumo de huevo entero fueron de 1,4 kUI/ml (intervalo: <0,01-20; desviación estándar: 0,35-11). Se observó una correlación directa entre el tamaño del habón y los niveles de IgE como reacción al consumo de proteínas del huevo (r=0,721; p=0,03) (figura 2).

Cuadro 1. Datos generales de los pacientes y reacción al huevo

Variable	Distribución de los pacientes (N=94)
Sexo	49 niñas y 45 niños
Edad de la primera consulta por alergias como reacción al huevo	16 meses (rango: 4 a 60)
Edad de aplicación de la vacuna triple viral	14 meses (rango: 10 a 36)
Alergia al huevo	94 (100 %)
Última edad en que hubo reacción al huevo	9 meses (rango: 3 a 24 meses)
Número de reacciones al huevo	1,8 reacciones (rango: 1 a 4)

Entre los pacientes con un tamaño de habón inferior a 4 mm o una IgE específica menor de 1,4 kUI/ml, se observó que, en ocasiones, una de las dos pruebas podía resultar negativa; sin embargo, cuando los valores eran superiores a 5 mm o 1,4 kUI/ml, ambas pruebas eran positivas.

Al evaluar los factores que influían en la gravedad de la reacción al huevo, se evidenció que los pacientes con un resultado mayor de 6 mm en la prueba cutánea y una IgE específica mayor de 7,5 kUI/L tenían 4,5 veces (*odds ratio*, OR=2,3-5,3) más riesgo de anafilaxia (regresión logística: p=0,05).

Ni la edad de la primera reacción del paciente, la forma de preparación del huevo o el sexo se asociaron con la gravedad de los síntomas.

Frecuencia de reacciones durante la vacunación

Los 94 pacientes con alergia al huevo recibieron la vacuna triple viral. Todos quedaron en observación durante los 30 minutos siguientes a su aplicación. Ninguno de ellos presentó reacciones sistémicas inmediatas o tardías de tipo alérgico a la vacuna, independientemente de su edad o sexo, de la gravedad de la reacción al huevo, del tamaño del habón en las pruebas cutáneas o de los niveles séricos de IgE específica (figura 3).

Retraso en la vacunación

El temor a una reacción entre los pacientes con alergia al huevo generó retrasos en la aplicación de la vacuna en 37,3 % de ellos. A estos se les aplicó la vacuna a los 14 meses y 15 días, en promedio, con un rango de 11 a 35 meses, en tanto que la

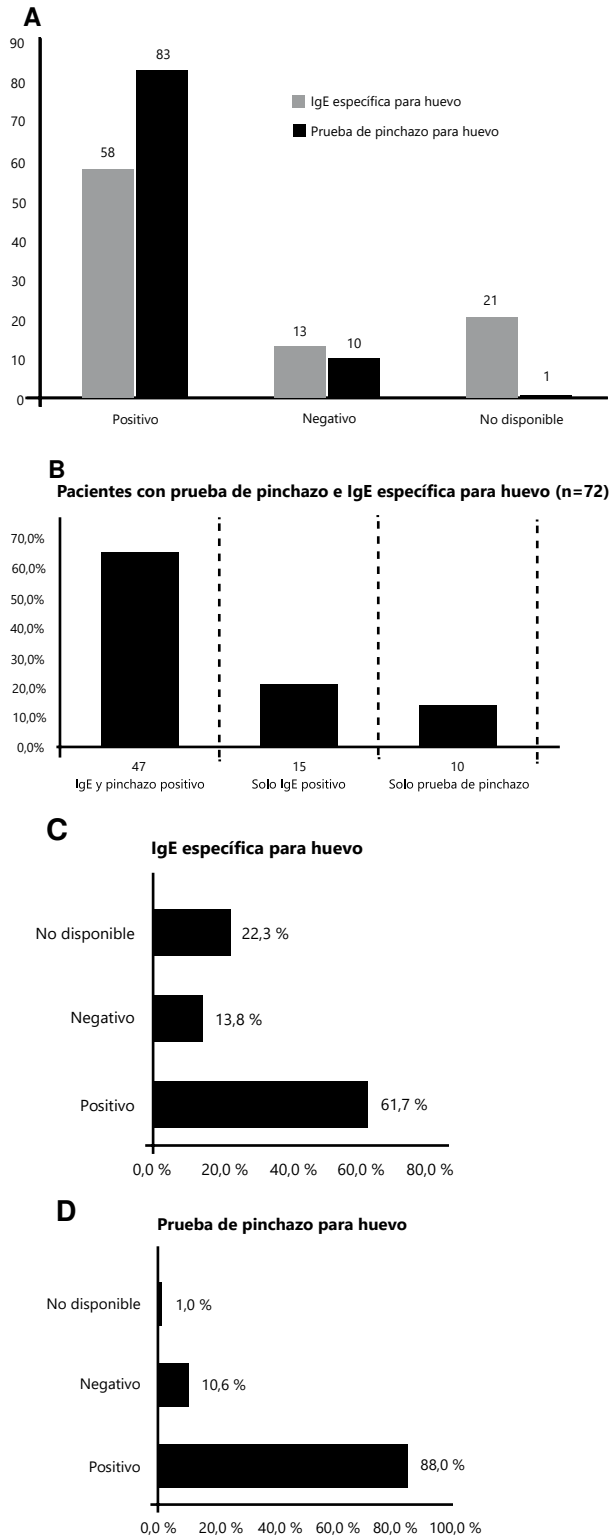

Figura 1. A. Sensibilización al huevo evaluada mediante pruebas cutáneas o pruebas serológicas. **B.** En 72 de los pacientes se utilizaron las dos pruebas con una alta concordancia; **C.** 61,7 % de los pacientes evaluados mediante pruebas serológicas resultaron positivos. **D.** 88 % de ellos resultaron positivos en las pruebas cutáneas.

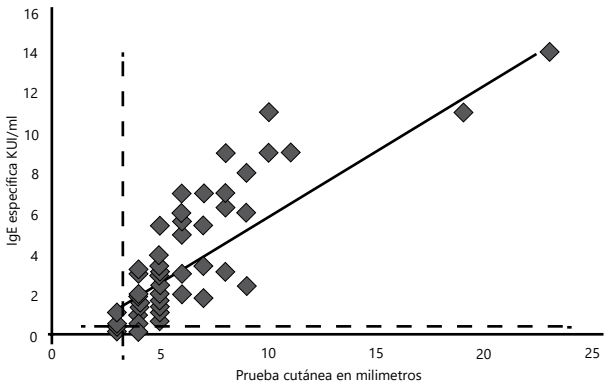

Figura 2. Correlación entre los niveles de la IgE específica y el tamaño del habón (r=0,721; p=0,03). Las líneas discontinuas representan el punto de corte para considerar positiva la prueba serológica (eje vertical) y la cutánea (eje horizontal)

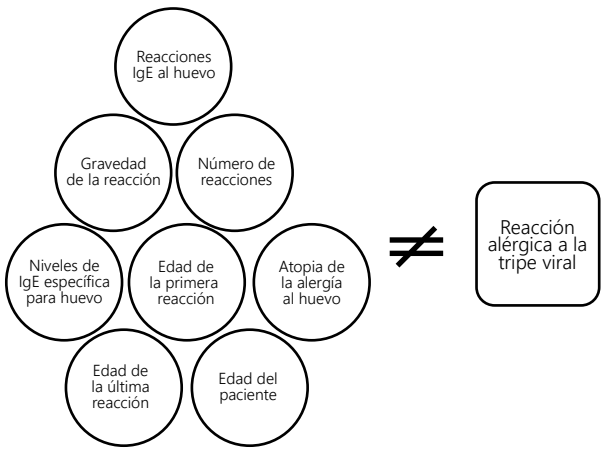

Figura 3. No hubo factores de riesgo de una reacción a la vacuna triple viral asociados con su aplicación, lo cual evidenció su buen perfil de seguridad frente a reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE.

aplicación de la vacuna se postergó más de seis meses en 15,9 % de los pacientes con reacción alérgica al huevo.

Discusión

Las reacciones adversas graves a la vacuna para sarampión, rubéola y parotiditis, comúnmente conocida como triple viral, son muy raras. La mayoría son locales, pasajeras y, generalmente, se deben a los adyuvantes que contiene la vacuna. En ocasiones, después de su aplicación se pueden presentar malestar general y fiebre; sin embargo, estos son efectos esperados (reacción de tipo A) que no constituyen una contraindicación para la vacuna en ningún paciente.

Aunque pueden ocurrir reacciones sistémicas graves que pongan en peligro la vida, estas son infrecuentes y generalmente se deben a la gelatina usada como estabilizante y no al huevo.

Durante décadas se ha reportado la anafilaxia como reacción a la triple viral, pero la mayor incidencia se registró antes de 1998, cuando la vacuna tenía niveles de gelatina de 0,2 %, y la mayoría de las reacciones reportadas eran de pacientes provenientes de Japón (4). A partir del 2000 hubo una disminución notable en el número de reacciones anafilácticas debido a que la vacuna comenzó a elaborarse sin gelatina. Desde entonces, los reportes de reacciones a la triple viral prácticamente desaparecieron (5,6). Por ejemplo, D'Souza, *et al.* (7), reportaron la frecuencia de las reacciones adversas a la inmunización con la triple viral y solo registraron un caso de anafilaxia con una tasa de 0,06 por 100.000 dosis administradas y una frecuencia de reacciones alérgicas (la mayoría locales) de 1,06 por 100.000. Por lo tanto, los autores concluyeron que los beneficios de la vacuna triple viral superaban con creces los riesgos de las reacciones adversas graves asociadas (7).

En otro estudio en Estados Unidos, la tasa de reacciones fue de 1,8 por un millón de dosis aplicadas. Además, se observó que la tasa de los reportes de alergia a un alimento de los propios afectados fue mayor en el grupo con antecedentes de reacción a la vacuna que en el grupo sin reacción. Sin embargo, al evaluar los componentes de la vacuna que generaron la reacción, se detectó la presencia de IgE específicas para la gelatina en el 27 % de los pacientes y no se encontraron IgE específicas de reacción al huevo en ninguno de ellos (8), con lo que se constató, una vez más, que actualmente la alergia al huevo no contraindica el uso de la vacuna.

En muchos países europeos, la preocupación por las reacciones alérgicas a la vacunación con la triple viral en los sujetos con alergia al huevo son cosa del pasado: la preparación de vacunas con virus vivos provenientes del cultivo en embriones de pollo para sarampión y parotiditis, y el cultivo en fibroblastos de pollo para la rubéola, ha resultado en la producción de vacunas que contienen proteínas de huevo en cantidades cercanas a los picogramos, lo que es insuficiente para causar una reacción alérgica (9). Estos datos han sido confirmados en diferentes estudios en múltiples países que suman un total de más de 10 millones de aplicaciones en Europa (9-11), Asia (12) y Estados Unidos (13,14), por lo que se puede concluir que los pacientes con alergia al huevo

pueden recibir con tranquilidad la vacuna triple viral. Debe señalarse que en la mayoría de los estudios citados se evaluó el número de reacciones en la población general, pero no específicamente en población alérgica, y que cuando el componente alérgico se ha evaluado, generalmente ha sido con base únicamente en el informe de los propios afectados.

A pesar de esta enorme evidencia, actualmente no se dispone de datos en Latinoamérica y en la comunidad médica de muchos países, incluido Colombia, persiste el temor de aplicar la vacuna en los pacientes con alergia al huevo, lo cual conlleva retrasos en su aplicación mientras son evaluados por los alergólogos. También, en los puestos de salud ocasionalmente se niegan a aplicar la vacuna a pesar de la indicación médica de que puede hacerse sin necesidad de consideraciones especiales. Por ello, en el presente estudio se seleccionaron pacientes con alergia al huevo demostrada y con antecedentes de reacciones graves, incluso la anafilaxia, y se pudo comprobar que ninguno de los 94 pacientes seleccionados presentó reacciones a la vacuna, independientemente de los factores estudiados, como el número de reacciones previas, los niveles altos de IgE, el tamaño del habón en la prueba cutánea o la gravedad de los síntomas después del consumo de huevo (figura 3). Estos resultados indican que el antecedente de alergia al huevo realmente no es un factor que contraindique la vacuna triple viral y que, aunque dicha alergia debe ser evaluada por un alergólogo, no es necesario postergar la aplicación de la vacuna triple viral hasta dicha revisión médica.

En este estudio se pudieron obtener algunos resultados adicionales al objetivo principal, que son útiles a la hora de estudiar pacientes con antecedentes de alergia al huevo: se observó que la prueba cutánea y la serológica se complementaban pues, aunque la mayoría de los pacientes tuvo resultados positivos en las dos pruebas, cerca de 20 % los obtuvo solo en una de ellas, lo cual resalta la importancia de hacer ambas pruebas diagnósticas para mejorar la sensibilidad a la hora de detectar la IgE.

En concordancia con otros estudios (15), también se observó que el tamaño del habón y los niveles de IgE sérica pueden servir de predictores de una reacción grave al consumo de huevo, pero que esta no es de esperarse con la vacuna triple viral. Un mayor tamaño de muestra y un análisis que incluya otras vacunas que contienen trazas de huevo, podrían ayudar a conferirle un mayor poder estadístico a los datos.

Por último, cabe destacar que en 37,3 % de los pacientes se postergó la aplicación de la vacuna triple viral, lo cual representa un riesgo para la salud de los niños. El hallazgo permite suponer que este porcentaje puede ser mayor, ya que la población incluida era atendida en un centro de alergología, en tanto que otros pacientes a quienes se les niega la vacunación en un puesto de salud deben ser remitidos a un alergólogo, lo cual puede retrasar por varios meses más la aplicación de la vacuna.

Deben mencionarse limitaciones del estudio relacionadas con la evaluación de la atopia, y el hecho de la IgE específica se evaluó mediante diferentes técnicas (ELISA, RAST o InmunoCAP), lo cual dificulta la comparación entre ellas. Además, la sensibilización evaluada con los niveles de IgE específica y mediante las pruebas cutáneas, arrojó diferencias que ameritan utilizar los dos procedimientos en todos los pacientes con sospecha de reacción al huevo para mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas.

En conclusión, la alergia al huevo debe ser evaluada por un especialista en alergología y el paciente debe evitar su consumo hasta completar los estudios; sin embargo, ello no constituye una contraindicación para la vacunación con la triple viral, pues incluso los pacientes con reacción anafiláctica al huevo pueden ser vacunados con tranquilidad en su puesto de salud. En caso de que exista sospecha de reacción a algún otro componente de la vacuna (por ejemplo, la gelatina), podría requerirse un protocolo de administración bajo vigilancia de un alergólogo, aunque cada caso debe evaluarse individualmente.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

Financiación

IPS Universitaria y Universidad de Antioquia

Referencias

1. **Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, *et al.*** International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. World Allergy Organ J. 2016;9:32. https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5

2. **Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E.** Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014;6:708-20. https://doi.org/10.1002/emmm.201403876

3. **Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63:352-5.

4. **Nakayama T, Aizawa C.** Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:591-2. https://doi.org/10.1067/mai.2000.108433

5. **Carapetis JR, Curtis N, Royle J.** MMR immunisation. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. BMJ. 2001;323:869.

6. **Kuno-Sakai H, Kimura M.** Removal of gelatin from live vaccines and DTaP-an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. Biologicals. 2003;31:245-9. https://doi.org/10.1016/S1045-1056(03)00063-0

7. **D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, Burgess M, Turnbull F, *et al.*** Removal of gelatin from live vaccines and DTaP-an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. Biologicals. Este título es el de la referencia anterior. El correcto es: Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. Commun Dis Intell. 2000;24:27-33.

8. **Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, *et al.*** Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. Pediatrics. 2002;110:e71.

9. **Andersen DV, Jørgensen IM.** MMR vaccination of children with egg allergy is safe. Dan Med J. 2013;60:A4573.

10. **Fina-Avilés F, Campins-Martí M, Martínez-Gómez X, Rodrigo-Pendás JA, Lushchenkova O, Pimós-Tella L, *et al.*** MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit. An Pediatr (Barc). 2007;67:362-7. https://doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70654-9

11. **Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H.** Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2001;107:E27.

12. **Esteghamati A, Keshtkar A, Heshmat R, Gouya MM, Salar Amoli M, Armin S, *et al.*** Adverse reactions following immunization with MMR vaccine in children at selected provinces of Iran. Arch Iran Med. 2011;14:91-5. https://doi.org/011142/AIM.005

13. **Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA.** Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. J Pediatr. 1992;120:878-81. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.05.006

14. **James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA.** Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. N Engl J Med. 1995;332:1262-6. https://doi.org/10.1056/NEJM199505113321904

15. **Sánchez J, Restrepo MN, Mopán J, Chinchilla C, Cardona R.** Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. Biomédica. 2014;34:143-56. https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1677

Biomédica 2018;38:521-526
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4302

ARTÍCULO ORIGINAL

Puntos de corte provisionales para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos de Caldas, Colombia

Johan Sebastián Villada-Gómez[1,2], Clara Helena González-Correa[1,3], Felipe Marulanda-Mejía[2]

[1] Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia
[2] Grupo de Investigación en Gerontología y Geriatría, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia
[3] Grupo de Investigación en Nutrición, Metabolismo y Seguridad Alimentaria, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Introducción. La sarcopenia es la disminución de masa muscular y la consecuente reducción del rendimiento y de la función física. Su aparición puede ser indicativa de riesgo de otras condiciones en los ancianos, y su diagnóstico requiere la comparación con los datos sobre la composición corporal de la población joven sana para establecer valores de referencia de la disminución de la masa muscular.
Objetivo. Establecer puntos provisionales de corte recolectados mediante bioimpedancia eléctrica para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos caldenses a partir de los datos de la composición muscular esquelética de jóvenes.
Materiales y métodos. Se utilizaron las mediciones de la composición corporal de jóvenes sanos entre los 18 y los 35 años de edad tomadas mediante bioimpedancia eléctrica con base en las cuales se estableció el índice de masa muscular esquelética. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos y se estableció el promedio de dicho índice con sus desviaciones estándar tanto para hombres como para mujeres.
Resultados. A partir de estos datos, se estableció como bajo un índice de masa muscular esquelética con un valor de dos desviaciones estándar por debajo de la media del índice en jóvenes. En las mujeres el valor fue de 6,42 kg/m^2 y, en hombres, de 8,39 kg/m^2.
Conclusión. Estos valores son similares a los determinados por algunos autores en población asiática, lo que evidencia que esta tiene características de composición corporal similares a la población de estudio. Hasta donde se sabe, este es el primer estudio que ofrece una descripción de la composición corporal muscular esquelética en jóvenes colombianos y establece puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos de esta región centro-andina del país.

Palabras clave: sarcopenia; músculo esquelético; envejecimiento; impedancia eléctrica; composición corporal; Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4302

Provisional cut-off points for the diagnosis of sarcopenia in elderly people from Caldas (Colombia)

Introduction: Sarcopenia is defined as a decrease in muscle mass associated with the reduction of performance and physical function. It is an indicator of adverse outcomes in elderly people. Its diagnosis requires body composition data of healthy young population to establish reference values of low muscle mass.
Objective: To establish a provisional cut-off point for sarcopenia in the elderly population from Caldas based on the skeletal muscle composition data of young people using electric bioimpedance.
Materials and methods: Body composition data from healthy young people (18 to 35 years old) were used to calculate the skeletal muscle mass index. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to evaluate the normality of the data and then the average and standard deviation of muscle mass index were established for both men and women.
Results: Based on these data, we established as low muscle mass a skeletal muscle mass index of two standard deviations below the mean of the muscular mass index in young people. The cut-off points were 6.42 kg/m^2 and 8.39 kg/m^2 for women and men, respectively.

Contribución de los autores:
Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio; la adquisición, análisis e interpretación de los datos, y a la escritura del manuscrito.

Conclusion: This is the first study that offers a description of skeletal muscle body composition in young Colombians and provides cut-off points for the diagnosis of sarcopenia in the elderly population from the Central-Andean region. The data gathered are similar to those proposed by some Asian authors, which shows that the population of this Colombian region has body composition characteristics similar to those from Asia.

Key words: Sarcopenia; muscle, skeletal; aging; electrical impedance; body composition; Colombia.

doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4302

Al envejecer ocurren cambios en la composición corporal, especialmente en la masa muscular (1). En diversos estudios longitudinales, se ha establecido que a partir de los 35 años de edad hay una disminución progresiva de la masa, la fuerza y el poder muscular esquelético (2-8), proceso que se denomina sarcopenia.

En el consenso del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) de 2010 (9), se definió la sarcopenia como un síndrome multifactorial prevalente en ancianos y caracterizado por la pérdida de masa muscular involuntaria y no asociada a alguna enfermedad, con disminución de la fuerza, del rendimiento muscular y, al cabo, de la capacidad funcional (2), todo ello asociado con una peor calidad de vida y consecuencias adversas en ancianos (5,10,11).

La medición de la masa muscular puede hacerse con diferentes métodos, algunos directos, como la medición de la creatinina en orina a lo largo de 24 horas, y otros indirectos, como la absorciometría con rayos X de energía dual, la tomografía computadorizada, las imágenes de resonancia magnética, el análisis de bioimpedancia eléctrica o la medición del potasio corporal total (5,12). En las investigaciones, las imágenes de resonancia magnética y la tomografía computadorizada se consideran las técnicas de referencia, seguidas por la absorciometría con rayos X de energía dual (13). Sin embargo, son costosas y de disponibilidad limitada en la práctica clínica, en tanto que el análisis de bioimpedancia eléctrica es una técnica portátil y segura, más asequible y económica, y de suficiente precisión para estimar la masa muscular esquelética en los adultos, además de ser apropiada para su uso en grandes cohortes (12-14).

Correspondencia:
Johan Sebastián Villada-Gómez, Calle 67 Nº 38A-56, Manizales, Colombia
Teléfono: (576) 891 2801
josevigo92@gmail.com

A pesar de que se han intentado estandarizar una definición y unos criterios operativos para el diagnóstico de disminución de la masa muscular, aún existen muchos vacíos. En el consenso EWGSOP y en los de otros autores, se recomienda establecer los valores de referencia en cada región con base en una población normal (adultos jóvenes sanos), y que el punto de corte se sitúe dos desviaciones estándar por debajo del valor medio de la población de referencia (9,15,16). En este sentido, para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos se requieren los datos de la composición muscular en jóvenes sanos. En la región de estudio, se desconoce la composición corporal muscular de la población adulta joven, lo que impide establecer los puntos de corte para la disminución de la masa muscular en los ancianos.

El objetivo de este estudio fue establecer puntos provisionales de corte para la disminución de la masa muscular en ancianos de Caldas a partir de los datos de la composición muscular esquelética de jóvenes entre los 18 y los 35 años mediante el análisis de bioimpedancia eléctrica, con lo cual se podría hacer el diagnóstico de sarcopenia en esta región.

Materiales y métodos

El estudio de tipo descriptivo y transversal se llevó a cabo con los voluntarios que aceptaron participar. Se hizo una convocatoria general por redes sociales y directamente entre estudiantes de diferentes universidades de Manizales en la cual se explicaban los objetivos del estudio. A quienes aceptaron participar, se les envió una lista de las condiciones para su inclusión y quienes cumplieron con ellas fueron citados al Laboratorio de Sarcopenia de la Universidad de Caldas, donde diligenciaron el formato de consentimiento informado y personal de enfermería debidamente entrenado les tomó las mediciones.

Los criterios de inclusión fueron: tener entre 18 y 35 años de edad; no estar hospitalizados; un espacio de vida con valor de 3 o más, que implica, en términos operativos, que el individuo

tiene posibilidad de desplazarse por sí mismo hasta el sitio de valoración; tener una valoración global subjetiva clasificada como de persona "bien nutrida", y haber firmado el consentimiento informado.

Entre los criterios de exclusión se consideró la presencia de una enfermedad inflamatoria crónica asociada con aumento de las citocinas (como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, demencia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o que produjera afectación funcional, según lo registrado en la historia clínica. Además, se tuvieron en cuenta los antecedentes de enfermedad aguda en los tres meses anteriores; el uso de medicamentos que pudieran alterar las mediciones (diuréticos, hormonas, bloqueadores de los canales de calcio, dihidropiridínicos, anorexígenos, gabapentina en dosis de más de 1.800 mg/día o betabloqueadores iniciados en el mes anterior); estar en un programa de entrenamiento físico vigoroso (más de seis horas por semana); amputaciones o alteraciones de la geometría corporal; lesiones o anormalidades en la piel que pudieran afectar los resultados de la bioimpedancia eléctrica (quemaduras, infección activa, hiperqueratosis u otras según criterio del personal entrenado); embarazo evidente o posible según la fecha de la última menstruación; presencia de marcapasos, prótesis de silicona u otro dispositivo que afectara la bioimpedancia eléctrica, y trastornos hidroelectrolíticos causados por falla cardíaca, mixedema, linfedema, o enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, y recolectado el consentimiento informado, se procedió con el análisis de bioimpedancia eléctrica. Las mediciones se hicieron temprano en la mañana, en ayunas y con la vejiga urinaria vacía. La humedad y la temperatura ambiente relativas se controlaron con un calentador eléctrico (BFH416™, Bionaire) y un deshumidificador (BMD100™, Bionaire). La humedad relativa y la temperatura ambiental se midieron con un termohigrómetro (±0,1 ºC) (13307™, DeltaTrak).

Se verificó que los voluntarios cumplieran con los requisitos antes de las mediciones. Las voluntarias jóvenes fueron evaluadas en periodos diferentes a los de su menstruación. La altura se midió en bipedestación luego de una espiración y con los pies descalzos, mediante un estadiómetro previamente calibrado (±0,01 cm) (Heightronic-235, Seca™). El peso se midió luego de haber evacuado la vejiga y sin más ropa que una bata hospitalaria (±0,1 kg) (PP2000, Icob-Detecto™). Ambas medidas se tomaron dos veces y se hizo una tercera medición cuando se encontraba una diferencia mayor de 0,5 cm en la talla o de 0,1 kg en el peso.

La bioimpedancia eléctrica se midió en el lado dominante del cuerpo, en tres ocasiones y sobre una superficie no conductora, con un equipo Hydra 4200™ (Xitron Technology).

Para la estimación de la masa muscular esquelética, se utilizaron los datos a 50 kHz, empleando una ecuación predictiva y validada para la población hispana tomada del estudio de Janssen (17): masa muscular esquelética (kg) = $[(T^2/R \times 0{,}401) + (\text{sexo} \times 3{,}825) + (\text{edad} \times -0{,}071)] + 5{,}102$, donde T es la talla en centímetros, R la resistencia de la bioimpedancia eléctrica en ohms, el sexo femenino equivale a 0 y el masculino a 1, y la edad se registra en años.

A continuación, se calculó el índice de masa muscular esquelética ajustando la masa muscular a la talla. A los valores de dicho índice diferenciados por sexo, se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si había distribución normal de los datos, y se calcularon el promedio y las desviaciones estándar del índice de masa muscular esquelética con el programa SPSS™, versión 24. A las medias del índice de masa muscular esquelética ajustadas por sexo, se les restaron dos desviaciones estándar para establecer el punto de corte para un índice bajo de masa muscular esquelética.

Consideraciones éticas

El presente estudio obtuvo la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad de Caldas, mediante el Acta Nº 011 del 9 de septiembre de 2015.

Resultados

Se obtuvieron los datos de 255 voluntarios jóvenes sanos, 33,33 % de los cuales correspondió a mujeres (85 participantes) y 66,67 % a hombres (170 participantes). La edad promedio fue de 22,4±3,2 y de 21,6±3,6 años, y el índice de masa corporal promedio fue de 24,1±3,8 y 22,2±3,4 kg/m^2 para mujeres y hombres, respectivamente. El 91,7 % de los participantes era originario de Caldas (cuadro 1).

Según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, los datos del índice de masa muscular esquelética categorizados por sexo tuvieron una distribución

Cuadro 1. Características de la población

Características	Total (N=255)	Hombres (n=170)	Mujeres (n=85)
Originarios de Caldas* (%)	234 (91,7)	165 (97)	69 (81,1)
Edad promedio (años)	21,84	21,56	22,4
Peso promedio (kg)	63,27	64,63	60,55
Talla promedio (m)	1,66	1,70	1,58
IMC promedio (kg/m^2)	22,84	22,22	24,10
MME promedio (kg)	26,76	30,08	20,12
IMME promedio (kg/m^2)	9,58	10,35	8,02
Obesidad (%)	5,49	3,53	9,41
Sobrepeso (%)	19,22	14,71	28,24
Peso normal (%)	67,06	71,76	58,82
Bajo peso (%)	8,23	10	3,53
Punto de corte para sarcopenia (kg/m^2)		8,39	6,42

* El porcentaje se estableció con respecto a la población total, al total de hombres y al total de mujeres.
IMC: índice de masa corporal; MME: masa muscular esquelética; IMME: índice de masa muscular esquelética

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de sarcopenia según diferentes poblaciones de referencia

Población de referencia		Sarcopenia (kg/m^2)
Caldas	Hombres	8,39
	Mujeres	6,42
NHANES III[1]	Hombres	8,50
	Mujeres	5,75
Taiwán[2]	Hombres	8,87
	Mujeres	6,42
Australia[3]	Hombres	9,50
	Mujeres	7,00
España[4]	Hombres	8,25
	Mujeres	6,68

[1] Datos de Janssen, *et al.* (18)
[2] Datos de Chien, *et al.* (15)
[3] Datos de Fiatarone-Singh, *et al.* (19)
[4] Datos de Masanes, *et al.* (20)

normal. El promedio del índice en mujeres jóvenes sanas fue de 8,02±0,80 kg/m^2 y de 10,35±0,98 kg/m^2 en hombres.

Con base en estos resultados y la definición de sarcopenia como un índice de masa muscular esquelética por debajo de dos desviaciones estándar de la media de dicho índice en la población de referencia, el punto de corte fue de 6,42 kg/m^2 para las mujeres y de 8,39 kg/m^2 para los hombres.

Discusión

La sarcopenia es un importante problema de salud en geriatría, sin embargo, no se había establecido en nuestro medio un punto de corte para definir un bajo índice de masa muscular. En el presente estudio, se propuso definir la sarcopenia en ancianos como un índice de masa muscular esquelética inferior a 6,42 kg/m^2 en mujeres y, a 8,39 kg/m^2 en hombres.

En diversos estudios se han establecido los puntos de corte para la sarcopenia en diferentes poblaciones y con distintos métodos de medición de la masa muscular; sin embargo, los resultados son variables, lo que corrobora la idea de que no existe una población universal de referencia (16).

Al comparar los datos de nuestra población con los obtenidos de la cohorte de la *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) (18), en la cual el punto de corte para sarcopenia se estableció como un índice de masa muscular esquelética de 8,50 kg/m^2 en hombres y de 5,75 kg/m^2 en mujeres con base en el riesgo de discapacidad física, se observó que la masa muscular fue mucho menor en mujeres estadounidenses que en la población del presente estudio, lo que implicaría que el uso de los datos de la NHANES III tendería a subestimar la prevalencia de sarcopenia en nuestro medio. La composición corporal esquelética en los hombres evidenció que el índice de masa muscular esquelética en la población estadounidense fue ligeramente mayor que en la cohorte de personas jóvenes del presente estudio.

Al comparar con los datos correspondientes a una población asiática, específicamente de Taiwán, en la cual el punto de corte para sarcopenia se definió como un índice de masa muscular esquelética menor de 8,87 kg/m^2 en hombres y de 6,42 kg/m^2 en mujeres (15), pudo constatarse que fue igual al de las mujeres de esta población colombiana, pero mayor que el de los hombres. Fiatarone, *et al.* (19), establecieron como punto de corte para la sarcopenia en la población australiana un índice de masa muscular esquelética menor de 9,5 kg/m^2 en hombres y de 7,00 kg/m^2 en mujeres, lo que, comparado con los datos del presente estudio, es ligeramente mayor tanto en hombres como en mujeres.

En una población española, el grupo de Masanes estableció que los valores del índice de masa muscular esquelética por debajo de 8,25 kg/m^2 para hombres y de 6,68 kg/m^2 para mujeres, correspondían a sarcopenia (20), datos un poco más cercanos a los obtenidos en el presente estudio, aunque el índice fue menor en hombres y mayor en mujeres.

En un estudio en México (21) y en otro en Chile (22), se establecieron puntos de corte para la sarcopenia que no son comparables con los de este estudio, ya que la técnica usada en ambos fue la absorciometría con rayos X de energía dual y no el análisis de bioimpedancia eléctrica. Estos datos demuestran cómo los puntos de corte para sarcopenia difieren según la técnica usada y la población de referencia de la cual se derivan (cuadro 2), y evidencian la importancia de contar con puntos de corte específicos para la población en la cual se utilizarán.

Si bien el consenso EWGSOP propone los puntos de corte para definir como bajo un índice de masa muscular esquelética mediante el análisis de bioimpedancia eléctrica en una cohorte americana (NHANES III) y otro estudio en una asiática (Taiwán) (9), ello podría generar dificultades para estimar la prevalencia de sarcopenia en Colombia, pues, como lo han demostrado otros autores (23), los datos varían dependiendo de la población de referencia.

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio en el que se establece un índice de masa muscular esquelética bajo a partir de la composición muscular esquelética de jóvenes colombianos medida por bioimpedancia eléctrica, lo que implica un avance inicial en aras de la precisión diagnóstica de la sarcopenia, y permite una mejor estimación del problema en la población anciana de la región centro-andina. Además, los datos del presente trabajo avalan parcialmente lo propuesto por algunos autores en cuanto a que la población latina podría tener una composición corporal similar a la de la población asiática (en este caso, la de las mujeres) y distinta a la norteamericana (24).

Entre las limitaciones del estudio, debe mencionarse el tamaño de la muestra, especialmente la de mujeres, el cual podría ser insuficiente y no representativo de la población. Sin embargo, se considera que, dada la ausencia de datos, la información obtenida en el presente estudio puede ser un importante referente para estudios ulteriores. Dado que la mayoría de la población era originaria de Caldas, los datos podrían no ser aplicables en su totalidad a poblaciones diferentes a la de la zona andina o a poblaciones como los indígenas y las negritudes.

Otra limitación podría ser que no se contó con un método de referencia más avanzado, como la absorciometría con rayos X de energía dual o las imágenes de resonancia magnética, debido a los altos costos que ello implica. Por último, es posible que los resultados no sean aplicables a poblaciones medidas con otros instrumentos de bioimpedancia, comparación que no se contempló en los objetivos iniciales del estudio, o con métodos diferentes a los de bioimpedancia.

En conclusión, este es el primer estudio que ofrece una descripción de la composición corporal muscular esquelética en jóvenes en Colombia, especialmente de la zona andina, y propone puntos de corte para la sarcopenia en la población anciana en nuestro medio. Si bien el tamaño de la muestra de mujeres jóvenes podría ser una limitante para la generalización de los datos, se trata de una primera aproximación al problema de la falta de criterios propios para establecer dicho diagnóstico. Se requieren estudios futuros en otras poblaciones colombianas para establecer los criterios del diagnóstico de sarcopenia a nivel nacional.

Agradecimientos

A los voluntarios jóvenes que participaron en el presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores del presente estudio declaran no tener conflictos de tipo financiero, personal o de cualquier otra índole, con respecto a este trabajo.

Financiación

El estudio fue financiado con recursos de la Universidad de Caldas.

Referencias

1. **Rosenberg IH.** Sarcopenia: Origins and clinical relevance. J Nutr. 1997;127:990S-1. https://doi.org/10.1016//j.cger.2011.03.003
2. **Evans WJ, Campbell WW.** Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. J Nutr. 1993;123:465-8. https://doi.org/10.1093/jn/123.suppl_2.465
3. **Cederholm TE, Bauer JM, Boirie Y, Schneider SM, Sieber CC, Rolland Y.** Toward a definition of sarcopenia. Clin Geriatr Med. 2011;27:341-53. https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.04.001

4. **Fantin F, Di Francesco V, Fontana G, Zivelonghi A, Bissoli L, Zoico E, *et al.*** Longitudinal body composition changes in old men and women: Interrelationships with worsening disability. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:1375-81. https://doi.org/10.1093/gerona/62.12.1375

5. **Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, *et al.*** Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011;12:249-56. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003

6. **Janssen I.** The epidemiology of sarcopenia. Clin Geriatr Med. 2011;27:355-63. https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.004

7. **St-Onge MP, Gallagher D.** Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation. Nutrition. 2010;26:152-5. https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.004

8. **Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I.** Aging and body composition: The sarcopenic obesity in Spain. Nutr Hosp. 2012;27:22-30. https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000100004

9. **Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al.*** Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis/Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39:412-23. https://doi.org/10.1093/ageing/afq034

10. **Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, *et al.*** Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29:154-9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.004

11. **Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y**. Physiopathological mechanism of sarcopenia. Clin Geriatr Med. 2011;27:365-85. https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.005

12. **Woodrow G.** Body composition analysis techniques in the aged adult: Indications and limitations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12:8-14. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831b9c5b

13. **Müller MJ, Geisler C, Pourhassan M, Glüer CC, Bosy-Westphal A.** Assessment and definition of lean body mass deficiency in the elderly. A Eur J Clin Nutr. 2014;68:1220-7. https://doi.org/ 10.1038/ejcn.2014.169

14. **Janssen I, Heymsfield SB, Ross R.** Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. J Am Geriatr Soc. 2002;50:889-96. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50 216.x

15. **Chien MY, Huang TY, Wu YT.** Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. J Am Geriat Soc. 2008;56:1710-5. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x

16. **Pagotto V, Silveira EA.** Applicability and agreement of different diagnostic criteria for sarcopenia estimation in the elderly. Arch Gerontol Geriatr. 2014;59:288-94. https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.05.009

17. **Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R**. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol. 2000;89:465-71. https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.2.465

18. **Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R.** Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. Am J Epidemiol. 2004;159:413-21. https://doi.org/10.1093/aje/kwh058

19. **Fiatarone-Singh MA, Singh NA, Hansen RD, Finnegan TP, Allen BJ, Diamond TH, *et al.*** Methodology and baseline characteristics for the sarcopenia and hip fracture study: A 5-year prospective. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:568-74. https://doi.org/10.1093/gerona/glp002

20. **Masanes F, Culla A, Navarro-González M, Navarro-López M, Sacanella E, Torres B, *et al.*** Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). J Nutr Health Aging. 2012;16:184-7. https://doi.org/10.1007/s12603-011-0108-3

21. **Alemán-Mateo H, Ruiz-Valenzuela RE.** Skeletal muscle mass indices in healthy young Mexican adults aged 20-40 years: Implications for diagnoses of sarcopenia in the elderly population. Scientific World Journal. 2014;2014:672158. https://doi.org/10.1155/2014/672158

22. **Lera L, Ángel B, Sánchez H, Picrin Y, Hormazabal MJ, Quiero A, *et al.*** Validation of cut points of skeletal muscle mass index for identifying sarcopenia in Chilean older people. Nutr Hosp. 2014;31:1187-97. https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8054

23. **González-González DR, López-Salazar AM, González-Correa CH.** Resultados preliminares de un estudio sobre prevalencia de sarcopenia en ancianos. Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr. 2015;29:2023-33.

24. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23:469-80. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

Biomédica 2018;38:527-533
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

ARTÍCULO ORIGINAL

Profile of antiretroviral agents use in Colombia

Jorge E. Machado-Alba, Miguel A. Atehortúa-Otero, Diego A. Cortés-Mejía

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

Introduction: Since the beginning of the epidemic, human immunodeficiency virus (HIV) has taken more than 36 million lives.
Objective: To determine the antiretroviral drug prescription patterns in a population of individuals with HIV infection in Colombia.
Materials and methods: Cross-sectional study analyzing the profiles of patients treated with antiretroviral drugs between April 1st and September 30th, 2015. The sociodemographic, pharmacological, and comorbidity variables were identified. Individuals with a positive diagnosis of HIV of all ages and both genders were included.
Results: We found 641 patients with a mean age of 39.0±17 years who were predominantly male (60.2%). The most used medications were lamivudine-zidovudine (51.6%), lopinavir-ritonavir (36%) and efavirenz (24.5%). The combination of lamivudine-zidovudine plus lopinavir-ritonavir was the most prescribed regimen (29.5%), but a total of 80 different regimens was identified. Being an adult between the ages of 45-64 years (OR=2.25; 95%CI 1.367-3.713) was associated with a greater probability of receiving 4 or more antiretrovirals. A total of 267 (41.6%) patients used at least one comedication (range: 1-18 drugs), especially anti-ulcer (57.3%), lipid-lowering (28.8%) and anti-hypertensive (28.5%) drugs.
Conclusions: Patients undergoing antiretroviral treatment are receiving medications with elevated intrinsic values at the recommended doses and present comorbidities associated with chronic age-related conditions. However, these patients receive a great variety of regimens that are not included in the clinical practice guidelines.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome; antiretroviral therapy, highly active; drug prescriptions; pharmacoepidemiology.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

Perfil de utilización de antirretrovirales en Colombia

Introducción. La infección por HIV es una pandemia que actualmente se controla con el tratamiento farmacológico, el cual, además, prolonga la expectativa de vida del paciente.
Objetivo. Determinar los patrones de prescripción de fármacos antirretrovirales en una población de personas afiliadas al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, durante el 2015.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal para analizar la formulación de fármacos antirretrovirales en pacientes tratados con estos entre el 1° de abril y el 30 septiembre del 2015. Se determinaron las variables sociodemográficas, farmacológicas y las comorbilidades, y el análisis estadístico se hizo mediante SPSS™, versión 23.0.
Resultados. Se hallaron 641 pacientes, la mayoría (60,2 %) hombres, con una edad media de 39,0±17 años. Los medicamentos más empleados fueron lamivudina-zidovudina (51,6 %), lopinavir-ritonavir (36 %) y efavirenz (24,5 %). La asociación lamivudina-zidovudina más lopinavir-ritonavir fue el esquema más prescrito (29,5 %), pero se encontraron 80 esquemas diferentes. El ser un adulto entre 45 y 64 años (*odds ratio*=2,25; $IC_{95\%}$ 1,367-3,713; p=0,001) se asoció con una mayor probabilidad de recibir cuatro o más antirretrovirales. Del total de pacientes, 267 (41,6 %) recibían más de un medicamento simultáneamente (rango: 1-18 fármacos), especialmente fármacos contra las úlceras (57,3 %), hipolipemiantes (28,8 %) y antihipertensivos (28,5 %).

Author's contributions:
Jorge E. Machado-Alba and Miguel A. Atehortúa-Otero: data collection and data analysis
All authors participated in the description of results, the discussion of the article and the drafting of the manuscript.

Conclusiones. Los pacientes en tratamiento antirretroviral están recibiendo medicamentos de elevado valor intrínseco en las dosis recomendadas, y presentan las mismas comorbilidades asociadas con las condiciones crónicas relacionadas con la edad. Además, reciben una gran variedad de esquemas que no se encuentran incluidos en las guías de práctica clínica.

Palabras clave: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; terapia antirretroviral altamente activa; prescripciones de medicamentos; farmacoepidemiología.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

Since the beginning of the epidemic, human immunodeficiency virus (HIV) has taken more than 36 million lives (1,2). Towards the end of 2012, approximately 35.3 million people were estimated to be living with HIV (3). This increase in prevalence has largely been a consequence of the transition of HIV from a highly lethal disease to a chronic and treatable condition (4). This transition has mostly been the product of the use and expansion of antiretroviral therapy (ART) worldwide. Between 1995 and 2010, ART use avoided an estimated 5.2 million deaths related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in middle- and low-income countries; moreover, ART resulted in a 28% reduction in deaths between 2006 and 2012 (3,5).

ART has been transformed, and multiple drugs have been added to the therapeutic arsenal (6). Towards the end of the 1990s, the course of the HIV epidemic changed drastically due to the approval of three protease inhibitors (PIs) for HIV and the use of highly active antiretroviral treatment (HAART). The combined therapy led to a rapid reduction in viral RNA, improvement of immune functions, regression of hard-to-treat opportunistic infections and a reduction in mortality (7).

In 2014, 28 antiretroviral drugs belonging to six different classes of action mechanisms were approved for use in the United States (7). Currently, the recommended ART regimens are less toxic, more effective, have a lower pill burden and are dosed with a lower frequency than the original regimens based on nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (8). A standard treatment combines two NRTIs with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a PI or an integrase inhibitor (9). In low- and medium-income countries, the World Health Organization (WHO) recommends the use of ART with standardized first and second line regimens of two NRTIs plus one PI enhanced with ritonavir. In these countries, monitoring the viral load is a cost-effective tool for evaluating treatment, but resistance tests are not always available (10).

Colombia has a health system that provides universal coverage through a paid regime and a second system subsidized by the state. Access to ART for patients diagnosed with HIV/AIDS is covered by the benefits plan contained in a manual of medications called the Obligatory Health Plan (*Plan Obligatorio de Salud*, POS), which is updated and includes the majority of the drugs of the group (11). However, the low accessibility to resistance tests for HIV and scarce adherence to clinical practice guidelines have given rise to the implementation of diverse treatment protocols for HIV/AIDS. Some of these protocols are adopted empirically and are not based on recommendations from scientific evidence (12). This study describes the antiretroviral use patterns in the Colombian population and identifies the main associated variables with the aim of improving knowledge on the pharmacological management of this disease and promoting the rational use of medications in the context of public health.

Materials and methods

A cross-sectional study was conducted to investigate the use of antiretroviral drugs in a sample of individuals affiliated with the contributive or paid scheme of the Health System of Colombia in 11 insurance companies called Health Promoting Entities (*Entidades Promotoras de Salud*, EPS).

The patient profiles were analyzed between April 1st and September 30th, 2015, in all Colombian cities that had reliable databases. Individuals with a positive diagnosis of HIV of all ages and both genders who were treated in the different programs for the control of this disease in the EPSs were included.

The database was designed and validated by a pharmacologist who reviewed patient data one

Corresponding author:
Jorge Enrique Machado-Alba, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma, S. A., Calle 105 Nº 14-140, Pereira, Colombia
Telephone: (576) (310) 832 6970; fax: (576) 313 7822
machado@utp.edu.co

by one to guarantee its quality. We obtained the following groups of variables based on the information on the consumption of medications collected systematically and without interruption by the company (Audifarma, S.A.) that delivered the medications to approximately 6.5 million affiliates (corresponding to 13.8% of the country):

1. Demographic variables: age, gender, and city.

2. Antiretroviral medications prescribed and their respective doses: NRTIs (zidovudine, lamivudine, and didanosine), NNRTIs (efavirenz and nevirapine), PIs (lopinavir-ritonavir and atazanavir), fusion inhibitors (enfuvirtide), integrase inhibitors (raltegravir, elvitegravir, and dolutegravir) and coreceptor CCR5 antagonists (maraviroc). The dose used was established as a technical unit of measurement as the defined daily dose (DDD) per 1,000 inhabitants per day.

3. Regarding the type of combinations used, we identified all possible combinations of antiretroviral drugs used and we investigated whether these regimens were based on combinations established by the clinical practice guidelines for a given morbidity.

4. We determined the comorbidities and co medications patients received. To this end, medication was accepted as a substitute indicator of a disease as follows: a) Anti-ulcer drugs/peptic acid disease; b) anti-diabetic drugs/diabetes mellitus; c) anti-depressants/depression or neuropathic pain; d) anxiolytics and hypnotics/anxiety or sleep disorder; e) lipidlowering drugs/dyslipidemia; f) thyroid hormone/hypothyroidism; g) nitrovasodilators/ischemic heart disease; h) antihypertensive drugs and diuretics/arterial hypertension; i) mood stabilizers/affective bipolar disorder; j) antipsychotic drugs/schizophrenia or psychosis; k) antiepileptic drugs/epilepsy or neuropathic pain; l) antiarrhythmia drugs/cardiac arrhythmias; m) antituberculosis drugs/tuberculosis; n) antivirals/hepatitis B, C, herpes virus or cytomegalovirus depending on the case; o) antifungals/mycosis; p) trimethoprim/sulfamethoxazole/pneumocystosis; q) anticoagu lants/atrial fibrillation; r) antiplatelet agents/cardio vascular prevention; s) inotropes/heart failure, and t) hormonal birth control.

The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the *Universidad Tecnológica de Pereira* and respected the principles of patient confidentiality according to the Declaration of Helsinki.

The statistical program SPSS™ 23 for Windows (Armonk, New York, USA) was used for data analysis. Student's t-test or analysis of variance (ANOVA) was used for the comparison of quantitative variables and the chi-square test for the categorical variables. Binary logistical regression models were applied considering the use of comedication and the need to use four or more antiretrovirals as the dependent variables. A level of statistical significance of $p<0.05$ was established.

Results

A total of 1,476 patients were undergoing anti retroviral treatment. However, fewer than three of these medications were being dispensed to 835 patients; these cases were discarded, because the medications were delivered by another provider and there was no assurance that the patients received the complete scheme, resulting in the inclusion of 641 cases in the analysis.

The 641 patients were from 28 different cities in the country and were treated by 18 health institutions. The distribution by gender showed that 386 of the patients (60.2%) were male, and 255 (39.8%) were female, with a male:female ratio of 1.5:1.0 and a mean age of 39.0 ± 17 years (range: 1-77 years). Figure 1 shows the distribution of this group of patients by age and gender.

Table 1 summarizes the prescription patterns of the ten most frequently used drugs, which are part of the list of essential medicines with which the program to control HIV/AIDS in Colombia is managed. These drugs represent 78.5% of the medications prescribed.

When considering the drugs by pharmacological group, the most prescribed agents were (in order) NRTIs (91.4%), PIs (59.4%), NNRTIs (44.1%), integrase inhibitors (23.2%), co-receptor CCR5 antagonists (2.2%), and fusion inhibitors (0.2%). The same table presents the DDD indicator, which shows that the majority of the drugs were being used in adequate doses in relation to those determined internationally and that ritonavir was used more as an enhancer of the PIs than as an antiretroviral.

Antiretroviral combinations

A total of 538 patients (83.9%) were receiving three antiretrovirals, and 103 (16.1%) were prescribed a combination of four or more drugs. There were 74 cases (11.5%) receiving four, 22 (3.4%) receiving

Table 1. Patterns of prescription of the most frequently used antiretrovirals in Colombia and relation between the mean dosage and the defined daily dose (DDD)

	Prescriptions/ patients		Prescribed dose (mg/day)		nDDD[a]	Sex ratio	Age (mean, years)
Drug	**n**	**(%)**	**Mean**	**Mode**		**F:M**	
Lamivudine-zidovudine	331	51.6	261	300	0.9	1.4:1	35.6
Lopinavir-ritonavir	231	36.0	735	800	0.9	1:2.2	31.5
Efavirenz	157	24.5	807	600	0.9	1:3.6	38.4
Raltegravir	136	21.2	902	800	1.1	1:3.6	47.9
Darunavir	94	14.7	1125	1200	0.9	1:3.3	47.8
Tenofovir-emtricitabine	88	13.6	330	300	1.3	1:3.3	44.5
Etravirine	65	10.1	435	400	1.1	1:5.6	49.6
Abacavir-lamivudine	57	8.9	453	600	0.6	1:1.5	35.8
Ritonavir	37	5.8	154	200	0.1	1:3.4	50.9
Lamivudine	35	5.5	261	300	0.9	1:1.4	35.6

a Relation between the mean dosage and the defined daily dose (DDD)

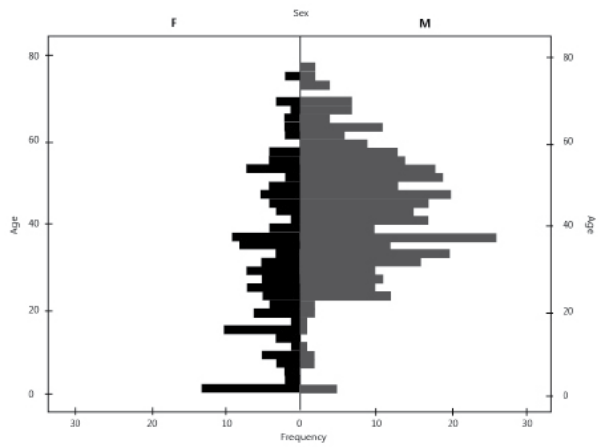

Figure 1. Distribution by age and gender of the 641 patients undergoing antiretroviral treatment in Colombia, 2015

five, 5 (0.8%) receiving six, and 2 (0.3%) receiving seven of these medications. The most frequently used regimens are shown in table 2, which shows the regimens used in 61.6% of the cases. The combination of lamivudine-zidovudine plus lopinavir-ritonavir represented almost one-third of the prescribed regimens. Importantly, 80 different combinations of antiretroviral drugs were found.

The multivariate analysis of the relationship between the use of four or more antiretrovirals and other variables showed that the variable age between 45 and 64 years (OR=2.25; 95% CI: 1.367-3.713; p=0.001) was the only variable significantly associated with a greater possibility of being treated with more medications.

Comedication

HIV infection is frequently accompanied by other pathologies that require treatment. Of the total subjects included, 267 (41.7%) received at least one comedication (1 to 18 additional drugs). The most frequently found included anti-ulcer drugs (n=153; 57.3%), lipid-lowering drugs (n=77; 28.8%), anti-hypertension drugs and diuretics (n=76; 28,5%), antibiotics (n=59; 22.1%), antifungals (n=56; 21.0%), anti-depressants (n=39; 14.6%), anti-psychotics (n=36; 13.5%), anxiolytics and hypnotics (n=24; 9.0%) and anti-diabetics (n=21; 7.9%).

The multivariate analysis showed that an age older than 65 years, the use of maraviroc, and receiving treatment in the city of Bogotá were significantly associated with a higher probability of receiving at least one comedication. Conversely, the variable age between 1 and 17 years was associated with a lower risk of receiving another group of medication (table 3).

Comparison among cities

The demographic variables and some indicators of prescription were also compared among the 28 Colombian cities included in this study; however, for reasons related to the low number of patients in some of these cities, table 4 includes only the seven cities with the highest number of cases,

Table 2. Combinations of antiretrovirals most frequently used in Colombia

Antiretroviral combinations	n	%
Lamivudine-zidovudine and lopinavir-ritonavir	189	29.5
Lamivudine-zidovudine and efavirenz	105	16.2
Raltegravir, etravirine and darunavir	44	6.9
Raltegravir and tenofovir-emtricitabine	29	4.5
Efavirenz-tenofovir-emtricitabine	29	4.5
Other 75 different combinations	245	38.4

Table 3. Variables associated with antiretroviral treatment with comedication in binary logistic regression models, Colombia, 2015

Variables	B[a]	EE[b]	Wald	GL[c]	Sig[d]	OR[e]	95% CI[f]	
							Upper	Lower
Age 1-17 years	-1.013	0.414	5.994	1	0.014	0.363	0.162	0.817
Age >65 years	1.887	0.532	12.588	1	<0.001	6.599	2.327	18.715
Use maraviroc	2.392	1.081	4.899	1	0.027	10.931	1.315	90.882
Be treated in Bogotá	0.657	0.227	8.376	1	0.004	1.928	1.236	3.008

[a] Regression coefficient, [b] Standard error, [c] Level of freedom, [d] Significance level, [e] Odds ratio, [f] Confidence interval of 95%

Table 4. Comparison of some demographic variables and indicators of antiretroviral prescriptions among seven Colombian cities, 2015

	Bogotá	Cali	Medellín	Armenia	Pereira	Barranquilla	Manizales	Colombia
	(n=158)	(n=104)	(n=74)	(n=28)	(n=26)	(n=26)	(n=21)	(n=641)
Mean age (years)	33.7	46.3	39.4	44.6	44	37.6	34.7	38.9
Men (%)	68.4	68.3	40.5	35.7	46.1	80.8	52.3	60.2
Sex ratio F:M	1:2.2	1:2.2	1.5:1	1.8:1	1.4:1	1:4.2	1:1.1	1:1.5
Prescription rate (%)								
Lamivudine-zidovudine and lopinavir-ritonavir	17.7	22.1	48.6	67.8	42.3	19.2	52.3	29.5
Lamivudine-zidovudine and efavirenz	13.9	5.8	0	7.1	7.7	3.8	0	16.2
Raltegravir,etravirine and darunavir	3.8	7.7	8.1	7.1	15.4	0	23.8	6.9
Raltegravir and tenofovir-emtricitabine	4.4	10.6	8.1	3.7	0	7.7	0	4.5
Efavirenz-tenofovir-emtricitabine	12	4.8	2.7	0	3.8	11.5	0	4.5

which encompasses 68.2% of the patients. The analysis was performed as described for the total patients in the country as a whole.

Discussion

This study enabled us to determine the antiretroviral drug prescription patterns most frequently used in patients affiliated with the Health System of Colombia. The information can be used by health administrators for decision making directed towards improving the treatment of HIV/AIDS patients. It is important to highlight that the vast majority of the medications analyzed in this study are included in the list of essential medications. Therefore, they have elevated intrinsic value and are considered the pharmacological groups of choice in antiretroviral therapy. Thus, these medications are deemed sufficient for managing HIV/AIDS.

The results of this study were similar to other studies regarding the age and gender of HIV/AIDS patients. A total of 93.3% of the patients were older than 15 years, with a slightly higher prevalence of men with this pathology. This result shows that the gender gap that previously existed and that favored women with a lower frequency has been closing (3).

We found that the most prescribed antiretroviral medications were NRTIs, followed by PIs and NNRTIs. This situation is not surprising given the broad recommendation of regimens based on NRTIs (13). Nevertheless, the combination of lamivudine-zidovudine as the most formulated drug should be revised. Currently, zidovudine is not one of the drugs recommended as a first-line medication in ART due to its adverse effects (i.e., marrow suppression, lipodystrophy and lactic acidosis) and dosing type (13,14). In contrast, scientific evidence supports the use of first-line regimens based on tenofovir and abacavir-lamivudine (13,14). Among the PIs, the use of lopinavir-ritonavir as the second most commonly used drug (36.0%) entails a high pill burden (the number of capsules or other dosage forms that a person takes on a regular basis), risk of metabolic changes, and low tolerability; thus, it is not the preferred PI (7). Regarding the NNRTIs, the use of efavirenz is considered adequate given

its long-term efficacy and safety (13). The use of integrase inhibitors, coreceptor CCR5 antagonists, and fusion inhibitors is also important but has not been reported in previous studies due to their relatively recent appearance in HIV management (7).

A total of 103 (16.1%) patients used four or more antiretrovirals, probably due to a failure of the initial ART. This condition is frequently associated with a lack of adherence to treatment and can be tied to the presentation of the adverse effects of these medications, the length of time the patient has had the infection, the exacerbation of comorbidities, the interactions with other drugs, the daily pill burden, and the frequency of dosing (13).

When reviewing the profiles, it was immensely surprising to find 80 different combinations of antiretroviral drugs. This finding may indicate that the diversity of prescriptions is due to a lack of adequate criteria for the implementation of regimens in accordance with scientific information and that the prescribers adopt multiple options that are beyond the recommendations made worldwide (11,12).

Ritonavir has definitively positioned itself as a booster drug by inhibiting the metabolism of the different PIs and elevating their concentrations. This condition of use can be observed in this study because ritonavir is prescribed at the dose indicated for this purpose (7). In the case of the lower dose of abacavir-lamivudine, the causes should be identified because it could also be due to an improper use of the drug (15).

We found that peptic acid disease, dyslipidemias, and arterial hypertension were the most prevalent diseases, which was similar to the reports of other studies (7,16).

The large number of patients with comedications for the treatment of non-communicable chronic diseases is striking; this situation reminds us of the transformation of HIV into a chronic and treatable disease and has implications for systemic repercussions in the treatment processes (6,17). It is important to highlight the possible medication interactions between antiretrovirals and the drugs used for the treatment of other pathologies, especially with some anti-hypertensives of the calcium channel antagonist type wholesale reduction of blood pressure, and with lipid-lowering drugs, such as lovastatin and simvastatin by an increased risk of myopathies (18).

The finding that patients older than 65 years more frequently received other medications for the management of comorbidities is a common condition for subjects at this age, who usually suffer from other chronic non-communicable morbidities that require specific management that may have medication interactions with antiretrovirals (19-22). The association found between the use of maraviroc and the greater risk of receiving comedications may be related to treating patients who have been undergoing treatment for HIV for a longer time, are older and require an effective medication after having experienced some therapeutic failure (23).

The limitations of this study are that the data were obtained from a database and not from the patients' clinical histories and that the study subjects were affiliated only with the contributive system; therefore, the results could be extrapolated only to individuals with similar insurance characteristics. Additionally, no information on the diagnosis of the comorbidities was included. However, the study does have strengths, such as the rigor in obtaining the data and the use of a reliable population database.

The ART recommendations have constantly evolved since the very beginning. Currently, treatment is oriented towards the use of effective but less toxic drugs that have simpler dosing. In relation to this premise, the results in the present study suggest that the large number of regimens being used should be reviewed, including some that currently are not considered first-line in ART. This finding is important because a patient's adherence is improved by a lower presentation of adverse effects and greater comfort with the treatment, which is without a doubt a fundamental condition for the success of therapy.

We can conclude that the patients on ART are receiving medications with increased intrinsic value or high therapeutic utility at the recommended doses and are presenting the same comorbidities associated with chronic age-related conditions. However, they are also being treated with a great variety of regimens that are not included in the clinical practice guidelines for the management of HIV/AIDS in the country or internationally. Rational prescription habits should be fostered with the use of medications with high therapeutic value at the defined doses in combinations with sufficient scientific support.

The information found in this study may be useful for administrators of health systems and services in decision making on how their doctors are

treating this group of patients and to improve the quality of the treatment of programs for HIV/AIDS management with the aim of reducing resistance to medications.

Acknowledgments

To Viviana Andrea Orozco, Soffy López and Andrea Orozco.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This study was funded by the Universidad Tecnológica de Pereira and Audifarma, S. A.

References

1. **Kharsany AB, Karim QA.** HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current status, challenges and opportunities. Open AIDS J. 2016;10:34-48. https://doi.org/10.2174/1874613601610010034
2. **Friedland G.** Marking time in the Global HIV/AIDS pandemic. JAMA. 2016;316:145-6. https://doi.org/10.1001/jama.2016.9006
3. **Fettig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE.** Global epidemiology of HIV. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:323-37. https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.05.001
4. **Sabin CA, Lundgren JD.** The natural history of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2013;8:311-7. https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328361fa66
5. **Hammer SM.** Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. N Engl J Med. 2005;353:1702-10. https://doi.org/10.1056/NEJMcp051203
6. **Esté JA, Cihlar T.** Current status and challenges of antiretroviral research and therapy. Antiviral Res. 2010;85:25-33. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.007
7. **Pau AK, George JM.** Antiretroviral therapy: Current drugs. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:371-402. https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001
8. **Sawyer JR, Ma Q, Hsiao CB.** Single-tablet, once-daily treatment regimens for HIV. Lancet Infect Dis. 2014;14:265-7. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70026-X
9. **Volberding PA, Deeks SG.** Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010;376:49-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60676-9
10. **Maartens G, Celum C, Lewin SR.** HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet. 2014;384:258-71. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1
11. **Machado JE, Alzate JA.** Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. Biomédica. 2008;28:78-86. https://doi.org/10.7705/biomedica. v28i1.110
12. **Machado-Alba JE, Vidal X.** Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2012;32:360-7.
13. **Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, *et al*.** International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014;312:410-25. https://doi.org/10.1001/jama.2014.8722
14. **Johnson JA, Sax PE.** Beginning antiretroviral therapy for patients with HIV. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:421-38. https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.003
15. **Crawford KW, Ripin DH, Levin AD, Campbell JR, Flexner C, participants of Conference on Antiretroviral Drug Optimization.** Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: A consensus statement. Lancet Infect Dis. 2012;12:550-60. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70134-2
16. **Werneck-Silva AL, Prado IB.** Dyspepsia in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:1712-6. https://doi.org/10. 1111/j.1440-1746.2007.04897.x
17. **Dagenais-Lussier X, Mouna A, Routy JP, Tremblay C, Sekaly RP, El-Far M, *et al*.** Current topics in HIV-1 pathogenesis: The emergence of deregulated immunometabolism in HIV-infected subjects. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26:603-13. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.09.001
18. **Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ.** Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Farm Hosp. 2007;31:283-302.
19. **Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP.** Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2007;167:684-91. https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.684
20. **Martin CP, Fain MJ, Klotz SA.** The older HIV-positive adult: A critical review of the medical literature. Am J Med. 2008;121:1032-7. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.08.009
21. **Luther VP, Wilkin AM.** HIV infection in older adults. Clin Geriatr Med. 2007;23:567-83. https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.02.004
22. **Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B.** Aging with HIV: A practical review. Braz J Infect Dis. 2013;17:464-79. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.11.007
23. **Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD.** Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. Clin Pharmacokinet. 2013;52:981-94. https://doi.org/10.1007/s40262-013-0093-2

Biomédica 2018;38:534-544
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

ARTÍCULO ORIGINAL

Modelos potenciales de distribución geográfica y climática del complejo *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), potencial vector de *Rickettsia rickettsii* en Colombia

Leidy Y. Acevedo-Gutiérrez[1], Luis E. Paternina[2], Andrés F. Londoño[3], Gabriel Parra-Henao[4], Juan D. Rodas[1]

[1] Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias Centauro, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Grupo de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia
[3] Grupo de Investigación en Medicina Veterinaria (GIVET), Corporación Universitaria Lasallista, Medellín, Colombia
[4] Centro de Investigación en Salud para el Trópico (CIST), Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia

Introducción. Las especies del complejo *Amblyomma cajennense,* potenciales vectores implicados en la transmisión de *Rickettsia rickettsii* en Centroamérica y Suramérica, presentan una amplia distribución geográfica en el neotrópico. En Colombia, todavía es incipiente el conocimiento sobre las especies de este complejo, su distribución y su ecología.
Objetivo. Explorar la ecología del complejo *A. cajennense* en Colombia a partir del estudio de su selección de hábitat y la generación de modelos potenciales de distribución geográfica y climática.
Materiales y métodos. Se utilizaron registros únicos de la presencia de estas garrapatas en el estudio de sus patrones de selección del hábitat, mediante el análisis factorial del nicho ecológico (*Ecological Niche Factor Analysis*, ENFA), y se construyeron modelos de distribución potencial con las metodologías MaxEnt y GARP.
Resultados. El complejo *A. cajennense* se encontró en las cinco regiones naturales de Colombia, con 64,71 % de los registros procedentes de los departamentos de Antioquia, Cundinamarca y Huila. La selección del hábitat evidenció que estas garrapatas escogen preferentemente las áreas geográficas (ENFA: 96,03 %) según sus condiciones de índice de estabilidad térmica y de precipitación en el trimestre más seco del año. Los modelos de distribución potencial indicaron la idoneidad del hábitat en 31 a 51 % del área del país dependiendo del algoritmo empleado.
Conclusiones. En Colombia, el complejo *A. cajennense* presenta una distribución muy influenciada por el comportamiento en la selección del hábitat climático, característica que facilit**ó** la creación de modelos de distribución. En futuros estudios de campo, se podrían validar los modelos presentados; se requieren, además, otros estudios genéticos para la identificación de especies del complejo y el manejo de sus potenciales zonas de hibridación en el país.

Palabras clave: ecosistema; ecología, garrapatas, vectores artrópodos, clima.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

Potential models of the geographic and climatic distribution of the *Amblyomma cajennense* complex (Acari: Ixodidae), a potential vector of *Rickettsia rickettsii* in Colombia

Introduction: The species of the *Amblyoma cajennense* complex, potential vectors involved in the transmission of *Rickettsia rickettsii* in Central and South America, have a wide geographical distribution in the Neotropics. In Colombia, the knowledge about these species, their distribution, and many aspects of their ecology is still limited.
Objective: To explore the ecology of *A. cajennense* complex in Colombia based on the study of its habitat selection, as well as the generation of potential geographic and climatic distribution models.

Contribución de los autores:
Leidy Y. Acevedo-Gutiérrez y Luis E. Paternina: recolección, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito
Andrés F. Londoño: obtención de los datos primarios y revisión del documento
Gabriel Parra-Henao: capacitación en el análisis y revisión del documento
Juan D. Rodas: análisis de resultados, redacción y revisión del documento

Materials and methods: We used unique records of these ticks to study the selection patterns of the climatic habitat using the Ecological Niche Factor Analysis (ENFA), and we built distribution models using the MaxEnt and GARP algorithms.
Results: The record of distributions showed that *A. cajennense* complex is present in all five natural regions of Colombia with 64.71% of the records found in the departments of Antioquia, Cundinamarca, and Huila. The analysis of their habitat selection showed that these ticks preferably select geographical areas (ENFA: 96.03%) according to the isothermality conditions and the precipitation of the driest quarter of the year. The potential distribution models indicated habitat suitability in 31 to 51% of the area of the country depending on the algorithm.
Conclusions: The distribution of *A. cajennense* complex in Colombia is highly influenced by a climate-based habitat selection, a characteristic that favored the creation of distribution models. Field studies will allow the validation of the potential distribution models and further genetic studies will be required in the country to identify species within the complex and study their potential hybridization areas.

Keywords: Ecosystem; ecology; ticks, arthropod vectors, weather.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3885

En estudios recientes se ha demostrado que el taxón *Amblyoma cajennense* es un complejo de, al menos, seis especies de garrapatas: *A. mixtum, A. patinoi, A. cajennense* sensu stricto*, A. interandinum, A. sculptum* y *A. tonelliae* (1,2). Esta reclasificación se basa en diferencias biológicas, reproductivas, morfológicas y genéticas, que distinguen a las diferentes especies del complejo (1,2), el cual incluye garrapatas neotropicales de tres huéspedes, con una distribución geográfica que va desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina, incluidas algunas islas del Caribe, y una gran variedad de hábitats (3). Esta garrapata infesta principalmente animales equinos y bovinos, aunque se ha reportado en otros muchos, entre ellos, el hombre (4).

Las garrapatas del complejo *A. cajennense* han sido vinculadas como vectores principales o potenciales de *Rickettsia rickettsii* (5), agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Estados Unidos, la fiebre de Tobia en Colombia y la fiebre maculosa en Brasil, zoonosis considerada reemergente en el continente americano (6). Estas garrapatas también se han encontrado infectadas con otras bacterias del género *Rickettsia*, y con microorganismos como *Theileria equi* (7) y *Coxiella burnetti* (8), y se ha demostrado que pueden estar involucradas en el mantenimiento del ciclo del virus de la encefalitis equina venezolana (9). En Colombia, su presencia se ha registrado desde finales del siglo XIX, cuando Neumann se refirió a muestras procedentes del país depositadas en el Museo de París y en el de Hamburgo (1899), en tanto que, a principios de siglo, Lawrence Dunn la señaló como la garrapata más común en las zonas de Colombia que pudo visitar (10).

A pesar de las numerosas referencias de garrapatas del complejo *A. cajennense* en Colombia, muchos de estos estudios se refieren a la vigilancia parasitológica en animales de producción y, por ello, no se cuenta con información relevante sobre su biología en etapas inmaduras o sobre su dinámica poblacional (11). En el país, las garrapatas de este complejo tienen un gran impacto en veterinaria, pues son ectoparásitos de animales bovinos y equinos, en tanto que, en salud humana, su relevancia se evidenció a partir de 1941, cuando se las vinculó como vector potencial de *R. rickettsii* durante un brote e fiebre manchada en Tobia, departamento de Cundinamarca (12). Desde entonces, se han presentado brotes confirmados de la enfermedad en los departamentos de Cundinamarca, Antioquia y Córdoba (13-15), sin que se haya vinculado ninguna especie de garrapata como vector.

Los reportes previos al 2015 se refieren al complejo *A. cajennense*, dada la imposibilidad de reclasificar los registros disponibles en cualquiera de los taxones que componen el complejo. Solo a partir de ese año, comenzaron a presentarse reportes concretos sobre especies del complejo *A. cajennense* en Colombia: *A. patinoi* en Cundinamarca y *A. mixtum* en Arauca y Casanare (16,17). El hallazgo reciente de *A. patinoi*, especie nombrada en honor al doctor Luis Patiño Camargo, con *R. rickettsii* en una localidad cercana al sitio del brote originalmente descrito por él, sugiere que esta garrapata es el potencial vector de esta bacteria en esa región del país (18).

Correspondencia:
Leidy Yoana Acevedo-Gutiérrez, Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias Centauro, Universidad de Antioquia, Calle 70 N° 52-21, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6593; fax:(574) 219 6525
leidy.acevedo@udea.edu.co

Dadas las grandes variaciones ecogeográficas y la posible presencia de diversas entidades del complejo *A. cajennense* en el territorio nacional, así como la escasa información actual sobre la distribución y el hábitat de este importante grupo de garrapatas en Colombia, se consideró de suma pertinencia explorar la ecología del complejo a partir del estudio de su selección de hábitat, así como generar modelos para dar cuenta de su potencial distribución geográfica y climática.

Materiales y métodos

Área de estudio

La región de estudio se limitó al área continental de Colombia, con una extensión de 1'141.748 km², ubicada entre las coordenadas 4°13´30" S, 12°27´46" N, 66°50´54" E y 79°0´23" O. Esta extensión, que abarca 10 provincias biogeográficas según la propuesta de regionalización del Neotrópico de Morrone, así como numerosas ecorregiones según lo establecido por el *World Wildlife Fund* (18,19), se dividió en 1´333.948 pixeles con una resolución de 30 arcsec para el estudio del hábitat de las garrapatas del complejo *A. cajennense*.

Registros de la presencia de las garrapatas

Los registros de la presencia del complejo *A. cajennense* se obtuvieron de la literatura científica, utilizando como punto de inicio los reportes de 1980 y cubriendo hasta el 2015. Asimismo, se incluyeron registros provenientes de comunicaciones personales, revisiones de colecciones entomológicas y recolecciones hechas por los propios autores. El registro único se estableció con aquellos provenientes de una misma coordenada geográfica. Cuando los datos fueron obtenidos por los investigadores, las coordenadas de los sitios de recolección se obtuvieron por georreferenciación en campo utilizando el gacetero de poblaciones de Colombia y aquellos reportes publicados con suficiente información para llevar a cabo el procedimiento, y siguiendo las guías del Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt (20).

Datos climáticos

Los registros de la presencia de garrapatas del complejo *A. cajennense* se superpusieron sobre capas de información del índice diferencial normalizado de vegetación (*Normalized Difference Vegetation Index*, NDVI), de las 19 variables bioclimáticas y de las diferentes altitudes, con una resolución de 30 arcsec, obtenidas del portal WorldClim (21,22). Posteriormente, se recuperó la información ecológica asociada con cada registro de garrapatas, utilizando la herramienta *Point Sampling Tool* de QGIS 2.4 (QGIS Development Core Team), con el fin de obtener una matriz de datos ecológicos.

Una vez obtenida la matriz de datos, se seleccionó un grupo de variables mediante un análisis de componentes principales, según su grado de correlación, su carga con respecto a los componentes y su importancia ecológica *a priori*. Este grupo de variables se utilizó en el estudio del hábitat climático y en la generación de modelos de habitabilidad para este grupo de garrapatas en Colombia.

Las siguientes fueron las variables seleccionadas después de reducir las dimensiones en el análisis de componentes principales: la altitud (Alt), el índice de estabilidad térmica (Bio3), la temperatura máxima del mes más cálido (Bio5), la temperatura mínima del mes más frío (Bio6), la precipitación anual (Bio12) y la precipitación del trimestre más seco del año (Bio17). Todos los análisis estadísticos se hicieron con el lenguaje programático R (*R Core Development Team*).

Selección del hábitat climático

El análisis de selección de hábitat se hizo mediante el algoritmo ENFA implementado en el paquete adehabitatHS (23,24), con el fin de calcular el aporte de las variables ambientales a la marginalidad y a la especialización. La marginalidad se define como el vector de diferencias estandarizadas entre la media del espacio ambiental de la región de interés y la media del espacio ambiental utilizado por la especie, y la especialización, como la razón entre la varianza del espacio ambiental disponible en la región y la varianza del espacio ambiental utilizado por la especie (25). La marginalidad se utiliza como un indicador de selección de hábitat y las especializaciones se utilizan como un referente de la estrechez de nicho o de preferencia de hábitat en un espacio ecológico multidimensional, en este caso, de seis dimensiones netamente abióticas.

Modelos de distribución potencial del complejo Amblyomma cajennense

En la creación de los modelos de distribución potencial de las garrapatas del complejo *A. cajennense* con base en las variables previamente

seleccionadas, se emplearon dos algoritmos: el algoritmo de máxima entropía de MaxEnt v3.3.3k (26) y el algoritmo genético de GARP v1.1.6 (27). El algoritmo MaxEnt se ejecutó con un submuestreo de bootstrap, 100 réplicas para la creación y una para la validación (20 % de los puntos), sin extrapolación ni *clamping* (28), y el modelo binario final se obtuvo utilizando el umbral de probabilidad mínima en los datos de calibración. Por otro lado, en el algoritmo GARP se hicieron 100 réplicas, 1.000 iteraciones, una validación con el 20 % de los puntos, una medida de omisión extrínseca y un umbral de omisión alto. Los diez mejores modelos (*best subset*) de GARP se sumaron para obtener el modelo binario final.

Los modelos se calibraron para los polígonos creados con los puntos de presencia a una distancia de 100 km y se proyectaron para toda el área de Colombia. Para la validación de los modelos, se calculó la curva operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*, ROC) parcial (29) en el programa Tool for Partial-ROC (Narayani Barve 2008, Biodiversity Institute, Lawrence, KS).

Resultados

Distribución del complejo Amblyomma cajennense en Colombia

Se obtuvieron 74 registros de presencia compilados a partir de un total de 101 reportes del complejo *A. cajennense* y distribuidos en 13 departamentos del país: Antioquia, Arauca, Caldas, Casanare, Cesar, Córdoba, Cundinamarca, Huila, Magdalena, Meta, Sucre, Tolima y Valle del Cauca (cuadro suplementario 1).

Según la distribución geográfica de los registros de presencia, Antioquia presentó la mayor cantidad de registros únicos, seguida por Cundinamarca y Huila, que, en su conjunto, representaron el 64,7 % de todos los registros compilados. Por otro lado, el 74,1 % de los registros de presencia se concentró en las áreas de bosque seco del valle del Magdalena, bosques húmedos de Magdalena y Urabá, y bosque montano del valle del Magdalena, en zonas con una cobertura de bosque de hoja ancha, sabanas, y mosaicos de cultivos y vegetación natural (cuadro 1).

Análisis de selección del hábitat climático del complejo Amblyomma cajennense

En general, el espacio climático ocupado por las garrapatas del complejo *A. cajennense* parece definirse por zonas donde no se presentan cambios bruscos de temperatura (alto índice de estabilidad térmica), relativamente secas (baja precipitación), altas temperaturas máximas durante los periodos cálidos (media: 31,17 °C), elevadas temperaturas mínimas durante el mes más frío del año (media: 20,19 °C) y, preferiblemente, ubicadas en tierras bajas (media: 472,9 m), aunque se han registrado poblaciones de estas garrapatas hasta los 1.771 metros de altitud (cuadro 2).

El ENFA evidenció que las garrapatas de este complejo de especies ocupan el mismo tipo de espacio climático disponible en Colombia, independientemente de la especie del complejo a la que puedan pertenecer. El ENFA permitió condensar el 96,03 % de los datos en tres ejes (eje 1: 79,9 %, eje 2: 8,87 % y eje 3: 7,26 %), lo que evidencia una gran relación entre la distribución geográfica y la distribución climática de los registros. El *biplot* de los dos primeros factores del ENFA (figura 1) ilustra claramente el hábitat ocupado por las garrapatas del complejo *A. cajennense* (área gris oscura) en relación con el hábitat climático disponible en Colombia (área gris clara), destacándose la variable del índice de estabilidad térmica como la más importante para la selección del hábitat (marginalidad: 0,57), seguida por la precipitación del trimestre más seco (especialización 1: -0,82) y la de temperatura mínima del mes más frío (especialización 2: -0,81), todas ellas sujetas a preferencias climáticas (figura 1, cuadro 2).

La ilustración del hábitat bidimensional de las garrapatas empleando las variables más importantes según el ENFA (precipitación del trimestre más seco e índice de estabilidad térmica), permitió confirmar la importancia de ambas variables y evidenció que entre 72 y 93 % de las observaciones se encontraba por encima del 80 % del índice de estabilidad térmica y entre los 19 y los 314 mm de precipitación durante el trimestre más seco del año, con muy escasas observaciones remotas (3/74; 4,16 %) (figura 1).

Modelos de distribución geográfica potencial

Los modelos binarios de MaxEnt (umbral de probabilidad mínima en datos de calibración: 5,8 %) y de GARP, revelaron la idoneidad del hábitat para este complejo de especies en cuatro regiones naturales de Colombia, aunque la mayor parte de las áreas climáticamente adecuadas se encuentra principalmente en las regiones Caribe, Andina y de la Orinoquia, y en

Cuadro 1. Registros georreferenciados únicos del complejo *Amblyomma cajennense* en Colombia según la división política y las ecorregiones definidas por el *World Wildlife Fund* (WWF)

Departamento	Registros	Ecorregión	Registros
Antioquia	15	Bosque montano del valle del Magdalena	2
		Bosque húmedo del Magdalena-Urabá	9
		Bosque montano andino noroccidental	4
Arauca	1	Bosque seco del Apure-Villavicencio	1
Caldas	1	Bosque húmedo del Magdalena-Urabá	1
Casanare	1	Llanos	1
Cesar	1	Bosque montano de Santa Marta	1
Córdoba	8	Bosque húmedo del Magdalena-Urabá	8
Cundinamarca	15	Bosque seco del valle del Magdalena	11
		Bosque montano del valle del Magdalena	4
Huila	12	Bosque seco del valle del Magdalena	9
		Bosque montano del valle del Magdalena	3
Magdalena	1	Matorrales xéricos de Guajira-Barranquilla	1
Meta	6	Bosque seco del Apure-Villavicencio	3
		Llanos	3
Sucre	3	Matorrales xéricos de Guajira-Barranquilla	3
Tolima	9	Bosque seco del valle del Magdalena	8
		Bosque montano del valle del Magdalena	1
Valle del Cauca	1	Bosque seco del valle del Cauca	1
Total	74		

Cuadro 2. Descripción general del hábitat climático del complejo *Amblyomma cajennense* en Colombia

Variable	Media	Mínimo	Máximo	Mar	Spe1	Spe2
Índice de estabilidad térmica (%) (iso)	86,37	72,0	93,0	0,57	0,16	0,52
Temperatura (°C) máxima del mes más cálido (maxtwm)	31,17	23,2	35,4	0,52	-0,40	0,12
Temperatura (°C) mínima del mes más frío (mintcm)	20,19	13,2	23,0	0,54	0,25	-0,81
Precipitación anual (mm) (prean)	1814,89	790	3942	0,25	0,15	0,20
Precipitación del trimestre más seco (predriq) (mm)	168,40	19	314	0,12	-0,82	0,02
Altitud (alt) (msnm)	472,93	8	1771	0,2	0,21	0,17

menor grado, en la región Pacífica y en la de la Amazonia. En los dos modelos se mantuvieron las predicciones de idoneidad climática en los valles interandinos, los llanos orientales y las sabanas de la región Caribe como sitios con una gran probabilidad de habitabilidad, en tanto que quedaron excluidos o tuvieron poca probabilidad de idoneidad climática los departamentos de Amazonas, Boyacá, Guainía, Putumayo y Vaupés (figura 2). El modelo GARP fue más conservador y ajustado a la distribución de los registros con predicciones de idoneidad de hábitat en el 31 % del área continental de Colombia, en tanto que el modelo de MaxEnt predijo una idoneidad del hábitat en el 51 % del territorio nacional (figura 2). En la evaluación de los dos modelos, se obtuvo una ROC parcial promedio de 1,9 ($p<0,001$) y una sensibilidad general de 100 % (74/74 puntos totales).

Discusión

El complejo *A. cajennense* está compuesto por seis entidades biológica, genética y morfológicamente diferenciadas (1,2,30,31). Recientemente, Estrada-

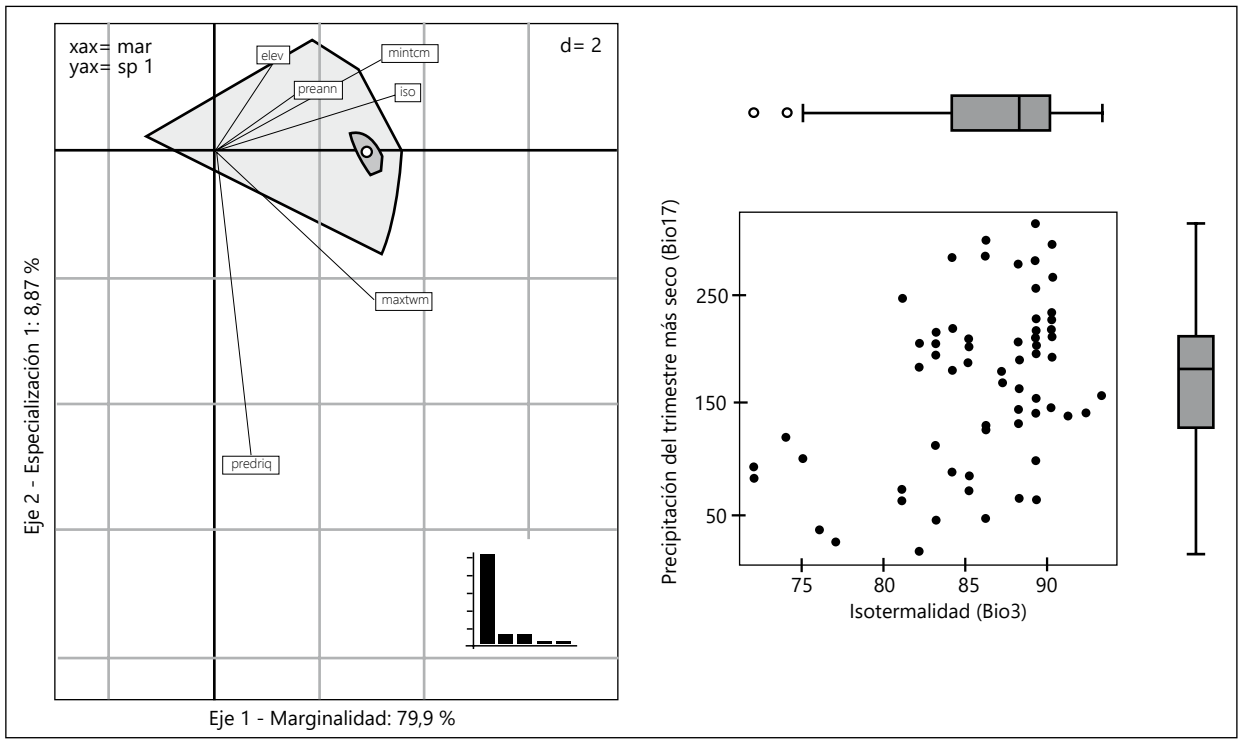

Figura 1. Resultados del análisis factorial del nicho ecológico. El *biplot* (izquierda) ilustra el hábitat climático de estas garrapatas (gris oscuro) en relación con el espacio ecológico disponible (gris claro), en tanto que el hábitat bidimensional (derecha) muestra la distribución de los registros en relación con las variables más importantes según el ENFA.

Mar: marginalidad; Sp: especialización; elev: elevación; preann: precipitación anual; iso: índice de estabilidad térmica; mintcm: temperatura mínima del mes más frío; maxtwm: temperatura máxima del mes más cálido; predriq: precipitación del trimestre más seco

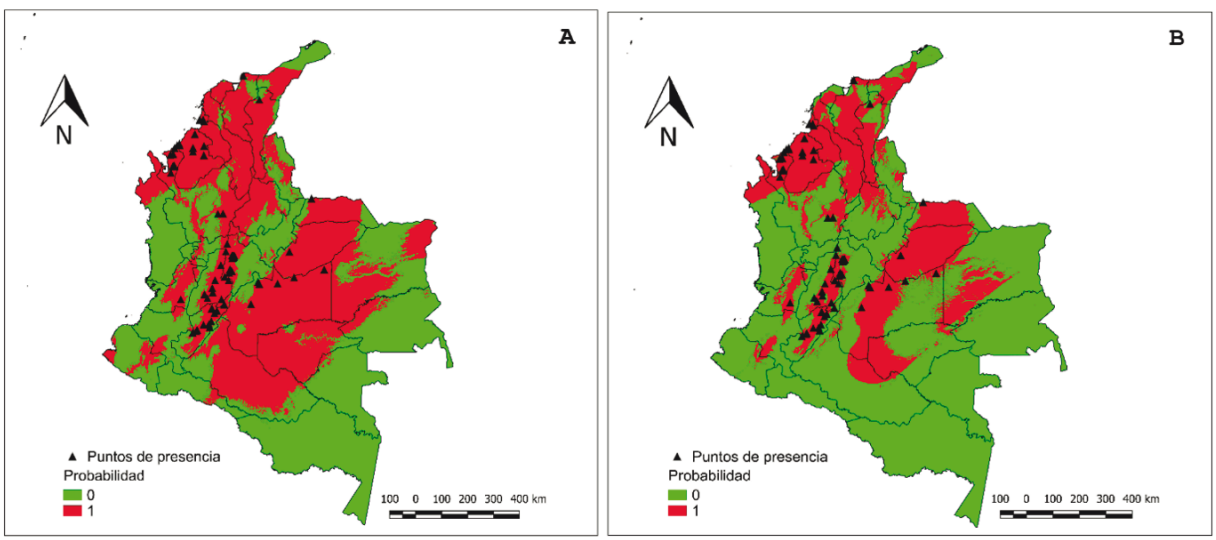

Figura 2. Modelos binarios de distribución potencial del complejo *Amblyomma cajennense* según los algoritmos MaxEnt **(A)** y GARP **(B)**. Las áreas en rojo (1) indican idoneidad del hábitat climático para estas garrapatas, en tanto que las áreas en verde (0) denotan zonas climáticas no habitables

Peña, *et al*., determinaron diferencias en cuanto a la ocupación del hábitat en función de la temperatura de superficie del suelo y del índice diferencial de vegetación normalizado, para cuatro especies de este complejo: *A. mixtum* y *A. cajennense* s.s., que presentan una distribución alopátrica, y *A. sculptum* y *A. tonelliae*, que presentan una distribución parapátrica. Estos autores, además, generaron modelos de habitabilidad que evidenciaron que el país presenta áreas climáticamente adecuadas para dos de las especies del complejo analizadas: *A. cajennense* s.s. en la Amazonia, la Orinoquia y los valles interandinos, y *A. mixtum*, la cual presenta probabilidades de habitabilidad en las costas del Pacífico y en la región Caribe (32).

El ENFA evidenció que el complejo *A. cajennense* en Colombia exhibe predilecciones climáticas comunes que permiten establecer las variables del índice de estabilidad térmica (Bio3) y precipitación del periodo más seco del año (Bio17) como los dos mejores descriptores del espacio ocupado por estas garrapatas. Según estos resultados, las garrapatas del complejo seleccionan espacios geográficos con gran estabilidad climática (índice de estabilidad térmica>72 %) y prefieren zonas con pocas precipitaciones durante el periodo más seco del año (pretrims<314 mm), espacio climático bidimensional que permite representar adecuadamente la distribución del 95,9 % de los registros de Colombia (71/74 puntos).

Si bien es cierto que algunas especies del complejo presentan las preferencias climáticas mencionadas en los análisis de Estrada-Peña, *et al*., la evidencia genética apunta a que la especiación del complejo *A. cajennense* respondió a eventos vicariantes recientes que interrumpieron áreas ya ocupadas por poblaciones ancestrales de estas garrapatas (1,32). Ello explicaría por qué las poblaciones actuales de este complejo en Colombia han retenido los patrones ancestrales de selección del hábitat, tal como indican los resultados del ENFA en esta región del norte de Suramérica. Según la hipótesis de especiación propuesta por Beati, *et al*., el ascenso de los Andes en el norte de Suramérica pudo haber ocasionado la separación de las especies *A. mixtum*, *A. cajennense* s.s. y *A. patinoi* hace 3 a 6 millones de años y, dado que los Andes pueden considerarse una barrera semipermeable en zonas de moderada y baja elevación, es probable que existan zonas de simpatría para especies del complejo donde, incluso, puedan presentarse fenómenos de hibridación (1).

En cuanto a los modelos obtenidos de distribución potencial, estos indican que, al menos, un tercio del área continental del territorio nacional puede considerarse idóneo para el complejo *A. cajennense*. De hecho, los reportes de *A. patinoi* en Cundinamarca y *A. mixtum* en Arauca y Casanare(16), además de capturas recientes de garrapatas de este complejo en municipios que ofrecen idoneidad climática para ellas, tales como Neira en Caldas, Nunchía y Yopal en Casanare, y San Juan de Arama en Meta (33), permiten confirmar la utilidad de los modelos de distribución potencial aquí presentados. Estos coinciden con otros estudios realizados en Costa Rica, Brasil y Argentina, donde se han hecho estudios a partir de la ecología del complejo o de sus especies, en el sentido de que algunas características, como los climas cálidos o semiáridos y sin humedad extrema, favorecen la presencia de especies del complejo (32,34,35).

Es de gran importancia resaltar que los modelos presentados reflejan proyecciones geográficas de variables abióticas; esto significa que la habitabilidad de un área determinada puede verse afectada por variables bióticas o abióticas no incluidas en nuestros análisis, que pueden modificar dicha habitabilidad. Por ejemplo, la humedad relativa (variable abiótica no analizada) puede afectar la supervivencia de poblaciones de estas garrapatas (36,37), razón por la cual es probable que estas no hayan sido avistadas frecuentemente en zonas muy húmedas del Pacífico y la Amazonia colombiana.

Los patrones comunes de selección de hábitat del complejo *A. cajennense* y la semipermeabilidad de los Andes colombianos en algunos puntos geográficos, podrían explicar el hallazgo de *A. mixtum* (de distribución básicamente transandina) en Arauca y Casanare (16), localidades cisandinas que se encuentran muy por fuera del rango de distribución geográfica aceptada para esta especie (1,2), aunque aparezcan como habitables por garrapatas de este complejo según los modelos de distribución potencial aquí presentados. Los hallazgos del presente estudio podrían considerarse complementarios a los presentados por Estrada-Peña, *et al.* en el 2014, ya que estos se restringieron a los patrones de selección y distribución del complejo *A. cajennense* en una escala geográfica más local, donde la distribución de los taxones no es necesariamente alopátrica o parapátrica (32).

Los resultados del presente estudio parecen indicar que, indistintamente de la especie, las garrapatas del complejo *A. cajennense* en Colombia podrían compartir parte del espacio climático, facilitando la creación de modelos de distribución potencial cuya utilidad debe ser evaluada en estudios de campo.

Por último, se requieren estudios de tipificación molecular de las garrapatas del complejo para establecer los límites geográficos de las especies presentes en Colombia, evaluar las relaciones entre sus poblaciones y determinar el papel de cada una de ella en los ciclos de transmisión local de *R. rickettsiia* en poblaciones humanas.

Agradecimientos

A Colciencias, por el apoyo a través del proyecto con código 111549326228 del 2011, y al programa de sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia. A Colciencias, por el apoyo a LEP (convocatoria 528/2011) y AFLB (convocatoria 511/2010) por medio de becas de doctorado nacionales, y al programa Jóvenes Investigadores, por el apoyo a LYAG. A Marylin Hidalgo, por los registros de Cundinamarca, a Eduar Elías Bejarano de la Universidad de Sucre, por el suministro de especímenes de Magdalena, y a Agustín Góngora de la Universidad de los Llanos por el suministro de garrapatas de la Orinoquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Colciencias, proyecto 111549326228.

Referencias

1. **Beati L, Nava S, Burkman EJ, Barros-Battesti DM, Labruna MB, Guglielmone AA, *et al.*** *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae), the Cayenne tick: Phylogeography and evidence for allopatric speciation. BMC Evol Biol. 2013;13:267. https://doi.org/10.1186/1471-2148-13-267

2. **Nava S, Beati L, Labruna MB, Cáceres AG, Mangold AJ, Guglielmone AA.** Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum*, and *Amblyomma sculptum.* Ticks Tick Borne Dis. 2014;5:252-276. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.11.004

3. **Estrada-Peña A, Guglielmone AA, Mangold AJ.** The distribution and ecological 'preferences' of the tick *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. Ann Trop Med Parasitol. 2004;98:283-92. https://doi.org/10.1179/000349804225003316

4. **Nava S, Guglielmone AA.** A meta-analysis of host specificity in Neotropical hard ticks (Acari: Ixodidae). Bull Entomol Res.2013;103:216-24. https://doi.org/10.1017/S00 0748531 2000557

5. **Labruna MB, Mattar S, Nava S, Venzal JM, Dolz G, Abarca K, *et al.*** Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. Rev MVZ Córdoba. 2011;16:2435-57.

6. **Parola P, Labruna MB, Raoult D.** Tick-borne rickettsioses in America: Unanswered questions and emerging diseases. Curr Infect Dis Rep. 2009;11:40-50. https://doi.org/10.1007/s11908-009-0007-5

7. **Scoles GA, Ueti MW.** Amblyomma cajennense is an intrastadial biological vector of Theileria equi. Parasit Vectors. 2013;6:306. https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-306

8. **Sanders DM, Parker JE, Walker WW, Buchholz MW, Blount K, Kiel JL.** Field collection and genetic classification of tick-borne Rickettsiae and Rickettsiae-like pathogens from South Texas: Coxiella burnetii isolated from field-collected Amblyomma cajennense. Ann N Y Acad Sci. 2008;1149:208-11. https://doi.org/10.1196/annals.1428.022

9. **Linthicum KJ, Logan TM, Bailey CL, Gordon SW, Peters CJ, Monath TP, *et al.*** Venezuelan Equine Encephalomyelitis Virus infection in and transmission by the tick Amblyomma cajennense (Arachnida: Ixodidae). J Med Entomol. 1991;28:405-9. https://doi.org/10.1093/jmedent/28.3.405

10. **Dunn H.** Notes on some insects and other arthropods affecting man and animals in Colombia. Am J Trop Med Hyg. 1929;1:493-508. https://doi.org/10.4269/ajtmh.1929.s1-9.493

11. **López G, Zúñiga I, Villar C, Osorio D.** Distribución de garrapatas en 25 municipios de departamento de Antioquia. Rev ICA. 1985;20:40-4.

12. **Patino L.** Nuevas observaciones sobre un tercer foco de fiebre petequial (maculosa) en el hemisferio americano. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana. 1941;20:1112-24.

13. **Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernández J, Parra E, *et al.*** Rocky mountain spotted fever, Colombia. Emerg Infect Dis. 2007;13:1058-60. https://doi.org/10.3201/eid1307.060537

14. **Acosta J, Urquijo L, Díaz A, Sepúlveda M, Mantilla G, Heredia D, *et al.*** Brote de *Rickettsia Rickettsii* en Necoclí, Antioquia, Colombia, 2006. Inf Quinc Epidemiol Nac. 2006;11:161-76.

15. **Hidalgo M, Miranda J, Heredia D, Zambrano P, Vesga JF, Lizarazo D, *et al.*** Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106:117-8. https://doi.org/10.1590/S0074-027620110 00100019

16. **Rivera-Páez FA, Labruna MB, Martins TF, Sampieri BR, Camargo-Mathias MI.** *Amblyomma mixtum* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): First record confirmation in Colombia using morphological and molecular analyses. Ticks Tick Borne Dis. 2016;7:842-8. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.03.020

17. **Faccini-Martínez AA, Costa FB, Hayama-Ueno TE, Ramírez-Hernández A, Cortés-Vecino JA, Labruna MB, *et al.*** *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. Emerg Infect Dis. 2015;21:537-9. https://doi.org/10.3201/eid2013.140721

18. **Morrone JJ.** Biogeographic areas and transition zones of Latin America and the Caribbean islands based on panbiogeographic and cladistic analyses of the entomofauna. Annu Rev Entomol. 2006;51:467-94. https://doi.org/10.1146/annurev.ento.50.071803.130447

19. **Olson DM, Dinerstein E, Wikramanayake ED, Burgess ND, Powell GV, Underwood EC, *et al.*** Terrestrial ecoregions of the world: A new map of life on earth a new global map of terrestrial ecoregions provides an innovative tool for conserving biodiversity. BioScience. 2001;51:933-8. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2001)051[0933:TEOTWA]2.0.CO;2

20. **Sua S, Mateus RD, Vargas JC.** Georreferenciación de registros biológicos y gacetero digital de localidades. Bogotá D.C.: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt.; 2004. p. 69.

21. **Broxton PD, Zeng X, Scheftic W, Troch PA.** A MODIS-based 1 km maximum green vegetation fraction dataset. J Appl Meteorol Clim. 2014;53:1996-2004. https://doi.org/10.1175/JAMC-D-13-0356.1

22. **Hijmans RJ, Cameron SE, Parra JL, Jones PG, Jarvis A.** Very high resolution interpolated climate surfaces for global land areas. J Appl Meteorol. 2005;25:1965-78. https://doi.org/10.1002/joc.1276

23. **Basille M, Calenge C, Marboutin E, Andersen R, Gaillard JM.** Assessing habitat selection using multivariate statistics: Some refinements of the ecological-niche factor analysis. Ecol Modell. 2008;211:233-40. https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2007.09.006

24. **Calenge C.** The package "adehabitat" for the R software: A tool for the analysis of space and habitat use by animals. Ecol Modell. 2006;197:516-9. https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2006.03.017

25. **Hirzel AH, Hausser J, Chessel D, Perrin N.** Ecological-niche factor analysis: How to compute habitat-suitability maps without absence data? Ecology. 2002;83:2027-36. https://doi.org/10.1890/0012-9658(2002)083[2027:ENFAHT]2.0.CO;2

26. **Phillips SJ, Anderson RP, Schapire RE.** Maximum entropy modeling of species geographic distributions. Ecol Model. 2006;190:231-59. https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026

27. **Stockwell D.** The GARP modelling system: Problems and solutions to automated spatial prediction. Int J Geogr Inf Sci. 1999;13:143-58. https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026

28. **Merow C, Smith MJ, Silander JA.** A practical guide to MaxEnt for modeling species' distributions: What it does, and why inputs and settings matter. Ecography. 2013;36:1058-69. https://doi.org/10.1111/j.1600-0587.2013.07872.x

29. **Peterson AT, Papeş M, Soberón J.** Rethinking receiver operating characteristic analysis applications in ecological niche modeling. Ecol Model. 2008;213:63-72. https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2007.11.008

30. **Labruna MB, Mattar S, Nava S, Venzal JM, Dolz G, Abarca K, *et al.*** Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. Revista MVZ Córdoba. 2011;16:2435-57.

31. **Mastropaolo M, Nava S, Guglielmone AA, Mangold AJ.** Biological differences between two allopatric populations of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in Argentina. Exp Appl Acarol. 2011;53:769-74. https://doi.org/10.1007/s10493-010-9404-6

32. **Estrada-Peña A, Tarragona EL, Vesco U, Meneghi D de, Mastropaolo M, Mangold AJ, *et al.*** Divergent environmental preferences and areas of sympatry of tick species in the *Amblyomma cajennense* complex (Ixodidae). Int J Parasitol. 2014;44:1081-9. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.08.007

33. **Rivera-Páez FA, Labruna MB, Martins TF, Pérez JE, Castaño-Villa GJ, Ossa-López PA, *et al.*** Contributions to the knowledge of hard ticks (Acari: Ixodidae) in Colombia. Ticks Tick Borne Dis. 2018;9:57-66. http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.10.008

34. **Álvarez C, Bonilla M, Chacón G.** Distribución de la garrapata *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) sobre *Bos taurus* y *Bos indicus* en Costa Rica. Revista de Biología Tropical. 2000;48:129-35.

35. **Martins TF, Barbieri AR, Costa FB, Terassini FA, Camargo LM, Peterka CR, *et al.*** Geographical distribution of *Amblyomma cajennense* (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of *A. cajennense* (sensu stricto). Parasit Vectors. 2016;9:186. https://doi.org/10.1186/s13071-016-1460-2

36. **Strey OF, Teel PD, Longnecker MT, Needham GR.** Survival and water-balance characteristics of unfed adult *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). J Med Entomol. 1996;33:63-73.

37. **Szabó MP, Pinter A, Labruna MB.** Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:27. https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00027

Cuadro suplementario 1. Registros únicos de la presencia del complejo *Amblyomma cajennense* en Colombia

Punto	Departamento	Latitud	Longitud
1	Antioquia	8,1239	-76,5811
2	Antioquia	8,1309	-76,5522
3	Antioquia	8,1365	-76,5497
4	Antioquia	7,900	-76,65
5	Antioquia	8,129	-76,5734
6	Antioquia	6,491	-74,8426
7	Antioquia	8,1486	-76,5319
8	Antioquia	8,5361	-76,5742
9	Antioquia	8,5415	-76,5727
10	Antioquia	8,5482	-76,5738
11	Antioquia	8,5487	-76,5696
12	Antioquia	8,5166	-76,6666
13	Antioquia	8,75	-76,517
14	Antioquia	6,4847	-75,02
15	Antioquia	8,1104	-76,5357
16	Arauca	7,0136	-71,7774
17	Caldas	5,45	-74,7
18	Casanare	5,1833	-72,5393
19	Cesar	10,4171	-73,584
20	Córdoba	8,8505	-76,4263
21	Córdoba	8,8949	-76,3537
22	Córdoba	8,8211	-75,5008
23	Córdoba	9,2333	-75,8166
24	Córdoba	8,8366	-76,3375
25	Córdoba	8,758	-75,8833
26	Córdoba	8,5008	-75,5072
27	Córdoba	8,6276	-75,8829
28	Cundinamarca	5,043	-74,4449
29	Cundinamarca	4,5203	-74,5394
30	Cundinamarca	4,9833	-74,4833
31	Cundinamarca	5,046	-74,4635
32	Cundinamarca	4,9672	-74,5149
33	Cundinamarca	5,05	-74,5
34	Cundinamarca	5,0391	-74,5026
35	Cundinamarca	4,3166	-74,7833
36	Cundinamarca	5,017	-74,467
37	Cundinamarca	4,5835	-74,5999
38	Cundinamarca	4,9834	-74,4999
39	Cundinamarca	5,0415	-74,47
40	Cundinamarca	5,0547	-74,5333
41	Cundinamarca	4,4666	-74,6333
42	Cundinamarca	5,015	-74,474
43	Huila	3,2222	-75,2369

Punto	Departamento	Latitud	Longitud
44	Huila	2,5833	-75,3
45	Huila	3,1538	-75,0538
46	Huila	2,6833	-75,3333
47	Huila	3,3666	-74,8
48	Huila	2,3833	-75,9
49	Huila	2,45	-75,7666
50	Huila	2,7833	-75,25
51	Huila	3,0675	-75,1386
52	Huila	2,4833	-75,7333
53	Huila	3,22	-75,2191
54	Huila	2,6666	-75,5166
55	Magdalena	11,2383	-74,1361
56	Meta	4,5667	-71,3333
57	Meta	4,0833	-72,95
58	Meta	3,3818	-73,8738
59	Meta	4,0724	-73,5815
60	Meta	4,2992	-72,3783
61	Meta	4,1426	-73,6294
62	Sucre	9,6666	-75,5
63	Sucre	9,7333	-75,5333
64	Sucre	9,726	-75,6484
65	Tolima	3,5833	-75,3833
66	Tolima	3,7166	-75,4833
67	Tolima	3,7833	-75,2
68	Tolima	3,5416	-74,8991
69	Tolima	5,1916	-74,7426
70	Tolima	4,2	-75,1166
71	Tolima	3,9333	-75,2166
72	Tolima	4,2	-74,65
73	Tolima	4,7166	-74,9166
74	Valle del Cauca	3,5394	-76,3036

Biomédica 2018;38:545-554
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4223

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de un área rural y de una urbana en Colombia

Germán Briceño, Jaime Céspedes, Martha Leal, Sarha Vargas

Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Los factores de riesgo cardiovascular tienen su origen en la infancia. En diversos estudios, se han registrado diferencias en la prevalencia de tales factores entre las áreas rurales y las urbanas, probablemente asociadas con los estilos de vida.
Objetivos. El presente estudio describe los factores de riesgo cardiovascular detectados en niños de una población rural y otra urbana en Colombia.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal, entre marzo y junio del 2013, en escolares de un área urbana y de otra rural en Colombia. Se midieron el peso, la talla, la presión arterial, los triglicéridos, la glucemia y el colesterol total en ayunas y se hizo una encuesta sobre la dieta, la actividad física y el tabaquismo pasivo. Asimismo, se evaluaron las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.
Resultados. Se estudiaron 1.055 escolares, 833 en el área urbana y 222 en el área rural, cuyo promedio de edad fue de 6,71 años. Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en la población rural y en la urbana fueron el sedentarismo (68,69 % y 90,16 %, respectivamente), una dieta no saludable (97,18 % y 95,44 %), el tabaquismo pasivo (11,16 % y 14,52 %), la obesidad (0 % y 5,64 %), la hipertensión arterial (6,31 % y 11,28 %), la diabetes (0 % y 0 %), y la hipercolesterolemia (18,28 % y 16,31 %). El 99,15 % de la población de estudio presentó, por lo menos, un factor de riesgo con un promedio de 3,14 (desviación estándar, DE=1,12) en el área urbana, y de 2,76 (DE=1,1) en la rural. Los niños con exceso de peso presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial (15,21 %) y de sedentarismo (90,69 %), comparados con aquellos sin exceso de peso, 8,98 % y 84,32 %, respectivamente.
Conclusiones. Los resultados evidenciaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en niños, mayor en el área urbana. Se requieren estrategias de salud pública adaptadas a la población rural y a la urbana.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares; factores de riesgo; salud pública; niño; población rural; población urbana.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4223

Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren from a rural and urban area in Colombia

Introduction: Cardiovascular risk factors (CVRF) have their origin in childhood. Several studies have shown differences in the prevalence of CVRFs between rural and urban areas, probably related to lifestyle behaviors.
Objective: To describe the CVRFs identified in children from a rural and urban population in Colombia.
Materials and methods: A cross-sectional study was conducted between March and June 2013 in schoolchildren from an urban and a rural area in Colombia. Weight, height, blood pressure, triglycerides, fasting glucose, and total cholesterol were measured, and a survey covering nutrition, physical activity, and passive smoking was applied. The prevalence of CVRFs was calculated with a 95% CI.
Results: A total of 1,055 schoolchildren (833 urban, 222 rural) participated; their mean age was 6.71 years. The prevalence of CVRFs in the rural and the urban study population, respectively, was 68.69%/90.16% for sedentary lifestyle, 97.18%/95.44% for unhealthy diet, 11.16%/14.52% for passive smoking, 0%/5.64% for obesity, 6.31%/11.28% for hypertension, 0%/0% for diabetes, and

Contribución de los autores:
Todos los autores contribuyeron al diseño, análisis, interpretación de los datos, redacción del trabajo, revisión crítica del contenido y aprobación final de la versión para su publicación.

18.28%/16.31% for total cholesterol. A total of 99.15% of the study population had at least one CVRF, with an average of 3.14 for the urban area (SD:1.12), and of 2.76 for the rural one (SD: 1.1). Overweight children had a higher prevalence of hypertension (15.21%; 95% CI:11.04%-20.59%) and sedentary lifestyle (90.69%), compared to those without this risk factor (8.98% and 84.32%, respectively).
Conclusions: Our results showed a high prevalence of CVRFs in children, especially in the urban area. Public health strategies adapted to the rural and urban populations should be implemented.

Key words: Cardiovascular diseases; risk factors; public health; child; rural population; urban population.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4223

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Según un informe del Banco Mundial del 2007, el 56 % de todas las muertes en países de ingresos bajos y medios se pueden atribuir a enfermedades no transmisibles (1), y para el 2020, el 80 % de todas las muertes podrá atribuirse a estas enfermedades (2). Los comportamientos nocivos para la salud iniciados desde la niñez, como el sedentarismo, los malos hábitos nutricionales y la obesidad, que persisten en la edad adulta, pueden ser factores de riesgo de enfermedad cardiovascular cuyas consecuencias en la economía y en la salud son bien conocidas (3). A menudo, la enfermedad se origina en la ateroesclerosis, la cual comienza en la infancia, es de progresión lenta y puede prevenirse (4).

El crecimiento acelerado de la carga de la enfermedad cardiovascular afecta de forma desproporcionada a los países de ingresos bajos y medios, pues aumenta las diferencias en salud dentro de los países y entre ellos (5,6). La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular se ha incrementado en los últimos años en todo el mundo (7) y en Colombia (8,9) ha comenzado a afectar a la población pediátrica al igual que en otros países latinoamericanos, como Ecuador (10), Brasil (11), Chile (12), México (13) y el mismo Colombia (14), en donde en un estudio en población urbana se estableció una alta prevalencia de dieta no saludable (89,0 %), sedentarismo (78,8 %), tabaquismo pasivo (19,5 %), historia familiar de riesgo cardiovascular (16,1 %) y obesidad (12,7 %), sin diferencias significativas según el sexo.

En muchos países latinoamericanos, se vive un proceso creciente y acelerado de concentración de la población en las áreas urbanas. A nivel mundial, la población rural ha disminuido, pasando del 66,4 % en 1960 al 45,7 % en 2016, en tanto que en Colombia (15) pasó de 54,9 % a 23,3 % (16). Las disparidades económicas en salud y en educación entre las zonas rurales y urbanas (17) pueden estar asociadas con los diferentes patrones de dietas y de actividad física, lo que, a su vez, se relaciona con el comportamiento de los factores de riesgo (18,19).

Dado que, en gran medida, las enfermedades no transmisibles son prevenibles cuando se eliminan los factores de riesgo compartidos, como el tabaquismo, una dieta no saludable, la inactividad física y el consumo de alcohol, establecer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población infantil de una zona urbana y una rural en un país de ingresos bajos y medios, puede contribuir a la planificación de estrategias específicas de promoción de la salud cardiovascular. En el presente estudio se describen los factores de riesgo cardiovascular en niños de una población rural y de otra urbana en Colombia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Entre marzo y junio de 2013 se desarrolló un estudio de corte transversal en dos poblaciones colombianas: una de nueve colegios públicos de un área rural del departamento de Boyacá, y otra de nueve colegios privados en la capital colombiana.

Se hizo un muestreo no probabilístico a conveniencia. Las mediciones corresponden a la línea basal de dos estudios clínicos actualmente en desarrollo liderados por los autores del presente estudio, uno en área rural y otro en área urbana, cuyo objetivo es evaluar el impacto de una intervención en los hábitos de alimentación de los niños. Se incluyeron niños entre 5 y 9 años de edad, de colegios mixtos y jornada académica única de siete o más horas al día, lo que facilita la oportunidad de hacer actividad física. Se excluyeron los niños de aquellos colegios en los que se hubieran implementado intervenciones de más de un mes de duración

Correspondencia:
Germán Briceño, Carrera 13b Nº163-85, torre A, piso 3, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 667 2727, extensión 6300
dariobrice@gmail.com

relacionadas con hábitos saludables (nutrición o actividad física) durante el año previo al inicio del estudio.

La población rural objetivo residía en la vereda de Sotepanelas (población, 8.067 habitantes; altitud, 3.240 msnm; temperatura promedio, 11,4 °C), situada a 8,5 km de Tunja, capital del departamento de Boyacá, cuya participación en el producto interno bruto (PIB) del país es de 2,9 %, y en donde solo hay colegios públicos con jornada académica única.

La población urbana objetivo se ubicaba en Bogotá (población, 8'080.000 habitantes; altitud, 2.640 msnm; temperatura promedio, 14 °C), cuya participación en el PIB del país es de 25,7 %, y en donde solo los colegios privados tienen jornada académica única.

Los participantes y sus acudientes firmaron el consentimiento informado. El diseño del estudio, la recolección de datos y su análisis, se llevaron a cabo bajo la supervisión y con la aprobación del comité de ética institucional.

Mediciones del estudio

La definición de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes utilizada en el estudio, se ajustó a las guías de salud cardiovascular y reducción de riesgo en niños y adolescentes del *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* (20) y las definicio nes de la *American Heart Association* (AHA) (21) (cuadro 1).

Antes de hacer las encuestas y tomar las muestras y medidas, el equipo del estudio recibió capacitación en la estandarización del uso de las encuestas, la técnica de recolección de la muestra sanguínea, y la toma de las medidas antropométricas en población rural y urbana.

Los hábitos de la dieta, de actividad física y el tabaquismo pasivo en la semana anterior se evaluaron mediante un cuestionario basado en la *Global School-based Student Health Survey* (GSHS) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos (22). La encuesta fue respondida por los niños acompañados de sus padres. Las preguntas incluyeron la información sobre el consumo de frutas, verduras y comida chatarra en las comidas principales y entre comidas, así como sobre la actividad física y la práctica de actividades sedentarias. La toma de muestras sanguíneas en ayunas para el análisis de glucemia, triglicéridos y colesterol total estuvo a cargo de enfermeras bajo estándares de asepsia, y las muestras se procesaron en el laboratorio central de la Fundación CardioInfantil.

Para la evaluación del índice de masa corporal (IMC), se midió la estatura con un tallímetro manual (Hyssna Measuring Equipment AB, Suecia) y el peso con una báscula digital (Tanita Corporation™, Japón). Durante ambas mediciones, los niños vestían ropa ligera y estaban descalzos.

Todas las mediciones se hicieron tres veces con el valor más cercano a 0,1 cm/0,1 kg, y se registró el promedio en caso de diferencias. El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados.

Para la medición de la presión arterial, los menores debían haber estado en reposo por lo menos durante cinco minutos antes de la medición, y no haber consumido medicamentos ni alimentos estimulantes. Los niños estaban sentados con la espalda apoyada y los pies en contacto con el piso, el brazo derecho sobre un soporte y la fosa cubital colocada a nivel del corazón. La presión arterial sistémica se tomó tres veces con brazaletes apropiados para la edad localizados en un punto medio entre el acromion y el olécranon mediante técnicas estandarizadas (23). Los niveles de presión arterial diastólica entre 90 y 95 mm Hg se consideraron indicativos de prehipertensión arterial sistémica.

El estado nutricional de los niños se calculó con base en el IMC por edad y sexos, según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS): desnutrición aguda, IMC≤2 desviación estandar (DE); riesgo de malnutrición, entre -2 DE y ≤1 DE; eutrofia, entre -1 DE y 1 DE; sobrepeso, entre >1 DE y 2 DE, y obesidad, >2DE. El exceso de peso se definió como sobrepeso u obesidad (24).

Análisis estadístico

Se calcularon la prevalencia y los intervalos de confianza (IC) del 95 % del estado nutricional y los factores de riesgo cardiovascular, incluidos el sedentarismo, la dieta no saludable, el tabaquismo pasivo, la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, el colesterol total (>200 mg/dl) y la diabetes, considerando el sexo y el contexto rural o urbano de la población de estudio. Para las variables continuas, se estimaron la media

Cuadro 1. Mediciones de los factores de riesgo cardiovascular

	Factor de riesgo cardiovascular, definición de la AHA[a]	Factor de riesgo cardiovascular, definición del estudio
Comportamientos de salud		
Estado de tabaquismo	Prueba >30 días	Tabaquismo pasivo[b]
Índice de masa corporal (IMC)	IMC >percentil 95	IMC ≥2 DE
Nivel de actividad física	Ninguna	<60 minutos/día de actividad moderada o vigorosa ≤4/día a la semana y actividades sedentarias[c] >2 h/día
Dieta saludable	0-1 componentes	Frutas y verduras ≤3/día
	Frutas y verduras: ≥4,5 tazas/día	Comida chatarra >2/día
	Pescado: ≥2 porciones de 3,5 oz/semana	
	Granos enteros ricos en fibra: ≥3 porciones de 1 oz/día	
	Sodio: <1.500 mg/día	
	Bebidas azucaradas: ≤450 kcal (36 oz)/ semana	
Factores de salud		
Colesterol total	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl
Presión arterial sistémica	>percentil 95	>percentil 95
Glucemia en ayunas	>126 mg/dl	>126 mg/dl

[a] *American Heart Association*
[b] Tabaquismo pasivo: niños no fumadores que respiran el humo de fumadores activos
[c] Comportamientos sedentarios: ver televisión, jugar video juegos o juegos de computadores, o usar el computador para acciones diferentes a tareas o actividades del colegio

y la desviación estándar. No se hizo ningún tipo de depuración de las muestras para mantener un equilibrio. Se calcularon las razones de prevalencia ($IC_{95\%}$) de los factores de riesgo cardiovascular ajustadas por edad y sexo mediante un análisis de regresión multivariado y utilizando modelos lineales generalizados. Los análisis se realizaron con Stata™ 13.1.

Resultados

Se evaluaron 1.055 escolares, 833 de la población urbana y 222 de la rural, con un promedio de edad de 6,71 años, la mayor parte de ellos eutróficos (cuadro 2).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población de estudio, fue la siguiente: sedentarismo, 85,6 % ($IC_{95\%}$ 83,30-87,63), dieta no saludable, 95,81 % ($IC_{95\%}$ 94,39-96,89); tabaquismo, 13,81 % ($IC_{95\%}$ 11,82-16,07); obesidad, 4,45 % ($IC_{95\%}$ 3,37-5,87); hipertensión arterial sistémica, 10,23 % ($IC_{95\%}$ 8,55-12,21); diabetes, 0,0 %, y colesterol total (≥ 200 mg/dl), 16,67 % ($IC_{95\%}$ 14,52-19,06). La información detallada y discriminada entre el área urbana y la rural, se presenta en el cuadro 3.

El 99,15 % de la población tenía, por lo menos, un factor de riesgo cardiovascular, con un promedio en la población urbana de 3,14 (DE=1,12), y de 2,76 (DE=1,1) en la población rural.

Comportamientos de salud

Índice de masa corporal (n=1.055). El 20,66 % ($IC_{95\%}$ 18,33-23,21) de la población evaluada tenía exceso de peso (sobrepeso u obesidad) (cuadro 2); este fue mayor en el área urbana, con 24,49 % ($IC_{95\%}$ 21,69-27,52), que en la rural, con 6,31 % ($IC_{95\%}$ 3,79-10,31). Al ajustar por edad y sexo, la prevalencia de sobrepeso fue 2,98 veces mayor en la población urbana que en la rural (figura 1). La prevalencia de obesidad fue 10,62 ($IC_{95\%}$ 1,44 - 78,01) veces mayor en la población urbana que en la rural (p=0,020).

Los niños con exceso de peso tuvieron una mayor prevalencia de hipertensión arterial: 15,21 % ($IC_{95\%}$ 11,04-20,59) y de sedentarismo: 90,69 % ($IC_{95\%}$ 85,9- 93,7), que aquellos sin exceso de peso: 8,98 % ($IC_{95\%}$ 7,23-11,11) y 84,32 ($IC_{95\%}$ 81,62 -86,69), respectivamente.

Al ajustar por edad y sexo, la razón de prevalencia para la hipertensión arterial y el sedentarismo

Cuadro 2. Características demográficas y del estado nutricional de la población urbana y rural

	Población urbana	Población rural	Total
Característica	n=833	n=222	n=1055
	Prevalencia % ($IC_{95\%}$)	Prevalencia % ($IC_{95\%}$)	Prevalencia % ($IC_{95\%}$)
Sexo			
Masculino	(n=452)	(n=119)	(n=571)
	54,31 (50,92-57,67)	53,36 (46,81-59,80)	54,12 (51,10-57,10)
Femenino	(n=381)	(n=103)	(n=484)
	45,68 (42,33-49,08)	46,63 (40,20-53,19)	45,88 (42,90-48,90)
Edad, media (DE)	6,49 (0,93)	7,51 (1,91)	6,71 (1,28)
Estado nutricional[a]			
Desnutrición aguda	(n=10)	(n=5)	(n=15)
	1,20 (0,65-2,20)	2,25 (0,97-5,16)	1,42 (0,86-2,33)
Riesgo de desnutrición	(n=69)	(n=20)	(n=89)
	8,28 (6,60-10,35)	9,01 (5,91-13,50)	8,44 (6,91-10,27)
Eutrofia	(n=550)	(n=183)	(n=733)
	66,03 (62,74-69,16)	82,43 (76,89-86,87)	69,48 (66,63-72,18)
Sobrepeso	(n=157)	(n=14)	(n=171)
	18,85 (16,34-21,64)	6,31 (3,79-10,31)	16,21 (14,11-18,55)
Obesidad	(n=47)	(n=0)	(n=47)
	5,64 (4,27-8,02)	0 (0,00-1,17)	4,45 (3,37-5,87)

[a] Según la Organización Mundial de la Salud

en niños con exceso de peso fue de 1,53 ($IC_{95\%}$ 1,14 - 2,04; p=0,004) y de 1,07 ($IC_{95\%}$ 1,02-1,13; p=0,009), respectivamente.

Sedentarismo (n=1.008). El sedentarismo fue mayor en el área urbana que en la rural. Las niñas presentaron mayor prevalencia de sedentarismo que los niños, tanto en área urbana como rural (cuadro 3). Al ajustar por la edad y el sexo, la prevalencia fue 1,32 veces mayor en la población urbana que en la rural (figura 1).

Los niños sedentarios tuvieron más exceso de peso: 21,71 ($IC_{95\%}$ 19,08-24,61) y de hipertensión arterial: 19,18 ($IC_{95\%}$ 16,68-21,96), que los no sedentarios: 13,29 ($IC_{95\%}$ 8,67-19,82) y 11,81 ($IC_{95\%}$ 7,50-18,09), respectivamente. No se registraron diferencias significativas entre el colesterol de los niños sedentarios (172,67 mg/dl; DE=29,79) y el de los no sedentarios (171,64 mg/dl; DE=30,47), sin embargo, entre los niños con exceso de peso el nivel de colesterol fue mayor en los sedentarios (173,21 mg/dl; DE=2,28) que en los no sedentarios (165,94 mg/dl; DE=7,33).

Dieta no saludable (n=1.003). El 95,81 % ($IC_{95\%}$ 94,39-96,89) de la población de estudio consumía una dieta no saludable, con mayor participación de los niños del área rural (cuadros 1 y 3). Al ajustar por edad y sexo, se obtuvieron resultados similares (figura 1).

Tabaquismo (n=1.014). El tabaquismo pasivo en niños fue mayor en el área urbana, sin diferencias significativas entre niños y niñas (cuadro 3). Al ajustar por edad y sexo, la prevalencia de tabaquismo pasivo fue mayor en la población urbana que en la rural, sin constituir una diferencia estadísticamente significativa (figura 1).

Factores de salud

Colesterol total y glucemia en ayunas (n=1.032). Los niveles de triglicéridos, colesterol total y glucemia de la población rural y en la urbana, se describen en el cuadro 4. Al ajustar por edad y sexo, la prevalencia de colesterol total (>200 mg/dl) fue mayor en la población rural que en la urbana, sin ser una diferencia estadísticamente significativa (figura 1). La concentración de triglicéridos en los niños con exceso de peso (72,23; DE=2,21) fue mayor que en los que no tenían tal exceso (65,55; DE=1,17).

La glucemia y el colesterol total no fueron diferentes en los niños con exceso de peso que en aquellos sin este; los niveles de glucemia fueron de

Cuadro 3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población urbana y la rural por sexo

Factor de riesgo cardiovascular	Población urbana			Población rural		
	Prevalencia, % (IC95%)			Prevalencia, % (IC95%)		
	Niños	Niñas	Total	Niños	Niñas	Total
IMC[a]	n=452	n=381	n=833	n=119	n=103	n=222
Obesidad	7,3 (5,25-10,08)	3,67 (2,20-6,07)	5,64 (4,27-7,42)	0 (0,00-0,31)	0 (0,00-0,36)	0(0,00-0,17)
Sobrepeso	17,92 (14,66-21,72)	19,95 (16,24-24,25)	18,85 (16,34-21,64)	6,72 (3,45-12,71)	5,83 (2,77-12,13)	6,31 (3,79-10,31)
Sedentarismo	n=425	n=368	n=793	n=113	n=101	n=214
	88,94 (85,60-91,58)	91,58 (88,29-94,00)	90,16 (87,89-92,05)	61,95 (52,74-70,37)	76,24 (67,07-83,48)	68,69 (62,19-74,53)
Dieta no saludable	n=424	n=366	n=790	n=113	n=100	n=213
	96,7 (94,53-98,02)	93,99 (91,07-96,00)	95,44 (92,55-95,76)	98,23 (93,78-99,51)	96 (90,16-98,43)	97,18 (93,99-98,70)
Tabaquismo	n=428	n=371	n=799	n=114	n=101	n=215
Pasivo	14,25 (11,26-17,88)	14,82 (11,57-18,80)	14,52 (12,25-17,13)	13,16 (8,14-20,58)	8,91 (4,76-16,07)	11,16 (7,62-16,07)
Presión arterial	n=452	n=381	n=833	n=119	n=103	n=222
PreHTA	6,86 (4,87-9,57)	8,92 (6,46-12,21)	7,8 (6,17-9,82)	9,24 (5,24-15,80)	5,83 (2,70-12,13)	7,66 (4,84-11,92)
HTA[b]	9,95 (7,52-13,06)	12,86 (9,87-16,60)	11,28 (9,31-13,61)	6,72 (3,45-12,71)	5,82 (2,70-12,13)	6,31 (3,79-10,31)
Diabetes	n=455	n=389	n=844	n=101	n=85	n=186
	0 (0,00-0,84)	0 (0,00-0,98)	0 (0,00-0,45)	0 (0,00-0,36)	0 (0,00-0,43)	0 (0,00-0,20)
Colesterol total ≥200 mg/dl	n=457	n=389	n=846	n=101	n=85	n=186
	14,22 (11,32-17,72)	18,77 (15,20-22,94)	16,31 (13,98-18,95)	16,83 (10,78-25,31)	20 (12,88-29,72)	18,28 (13,39-14,46)

[a] IMC: índice de masa corporal
[b] HTA: hipertensión arterial sistémica

Cuadro 4. Biomarcadores e índice de masa corporal en la población urbana y en la rural

Biomarcador por grupo de edad	Población urbana			Población rural		
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)
	Niños	Niñas	Total	Niños	Niñas	Total
Colesterol (mg/dl)	n=457	n=389	n=846	n=101	n=85	n=186
	170,12 (28,48)	175,40 (29,31)	172,55 (28,97)	174,48 (33,41)	173,76 (34,05)	174,12 (33,58)
Glucemia (mg/dl)	n=455	n=389	n=844	n=101	n=85	n=186
	85,32 (6,14)	83,49 (5,72)	84,48 (6,02)	87,49 (6,09)	84,69 (7,15)	86,09 (6,75)
Triglicéridos (mg/dl)	n= 457	n=390	n=847	n=101	n=85	n=186
	59,16 (25,50)	67,25 (29,85)	62,89 (27,87)	101,58 (41,73)	102,27 (46,23)	101,92 (43,84)
IMCa (kg/m2)	n=452	n=381	n=833	n=119	n=103	n=222
	16,27 (2,32)	16,24 (2,13)	16,26 (2,24)	16,11 (1,47)	15,86 (2,43)	15,99 (1,98)

[a] Índice de masa corporal

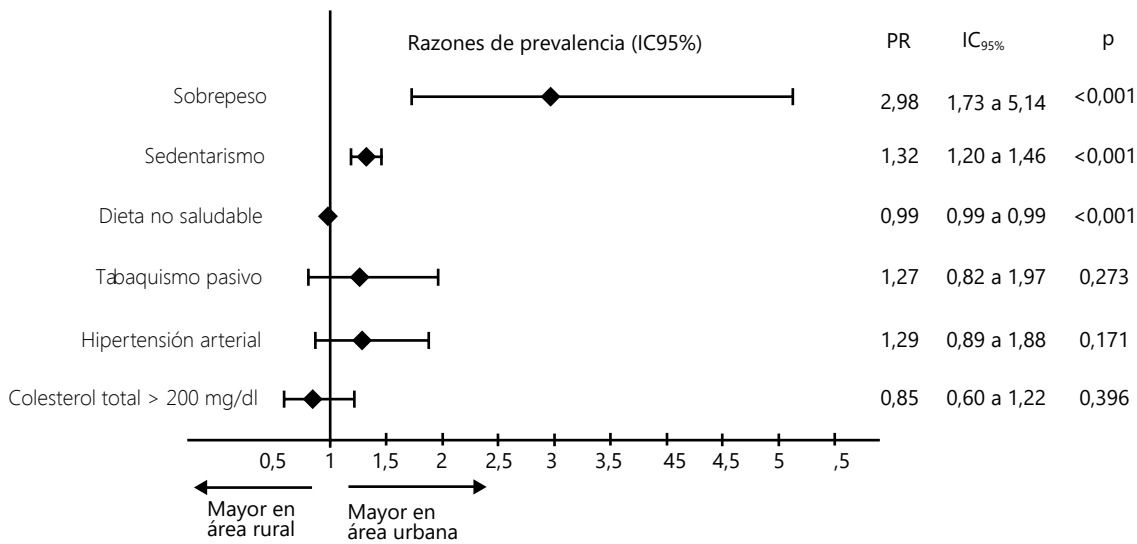

Figura 1. Razones de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población urbana y en la rural, ajustadas por edad y sexo

85,13 mg/dl (DE=0,45) y de 84,45 mg/dl (DE=0,23), respectivamente, y los de colesterol total de 172,83 mg/dl (DE=30,37) y de 172,71 mg/dl (DE=29,56), respectivamente.

Presión arterial sistémica (n=1055). La mayoría de los niños tenía una presión arterial sistémica normal. La prevalencia de hipertensión arterial fue mayor en el área urbana sin diferencias significativas entre niños y niñas (cuadro 3). Al hacer el ajuste por edad y sexo, se obtuvieron resultados similares (figura 1).

Discusión

En el presente estudio se encontró una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de una zona urbana y una rural en Colombia. Con excepción de la alta prevalencia de una dieta no saludable en la población rural, las prevalencias de sobrepeso, obesidad y sedentarismo fueron mayores en la población urbana (cuadros 3 y 4) (figura 1).

Estos hallazgos podrían utilizarse en la planeación de estrategias de promoción de la salud cardiovascular en escolares rurales y urbanos, dado que todos los factores de riesgo descritos son modificables.

En la población de estudio, la prevalencia de exceso de peso (20,66 %) fue menor que la reportada (24,4 %) en la presentación preliminar de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN, 2015) (25) y menor que la reportada en Estados Unidos, de 34,2 %(26). Asi mismo, la obesidad encontrada en niños fue de 5,95 % y de 2,89 % en niñas, menor que la hallada en Estados Unidos, donde los niños presentaron una prevalencia de 19,6 % y, las niñas, una de 16,6 % (27).

Aunque la magnitud del exceso de peso es mayor en Colombia, la población de estudio registró niveles inaceptables. El exceso de peso fue mayor en el área urbana (24,49 %), que en la rural (6,31 %). Esta tendencia fue similar a la descrita en un estudio en México, donde el exceso de peso en el área urbana fue de 23,02 % y, en la rural, de 11,71 % (28), y en China, con 27,8 y 20,9 %, respectivamente (29). Estos resultados podrían explicarse por un mayor sedentarismo (cuadro 3, figura 1) y, probablemente, por las diferencias en los patrones de dietas en el área urbana.

Aunque en el presente estudio no se evaluó el nivel socioeconómico, otra hipótesis que explicaría este hallazgo sería que en Colombia las condiciones socioeconómicas de la población rural son menos favorables (17), y esta presenta una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad que la población urbana (9).

En los niños con exceso de peso, los valores de triglicéridos, la prevalencia del sedentarismo y la hipertensión arterial sistémica fueron mayores que en los niños sin exceso de peso, lo que coincide con lo reportado en Estados Unidos (21). La diferencia en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica entre los niños con exceso de peso y sin este fue casi del doble en este estudio, a diferencia de lo encontrado en un metaanálisis sobre prevalencia de hipertensión arterial en niños y adolescentes africanos, en el cual dicho aumento fue de casi seis veces (30). Este hallazgo puede deberse a la diferencia de edades en las poblaciones, así como al hecho de que África tiene una de las prevalencias de hipertensión más elevadas del mundo, probablemente asociada con factores genéticos (31). Estos resultados llaman a la adopción de estrategias de control del exceso de peso como medida de salud pública para la disminución de otros factores de riesgo (7).

La prevalencia del consumo de una dieta no saludable fue elevada, similar a lo observado en niños de Estados Unidos (27), aunque el uso de diferentes instrumentos de evaluación limita la comparación. Es probable que las diferencias en algunos factores ambientales, culturales y de comportamiento en las zonas rural y urbana estén relacionadas con los patrones de alimentación de la población en el presente estudio.

Una hipótesis que podría explicar la mayor prevalencia de sedentarismo en el área urbana, podría aludir a una menor disponibilidad de tiempo y de áreas para practicar actividad física, así como más tiempo de exposición a pantallas y teléfonos móviles, como se ha observado a nivel internacional (32), lo cual contribuye al exceso de peso y al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Otra hipótesis plantea que la diferencia se debe a que los niños en las áreas rurales se desplazan a sus escuelas caminando o en bicicleta. La mayor prevalencia de sedentarismo entre las niñas, tanto en el área rural como en la urbana, podría deberse a factores socioculturales, como la influencia de pares o la práctica de la actividad física por parte de sus madres, y a factores ambientales como la influencia de los medios de comunicación (33).

Entre los niños sedentarios hubo una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica y de exceso de peso, lo cual evidencia la importancia de la promoción de estilos de vida activos como estrategia de control de la aparición de factores de riesgo cardiovascular, siendo las estrategias más efectivas en los colegios aquellas que integran diversos componentes, como las clases de educación física, las pausas activas entre clases, las sesiones de actividades antes y después del colegio, y un desplazamiento activo entre el hogar y la escuela, y viceversa (34).

La prevalencia del tabaquismo pasivo, que constituye el mayor factor de riesgo cardiovascular modificable (35), fue alta en la población de estudio. Se estima que el 40 % de los niños a nivel mundial están expuestos al humo de tabaco (36). En algunos estudios, se ha encontrado que los niños expuestos al tabaquismo pasivo tienen altos niveles de marcadores de reacción inflamatoria, bajos niveles de HDL, vitamina C y antioxidantes, y un elevado riesgo de enfermedad coronaria, de hasta 30 % (37). La *American Heart Association* sugiere que los profesionales de atención primaria en salud deberían promover el abandono del tabaquismo, la reducción del tabaquismo pasivo y la prevención de su inicio (21). Es importante continuar promoviendo e implementando políticas antitabaco y enseñar a los niños la importancia de reclamar espacios libres de humo, empezando por sus hogares.

Los niños del área rural presentaron mayores niveles de colesterol total, de triglicéridos y de glucemia en ayunas, que los niños del área urbana, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa al ajustar por edad y sexo, lo cual coincide con lo descrito en estudios de China (38) y Ecuador (10). Aunque en el estudio no se hizo una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos, los hallazgos podrían explicarse por una mayor ingestión de fritos y carbohidratos en el área rural, cuyo consumo en exceso provoca su transformación en triglicéridos que se depositan en el tejido adiposo. La ENSIN 2010 encontró que el 95,2 % de los colombianos consumía fritos (32 % diariamente), el 98,6 % consumía azúcar, panela o miel (94,6 % diariamente), y el 98,3 %, tubérculos y plátano (66 % diariamente), y que en todos los casos el consumo era mayor en el área rural. Además, aunque el consumo de alimentos de paquete, gaseosas, golosinas y dulces, era mayor en el área urbana, el consumo de fritos, azúcar, panela, miel, tubérculos y plátano, fuentes de almidón, lo era en el área rural (9). Estos hallazgos implican que las estrategias de salud pública en las áreas rurales deben ser diferentes a las del área urbana, y deben priorizarse los estilos de alimentación saludable.

Aunque la prevalencia de hipertensión arterial fue mayor en el área urbana que en la rural (11,28 *Vs*. 6,31 %) (cuadro 3), esta diferencia no fue significativa al ajustarla por edad y sexo (figura 1), datos estos similares a los reportados en México, en donde se encontró una prevalencia de 9,9 % en el área urbana y de 4,8 % en la rural. Estos hallazgos pueden explicarse por una mayor prevalencia del exceso de peso y el sedentarismo en la población urbana, por lo que las estrategias de control del peso por medio de una alimentación saludable y una adecuada actividad física son una herramienta efectiva (27).

Algunas limitaciones del estudio residen en que la población de estudio no correspondió a una muestra aleatorizada de los niños en las poblaciones estudiadas en Colombia, lo cual conlleva un sesgo de selección e impide generalizar los datos a todo el país. Además, es posible que existieran factores distribuidos desigualmente entre las muestras y, por ende, responsables de las magnitudes de los resultados; aunque se ajustó por edad y sexo, es factible que haya habido una confusión residual debido a variables no medidas.

Dadas las diferencias en las definiciones utilizadas en este estudio y aquellas de la *American Heart Association* (cuadro 1), hubo una tendencia a sobreestimar la prevalencia del sedentarismo en el estudio y, en el caso de la dieta no saludable, la tendencia fue a subestimarla. El nivel socioeconómico, la raza y la etnia no se consideraron en el presente estudio, por lo que su relación con la presencia de factores de riesgo cardiovascular no se estimó. La comparación entre los colegios públicos del área rural y los colegios privados del área urbana podría haber agrandado las diferencias entre las poblaciones, dado que las condiciones socioeconómicas suelen ser menos favorables en el área rural (17). En futuros estudios el muestreo tendría que ser aleatorio, y deberían evaluarse el nivel socioeconómico y la frecuencia alimentaria, lo que permitiría la generalización y la explicación de algunos de los presentes hallazgos.

En conclusión, en este estudio los niños presentaron una elevada prevalencia de factores de

riesgo cardiovascular, principalmente en el área urbana, donde la prevalencia de sedentarismo, sobrepeso y obesidad fue mayor que en el área rural, lo que sugiere una posible relación con patrones culturales y ambientales. El exceso de peso fue un factor común para otros factores de riesgo cardiovascular, como el sedentarismo y la hipertensión arterial, por lo que su prevención y su control deben traducirse en medidas de intervención en salud pública.

Los resultados del estudio, a pesar de sus limitaciones, respaldan la necesidad de diseñar políticas y programas de promoción de la salud cardiovascular desde la niñez, que tengan en cuenta las diferencias culturales, ambientales y de sexo en áreas rurales y urbanas, y apunten a reducir el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y la carga de la enfermedad en la adultez.

Agradecimientos

Agradecemos a los niños, los padres y las autoridades escolares, por su generosa participación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este artículo.

Financiación

Este trabajo fue parcialmente financiado por una subvención de Colciencias al programa CARDIE-COL (696-2014), por la Fundación Cardio-Infantil - Instituto de Cardiología y por la Fundación Antonio Puerto.

Referencias

1. **Adeyi O, Smith O, Robles S.** Public policy and the challenge of chronic noncommunicable diseases. Washington, D.C.: The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank; 2007. p. 1-218.
2. **World Health Organization.** Global strategy on diet, physical activity and health: A framework to monitor and evaluate implementation.Geneva: World Health Organiza tion; 2006. Fecha de consulta: 10 de abril de 2018. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/Indi cators English.pdf
3. **Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS.** Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: The Bogalusa Heart Study. Eur J Clin Nutr. 2006; 60:48-57. https://doi. org/10.1038/sj.ejcn.1602266
4. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney W.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998;338:1650-6. https://doi.org/10.1056/NEJM199806043 382302
5. **Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K.** The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet. 2015;370:1929-38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61696-1
6. **Raymond SU, Leeder S, Greenberg HM.** Obesity and cardiovascular disease in developing countries: A growing problem and an economic threat. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:111-6. https://doi.org/10.1097/01.mco.000021 4568.52192.91
7. **Lloyd, L J. Langley-evans, SC. Mcmullen S.** Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: A systematic review. Int J Obes. 2012;36:1-11. https://doi.org/ 10.1038/ijo.2011.186
8. **Lim SS, Allen K, Dandona L, Forouzanfar MH, Fullman N, Goldberg E, *et al.*** Measuring the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: A baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet.2016;388:1813-50.https://doi.org/10.1016/S0140-67 36(16)31467-2
9. **Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010. Bogotá: ICBF; 2010. p. 512.
10. **Ochoa A, Andrade S, Huynh T, Verstraeten R, Lachat C, Rojas R, *et al.*** Prevalence and socioeconomic differences of risk factors of cardiovascular disease in Ecuadorian adolescents. Pediatr Obes. 2012;7:274-83. https://doi.org/ 10.11 11/j.2047-6310.2012.00061.x
11. **Cândido AP, Benedetto R, Castro AP, Carmo JS, Nicolato R, Nascimento-Neto R, *et al.*** Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Southeast of Brazil: Ouro Preto Study. Eur J Pediatr. 2009;168:1373-82. https://doi.org/10.1007/s00431-009-0940-1
12. **Casanueva V, Cid X, Chiang MT, Román R, Milos C, Reyes M,*et al.*** Serum lipid levels in children and teenagers from Concepción, Chile. Rev Med Chil. 1996;124:1453-61.
13. **Juárez JG, Cardoso G, Posadas R, Medina A, Yamamoto L, Posadas C.** Blood pressure and associated cardiovascular risk factors in adolescents of México City. Arch Cardiol México. 2008;78:384-91.
14. **Briceño G, Fernández M, Céspedes J.** Prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular en una población pediátrica. Biomédica. 2015;35:219-26. https:// doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2314
15. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Distribución poblacional en el territorio y relaciones rrbano-regionales. Bogotá, D.C.: DANE; 2017. Fecha de consulta: 18 de julio de 2017. Disponible en: https://geoportal.dane. gov.co/atlasestadistico/pages/tome01/tm01itm15.html
16. **The World Bank Group.** Rural population. Washington, D.C.: The World Bank Group; 2017. Fecha de consulta: 21 de septiembre de 2017. Disponible en: https://data.world bank.org/indicator/SP.RUR.TOTL
17. **Pineda B.** Desarrollo humano y desigualdades en salud en la población rural en Colombia. Universitas Odontológica. 2012;31:97-102.

18. **Xu S, Ming J, Yang C, Gao B, Wan Y, Xing Y,*et al.*** Urban, semi-urban and rural difference in the prevalence of metabolic syndrome in Shaanxi province, northwestern China: A population-based survey. BMC Public Health. 2014;14:104. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-104

19. **UNICEF.** Children in an Urban World: The State of the World's Children 2012. New York,: UNICEF; 2012. p. 107. Fecha de consulta: 10 de abril de 2018. Disponible en: http://www.unicef.org/sowc2012/pdfs/SOWC 2012-Main Report_EN_13Mar2012.pdf

20. **Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute.** Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. Pediatrics. 2011;128(Supl.5):S213-56. https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C

21. **Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N, Isasi CR, Kelly AS, Lloyd-Jones D, *et al.*** Cardiovascular health promotion in children: Challenges and opportunities for 2020 and beyond. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e236-55. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000441

22. **Centers for Disease Control and Prevention.** Global school-based student health survey (GSHS). Questionnaire. 2013. Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/gshs/questionnaire/index.htm

23. **National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.**The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114:555-76.

24. **World Health Organization.** Training Course on child growth assessment, WHO Child Growth Standards. Geneva: WHO; 2008.

25. **Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional. ENSIN 2015 Bogotá D.C.: Ministerio Nacional de Salud; 2017.p. 1-62. Fecha de consulta: 23 de mayo de 2018. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Gobierno-presenta-Encuesta-Nacional-de-Situación-Nutricional-de-Colombia-ENSIN-2015.aspx

26. **Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal K.** Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014;311:806-14. https://doi.org/10.1001/jama.2014.732

27. **Ning H, Labarthe DR, Shay CM, Daniels SR, Hou L, Van Horn L, *et al.*** Status of cardiovascular health in US children up to 11 years of age: The National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2010.Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;8:164-71. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001274

28. **Yamamoto-Kimura L, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Méndez-Ramírez I.** Prevalence and interrelations of cardiovascular risk factors in urban and rural Mexican adolescents. J Adolesc Health. 2006;38:591-8. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth. 2005.04.004

29. **Yang Y, Hu XM, Chen TJ, Bai MJ.** Rural-urban differences of dietary patterns, overweight, and bone mineral status in Chinese students. Nutrients. 2016;8. https://doi.org/10.3390/nu8090537

30. **Noubiap JJ, Essouma M, Bigna JJ, Jingi AM, Aminde LN, Nansseu JR.** Prevalence of elevated blood pressure in children and adolescents in Africa: A systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2:e375-e386. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30123-8

31. **Yako YY, Balti EV, Matsha TE, Dzudie A, Kruger D, Sobngwi E, *et al.*** Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: A systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:485-95. https://doi.org/10.1111/jch.13225

32. **Wolf AM, Gortmaker SL, Cheung L, Gray HM, Herzog DB, Colditz GA.** Activity, inactivity, and obesity: Racial, ethnic, and age differences among schoolgirls. Am J Public Health. 1993;83:1625-7.

33. **Sallis JF, Prochaska J, Taylor W.** A review of correlates of physical activity of children and adolescents. Med Sci Sport Exerc. 2000;32:963-75.

34. **Physical Activity Guidelines for Americans Midcourse Report Subcommittee of the President's Council on Fitness, Sports and Nutrition.** Physical Activity Guidelines for Americans Midcourse Report Strategies to Increase Physical Activity Among Youth. U.S. Washington, D.C.: Department of Health & Human Services;2012.

35. **Wang D, Juonala M, Viikari JS, Wu F, Hutri-Kähönen N, Raitakari OT, *et al.*** Exposure to parental smoking in childhood is associated with high c-reactive protein in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. J Atheroscler Thromb. 2017;24:1231-41. https://doi.org/10.5551/jat.40568

36. **Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A.** Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011;377:139-46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61388-8

37. **Barnoya J, Glantz S.** Cardiovascular effects of second hand smoke nearly as large as smoking. Circulation. 2005;111:2684-98. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215

38. **McCarthy K, Cai LB, Xu FR, Wang PG, Xue HL, Ye YL,*et al.*** Urban-rural differences in cardiovascular disease risk factors: A cross-sectional study of schoolchildren in Wuhan, China. PLoS One. 2015;10:e0137615. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137615

Biomédica 2018;38:555-568
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3897

ARTÍCULO ORIGINAL

Polimorfismos en los genes de la enzima alcohol deshidrogenasa (*ADH1*) y la citocromo P450 2E1 (*CYP2E1*) en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular

Marcela Gaviria-Calle[1], Alejandra Duque-Jaramillo[1], Mateo Aranzazu[1], Diana di Filippo[1,2], Melissa Montoya[1], Ingrid Roldán[1], Natalia Palacio[1], Sergio Jaramillo[3], Juan Carlos Restrepo[1,4], Sergio Hoyos[1,4], María-Cristina Navas[1]

[1] Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Facultad de Investigación Judicial, Forenses y de la Salud, Tecnológico de Antioquia, Medellín, Colombia
[3] Departamento de Laboratorio, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
[4] Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Introducción. Uno de los principales factores de riesgo del carcinoma hepatocelular es el consumo crónico de alcohol. En estudios en diferentes poblaciones, se sugiere que las variantes genéticas de las enzimas que participan en el metabolismo del alcohol, como la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la citocromo P450 (*CYP2E1*), estarían asociadas con riesgo de enfermedades hepáticas terminales.
Objetivo. Identificar y caracterizar las variantes alélicas de los genes *ADH1B*, *ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes colombianos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular.
Materiales y métodos. Se incluyeron muestras de pacientes atendidos entre el 2005 y el 2007, y entre el 2014 y el 2016, en la unidad de hepatología de un hospital de Medellín. La genotipificación de las muestras se hizo mediante reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) con análisis de los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (*Restriction Fragment Length Polymorphism*, RFLP). Los resultados se compararon con los de dos grupos de control y con lo reportado en la base de datos del *1000 Genomes Project*.
Resultados. Se recolectaron 97 muestras de pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los dos factores de riesgo más frecuentes fueron el consumo crónico de alcohol (18,6 %) y las colangiopatías (17,5 %). Los genotipos más frecuentes en la población de estudio fueron el *ADH1B*1/1* (82 %), el *ADH1C*1/1* (59 %) y el *CYP2E1*C/C* (84 %).
Conclusiones. En este primer estudio de los polimorfismos en pacientes colombianos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular, los genotipos más frecuentes fueron el *ADH1B*1/1*, el *ADH1C*1/1* y el *CYP2E1*C/C.* No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los genotipos entre los casos y los controles. Se requieren estudios adicionales en población colombiana para evaluar el riesgo de la enfermedad hepática terminal por consumo crónico de alcohol y la asociación con los polimorfismos.

Palabras clave: alcohol deshidrogenasa; citocromo P-450 *CYP2E1*; cirrosis hepática/etiología; carcinoma hepatocelular/etiología; alelos; genotipo.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3897

Polymorphisms in alcohol dehydrogenase (*ADH1*) and cytochrome p450 2E1 (*CYP2E1*) genes in patients with cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma
Introduction: One of the most important risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) is alcohol consumption: Studies in different populations suggest that the risk of liver disease could be associated with genetic variants of the enzymes involved in alcohol metabolism, such as alcohol dehydrogenase (ADH) and cytochrome P450 *CYP2E1.*

Contribución de los autores:
Marcela Gaviria-Calle y Alejandra Duque-Jaramillo: obtención de muestras, desarrollo experimental, análisis de resultados y redacción del manuscrito
Mateo Aranzazu y Juan Carlos Restrepo: recolección de la información clínica
Diana di Filippo: diseño del estudio
Melissa Montoya e Ingrid Roldán: desarrollo experimental
Natalia Palacio: análisis de resultados
Sergio Jaramillo: obtención de muestras
Sergio Hoyos: obtención de muestras y análisis de resultados
María Cristina Navas: diseño del estudio, análisis de resultados y edición del manuscrito

Objective: To identify and characterize the allelic variants of *ADH1B*, *ADH1C* and *CYP2E1* genes in Colombian patients with cirrhosis and/or HCC.
Materials and methods: We included samples from patients attending the hepatology unit between 2005-2007 and 2014-2016 of a hospital in Medellin. Samples were genotyped using PCR-RFLP. We compared the results with two control groups and the 1000 Genomes Project database.
Results: We collected 97 samples from patients with a diagnosis of cirrhosis and/or HCC. The two main risk factors were chronic alcohol consumption (18.6%) and cholangiopathies (17.5%). The most frequent genotypes in the study population were *ADH1B*1/1* (82%), *ADH1C*1/1* (59%), and *CYP2E1*C/C* (84%).
Conclusions: This first study of polymorphisms in Colombian patients diagnosed with cirrhosis and/or HCC showed genotypes *ADH1B*1/1*, *ADH1C*1/1* and *CYP2E1*C/C* as the most frequent. We found no significant differences in the genotype frequency between cases and controls. Further studies are necessary to explore the association between polymorphisms and the risk of end-stage liver disease from alcohol consumption.

Keywords: Alcohol dehydrogenase; cytochrome P-450 *CYP2E1*; liver cirrhosis/etiology; carcinoma, hepatocellular/etiology; alleles; genotype.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3897

El cáncer primario de hígado es la segunda causa más común de muerte por cáncer en el mundo, con alrededor de 746.000 muertes en el 2012 (9,1 % del total de muertes; tasa de mortalidad: 9,5/100.000 habitantes), y es el quinto cáncer más común en hombres y el noveno en mujeres (1,2). Entre el 75 y el 90 % del total de los casos corresponden a carcinoma hepatocelular (3). Los principales factores de riesgo de este cáncer son la infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), el consumo crónico de alcohol, la exposición a aflatoxinas en la dieta y la esteatohepatitis no alcohólica (2).

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estima que la incidencia de cáncer primario de hígado en Colombia (2012) fue de 3,2 por 100.000 habitantes en la población masculina y de 2,8 por 100.000 en la femenina, y la tasa de mortalidad, de 4,3 y 3,7 por 100.000 habitantes en la población masculina y la femenina, respectivamente (1,2). Dicha estimación se basó en los registros poblaciones de cáncer de Cali, Bucaramanga, Manizales y Pasto, entre 2003 y 2007, datos que representan el 8 % de la población total del país y no incluyen las dos ciudades más importantes, Bogotá y Medellín, en términos de población y de centros hospitalarios de máximo nivel de atención. La incongruencia entre los datos de incidencia y de mortalidad en Colombia, indica que hay problemas de calidad de los datos, subregistro de casos y errores en la clasificación de las muertes asociadas con tumores hepáticos malignos debido a la inclusión de casos de metástasis en hígado.

En el periodo de 2010 a 2014, el Observatorio Nacional de Salud del Instituto Nacional de Salud estimó que el 6 % de las 155.542 muertes por cáncer en Colombia se podían atribuir a tumores malignos de hígado: 53,5 % en mujeres y el 46,5 % en hombres (4). Además, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), en este periodo, la causa de la muerte en 1.726 individuos fue el tumor maligno de hígado, en tanto que las “enfermedades del hígado” produjeron 2.465 muertes (5).

La información disponible en Colombia sobre los factores de riesgo del carcinoma hepatocelular es escasa. En un estudio retrospectivo realizado en laboratorios de patología de referencia de Bogotá, Medellín y Cali, se analizaron 178 casos de este carcinoma diagnosticados entre el 2000 y el 2007: 64 % de ellos diagnosticados en hombres, con una edad media de 62 años; los biomarcadores de infección por HBV se analizaron en el 58,1 % (25/43), la infección por HCV, en el 37 % (10/27), y la exposición a la aflatoxina, en el 10,5 % (4/38) de los casos analizados de carcinoma hepatocelular. En este estudio, no se registró la información sobre el consumo de alcohol de los pacientes (6).

Entre octubre de 2005 y noviembre de 2007, se hizo un estudio prospectivo en la Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, uno de los principales centros de trasplante hepático del país. En el periodo de estudio, se atendieron 131

Correspondencia:
María-Cristina Navas, Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 2196573
maria.navas@udea.edu.co

pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática terminal (cirrosis y carcinoma hepatocelular) y se estableció el consumo de alcohol como el principal factor de riesgo (37,4 %), seguido de la infección crónica por HBV (13 %), las enfermedades auto inmunitarias (9,9 %) y la esteatohepatitis no alcohólica (7,6 %). El 10,7 % de los casos se catalogaron como de etiología criptogénica (7). El consumo de alcohol, como el más importante factor de riesgo, corresponde a un patrón epidemiológico que no se esperaba, dadas las regiones de alta prevalencia de hepatitis B en Colombia.

Los hallazgos de este estudio contrastaron con lo descrito por Prieto, *et al.*, en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología de Bogotá, entre el 2010 y el 2014. La principal causa etiológica en el grupo de estudio en Bogotá, fue la esteatohepatitis no alcohólica (25,5 %), en tanto que el consumo de alcohol se estableció en el 14,8 % de los casos de cirrosis (8).

El riesgo de enfermedades hepáticas asociado con el consumo crónico de alcohol parece estar relacionado con los polimorfismos en genes que codifican enzimas del metabolismo del alcohol (9-15). El hígado es el órgano encargado del metabolismo del 90 % del alcohol una vez este es absorbido en el tubo digestivo. Cuatro enzimas intervienen en el metabolismo hepático del alcohol: la alcohol deshidrogenasa (ADH1) y la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH2), las cuales metabolizan el 80 % del alcohol, la citocromo p450 2E1 (*CYP2E1*), que hace parte del sistema inducible microsómico de oxidación del alcohol (*Microsomal Etanol Oxidizing System*, MEOS) y se encarga de la oxidación del 10 % del etanol, y la catalasa, que metaboliza el 2 % del alcohol ingerido (16,17).

El gen *ADH1B* codifica la subunidad ß de la enzima ADH1 (18) y el alelo ADH1B*1 codifica el aminoácido arginina en las posiciones 48 y 370 (Arg^{48}, Arg^{370}), en tanto que el alelo ADH1B*2 codifica una histidina en la posición 48 (His^{48}, Arg^{48}), la cual da lugar a una enzima con una actividad enzimática 100 veces mayor que el alelo ADH1B*1 (19). El alelo ADH1B*3 codifica el aminoácido cisteína en la posición 370 (Arg^{48}, Cys^{370}), en lugar de la histidina, que codifica el alelo ADH1B*1.

El gen *ADH1C* codifica la subunidad gamma de la ADH1 (18); el alelo ADH1C*1 codifica los aminoácidos arginina e isoleucina en las posiciones 272 y 350 (Arg^{48}, Ile^{370}), los cuales son reemplazados por el ácido glutámico y la valina (Gln^{48}, Val^{370}) en el alelo ADH1C*2, que presenta una actividad enzimática 2,5 veces menor que el ADH1C*1 (20). En el caso del gen *CYP2E1*, la transición C por T en la región reguladora (posición -1053) se asocia con un incremento de la actividad de transcripción del alelo CYP2E1*5B con respecto a la del alelo CYP2E1*5A (21).

En estudios poblaciones, se ha demostrado que las variantes genéticas con mayor actividad metabólica o de transcripción se asocian con un riesgo mayor de alcoholismo y de desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica en la población caucásica (12,13), la india (11) y la mexicana (14), aunque los resultados han sido contradictorios en algunas poblaciones (9,10).

Recientemente, se publicó el primer estudio sobre la adicción al alcohol en la población colombiana. En él se describe el predominio de los alelos ADH1B*1, ADH1C*1, CYP2E1*5A y ALDH2*1 (Gln^{504}) en adictos atendidos en centros de rehabilitación de Bogotá (24). Sin embargo, no se dispone de información sobre la frecuencia genotípica en pacientes con enfermedad hepática. En este contexto, el objetivo de este estudio fue identificar y caracterizar las variantes alélicas de los genes *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* por primera vez en pacientes colombianos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Materiales y métodos

Población de estudio

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular atendidos en la Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe durante los periodos de febrero de 2005 a febrero de 2007 y de junio de 2014 a agosto de 2016. Los pacientes del primer periodo habían sido sometidos a trasplante de hígado; las muestras de tejido hepático se obtuvieron en el marco del estudio prospectivo (7).

En el período de 2014 a 2016, el grupo de investigación hizo un estudio de casos y controles para estimar el peso del alcohol como factor de riesgo de hepatopatías. El tamaño de la muestra se calculó en 80 casos y 80 controles. Por cada caso con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular, se incluyeron dos controles; el primer grupo de control incluía a pacientes sometidos a resecciones parciales de hígado en el Hospital

para el estudio histopatológico y serológico, con el fin de descartar enfermedad hepática. El segundo grupo de control incluía pacientes atendidos en la unidad de urgencias del Hospital por enfermedades no relacionadas con el hígado, ni con trauma ni consumo de alcohol. En el marco de este proyecto de casos y controles, se incluyeron 22 pacientes sometidos a trasplante durante esta etapa y a 24 pacientes seleccionados aleatoriamente de la base de datos de la Unidad de Hepatología; estos últimos fueron contactados telefónicamente e invitados a participar en el estudio.

Todos los pacientes y controles fueron entrevistados por investigadores del proyecto previamente capacitados. Se utilizó una encuesta sobre la historia familiar y de exposición a factores de riesgo, como el consumo de alcohol y el tabaquismo, y se utilizó el Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol (*Alcohol Use Disorders Identification Test*, AUDIT) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la encuesta de seguimiento del consumo de alcohol a lo largo de la vida (*life drinking history*), gentilmente donada por el doctor Harvey A. Skinner, profesor de la Universidad de Toronto (25-27).

El diagnóstico de cirrosis hepática de los pacientes atendidos en los dos periodos de estudio, se estableció con base en criterios clínicos, como hipertrofia de parótidas, ictericia, nevos en araña, ginecomastia y eritema palmar, o de complicaciones asociadas, como encefalopatía hepática, ascitis, sangrado digestivo por várices esofágicas, coagulopatía, síndrome hepatorrenal y peritonitis bacteriana espontánea. Todos los casos se confirmaron mediante imágenes diagnósticas y, en algunos casos, por histopatología. El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se estableció siguiendo los criterios de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD).

A partir de la historia clínica y de la encuesta, se obtuvo información sobre los datos demográficos, el diagnóstico y la etiología de la enfermedad de los pacientes y los controles. A todos los participantes se les explicó el estudio y se solicitó su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia y por el del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Muestras

Las muestras de los explantes hepáticos se conservaron en tubos estériles en el Hospital a 4 °C durante un periodo máximo de 24 horas, hasta el momento de transportarlas al Laboratorio del grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia, donde se almacenaron a -70 °C. Las muestras de sangre se recogieron en tubos con EDTA, se centrifugaron y el plasma se almacenó a -20 °C en el Hospital para, luego, transportarlas en hielo seco a este mismo laboratorio y almacenarlas a -70 °C.

Extracción del ADN

A partir de las muestras de tejido hepático, se obtuvieron fragmentos de, aproximadamente, 500 mg para la extracción del ADN total, empleando el método TRIzol-cloroformo (Ambion™, Thermo Fisher Scientific). A partir de la muestra de sangre periférica, se extrajo el ADN utilizando un estuche comercial (QIAamp DNA BloodMini Kit™ de Qiagen) según las instrucciones del fabricante. El ADN se cuantificó mediante espectrofotometría (NanoDrop 2000™, Thermo Fisher Scientific). Una vez determinada la concentración de ADN, se prepararon alícuotas en una concentración de 40 ng/µl para los experimentos.

Amplificación de ADH1B, ADH1C y CYP2E1

Se estandarizaron las condiciones para la amplificación de los genes *ADH1B*, *ADH1C* y *CYP2E1*, adaptando los protocolos descritos por Khan, *et al*. (11). Se amplificó un fragmento de 107 pb del exón 3 del gen *ADH1B* mediante PCR de *touchdown* (TD-PCR). La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 µl con solución tampón 1X, MgCl2 2,5 M, dNTP 0,2 mM, 1 U de BiolasaADN polimerasa™ (Bioline, USA), 80 ηg de ADN y 0,2 µM de los oligonucleótidos sentido P1 (5-AATCTTTTCTGAATCTGAACAG-3) y antisentido P2(5-GAAGGGGGGTCACCAGGTTGC-3) (9). Las condiciones de los ciclos fueron las siguientes: 5 minutos a 95 °C, 15 ciclos a 95 °C durante 30 segundos, a 65 °C durante 45 segundos hasta disminuir a 0,5 °C por ciclo y a 72 °C durante 1 minuto, seguidos de 20 ciclos a 95 °C durante 30 segundos, a 55 °C durante 45 segundos y a 72 °C durante 1 minuto, con una extensión final a 72 °C durante 5 minutos.

En el caso del *ADH1C*, se amplificó un fragmento de 146 pb del exón 8 mediante PCR convencional, bajo las siguientes condiciones: solución tampón

1X, MgCl2 2,5 mM, dNTP 0,2 mM, 1 U de ADN Taq polimerasa (Thermo Fisher Scientific™) y 80 ŋg de ADN y 0,2 µM de los oligonucleótidos sentido P3 (5-GCTTTAAGAGTAAAGAATCTGTCCCC-3) y antisentido P4 (5-AATCTA CCTCTTTCCAGAGC-3) (9) en un volumen final de 25 µl. El protocolo de los ciclos fue el siguiente: un ciclo a 94 °C durante 5 minutos, 30 ciclos a 94 °C durante 30 segundos, a 55,9 °C durante 30 segundos, a 72 °C durante 30 segundos y una extensión final a 72 ºC durante 5 minutos.

El fragmento de 413 pb de la secuencia 5' del gen *CYP2E1*, se amplificó mediante PCR convencional en un volumen final de 25 µl de solución tampón 1X, MgCl2 2,5 mM, dNTPs 0,2 mM, 1 U de ADN Taq Polimerase™ (Thermo FisherScientific, USA), 80 ŋg de ADN y 0,2 µM de los oligonucleótidos sentido P5 (5-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA-3) y antisentido P6 (5-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG-3) (11). Los ciclos incluyeron un ciclo a 94 °C durante 5 minutos, 35 a 94 °C durante 30 segundos, a 55,9 °C durante 45 segundos, a 72 °C durante 1 minuto y una extensión final a 72 °C durante 5 minutos.

Los productos de la amplificación se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % y tinción con bromuro de etidio, y se visualizaron en un transiluminador MultiDoc-It Digital Imaging System™ (UVP). En cada ensayo de PCR, se incluyó como control positivo ADN extraído de la línea celular HepG2 y, como control negativo, agua libre de nucleasas.

Genotipificación mediante RFLP

Para identificar los genotipos de *ADH1B*, *ADH1C* y *CYP2E1*, los productos de amplificación se sometieron a digestión, adaptando los protocolos descritos por Khan, *et al.*, Silva, *et al.*, y Kato, *et al.* (11,21,28).

Para el *ADH1B*, la restricción se hizo con la enzima *Mae*III (Roche, USA) durante 3 horas a 55 °C en un termociclador C1000 Touch™ (BioRad) y en un volumen final de 20 µl (1X de solución tampón, 0,75 U de enzima y 4 µl del producto de la PCR). La ausencia de digestión del producto de la PCR correspondió al genotipo homocigótico silvestre ADH1B*1/*1, en tanto que la obtención de tres fragmentos (de 96, 60 y 35 pb) correspondió al genotipo heterocigótico ADH1B*1/*2, y la obtención de dos fragmentos de 60 y 35 pb, al genotipo homocigótico mutante ADH1B*2/*2. El producto amplificado presentó un sitio de corte en el extremo 3' no relacionado con el genotipo.

La restricción del producto de amplificación del *ADH1C* se hizo con la enzima *Ssp*I (Jena Bioscience, Alemania) a 37 °C durante 3 horas, seguido por inactivación a 65 °C durante 20 minutos. El volumen final de la reacción fue de 20 µl (1X de solución tampón, 3 U de enzima y 4 µl del producto de la PCR). La obtención de dos fragmentos de 83 y 63 pb correspondió al genotipo homocigótico ADH1C*1/*1, en tanto que la de tres fragmentos (de 146, 83 y 63 pb) correspondió al genotipo heterocigótico ADH1C*1/*2; la ausencia de corte en el producto de la PCR correspondió al genotipo homocigótico ADH1C*2/*2.

Para el *CYP2E1*, la restricción se hizo con la enzima *Rsa*I (Jena Bioscience, Alemania); se incubó a 37 °C durante 3 horas y luego se inactivó a 65 °C durante 20 minutos. El volumen final de la reacción fue de 20 µl (1X de solución tampón, 2 U de enzima y 7,0 µl del producto de la PCR). La obtención de dos fragmentos de 352 y 61 pb indicó la presencia del genotipo homocigótico silvestre CYP2E1*C/C (CYP2E1*5A), en tanto que la generación de tres fragmentos de 413, 352 y 61 pb correspondió al genotipo heterocigótico CYP2E1*C/T; la ausencia de digestión del producto de la PCR de 413 pb correspondió al genotipo homocigótico mutante CYP2E1*T/T (CYP2E1*5B).

En todas las reacciones se utilizó el producto de la PCR del ADN de la línea celular HepG2 como control positivo y, como control negativo, los productos amplificados de la línea celular en ausencia de la enzima correspondiente. El producto de restricción de *ADH1B* y *ADH1C* se visualizó en gel de poliacrilamida al 15 %, teñido luego del corrido con bromuro de etidio; la restricción del *CYP2E1* se visualizó en gel de agarosa al 3 % teñido con bromuro de etidio.

Análisis estadístico

Se utilizó la herramienta en línea SNPStats Lts (29) para calcular las frecuencias alélicas y genotípicas para *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1*, y se verificó que se encontraran en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis incluyó las frecuencias alélicas descritas en poblaciones de otras regiones del mundo. Para esto, se descargaron los genotipos reportados para los polimorfismos de interés en los genes *ADH1B* (rs1229984), *ADH1C* (rs698) y *CYP2E1* (rs2031920) de la base de datos del *1000 Genomes Project* provenientes de población africana (Yoruba, Nigeria), caucásica (Utah, ancestro del norte y occidente de Europa, CEU), asiática (sur de China), peruana, mexicana, y de población de Medellín.

Con el programa EpiDat 3.1 (30), se compararon las proporciones de las frecuencias alélicas y genotípicas del grupo de pacientes con condiciones debidas al consumo crónico de alcohol y en el de pacientes con enfermedades hepáticas terminales asociadas con otra causa etiológica, así como en la población de estudio, los grupos de control y poblaciones de diversas regiones del mundo. Se aplicó una corrección de Bonferroni en la comparación de las frecuencias alélicas entre la población de estudio y las otras poblaciones (31).

Además, con el programa SPSS™, versión 21, se analizaron las siguientes variables: consumo de alcohol mensual, consumo excesivo de alcohol, consumo de cigarrillos durante más de seis meses y consumo de más de cinco paquetes de cigarrillos a lo largo de la vida. El consumo excesivo de alcohol se calculó utilizando la fórmula de la guía del doctor Harvey A. Skinner (*lifetime drinking history*), con las siguientes variables: frecuencia de consumo de alcohol al mes en días, cantidad promedio de bebidas alcohólicas por día y la constante, una bebida de alcohol de 13,6 g (el consumo excesivo de alcohol en hombres corresponde a 60 g o más y, en mujeres, a 40 g o más).

Para el análisis descriptivo de los casos y de los controles, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. La asociación entre las diferentes variables se estableció mediante la prueba U de Mann-Whitney y se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

Resultados

Población de estudio

Se analizaron las muestras de tejido hepático o de sangre de 97 pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El rango de edad de los pacientes fluctuó entre los 22 y los 78 años, con una media de 53 años y una mediana de 56; el 51,5 % de ellos era de sexo masculino. La edad promedio de los controles del grupo 1 fue de 57±10,7 años y, los del grupo 2, de 52±11,3 años. Se observó una diferencia significativa en la edad de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre los periodos de 2005 a 2007 y de 2014 a 2016 (56 años y 61 años, respectivamente) (cuadro 1).

Al comparar los pacientes con condiciones debidas al consumo crónico de alcohol y aquellos con otra causa etiológica, no se encontró diferencia con respecto a la edad, pero sí con respecto al sexo. Como se esperaba, la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática por consumo de alcohol eran hombres (94,4 %) (cuadro 2).

Con respecto al diagnóstico, el 83,5% (81/97) de los pacientes presentaba cirrosis, el 14,4 % (14/97), cirrosis y carcinoma hepatocelular, y el 2,1 % (2/97), carcinoma hepatocelular. La etiología de la enfermedad hepática terminal se presenta en el cuadro 3; las más frecuentes fueron el consumo crónico de alcohol (18,6 %), las colangiopatías (17,5 %) y la infección crónica por el HCV (13,4 %).

Genotipificación de ADH1B, ADH1C y CYP2E1

Los genotipos se determinaron mediante PCR-RFLP y se establecieron las frecuencias alélicas y genotípicas de los genes *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* (cuadro 4). Los genotipos más frecuentes en la población de estudio fueron el ADH1B*1/*1, cADH1C*1/*1 y el CYP2E1*C/C, presentes en más del 80 % de las muestras analizadas: ADH1B, 82 %; CYP2E1, 84 %, y ADH1C, 59 %.

Las frecuencias genotípicas de la población total de estudio (n=97) y de los grupos discriminados según el período de estudio (2005-2007 y 2014-2016) estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg (p>0,05), lo que indica que no había habido fuerzas evolutivas, como la selección, actuando sobre ellas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los genotipos y los alelos del grupo de pacientes con condiciones debidas al consumo crónico de alcohol, comparado con otras causas (cuadro 5).

Al comparar las frecuencias genotípicas de la población de estudio y los grupos de control 1 (cuadro 6) y 2 (cuadro 7), se observaron diferencias en las frecuencias alélicas del *CYP2E1* en los controles del grupo 1 después de aplicar la corrección de Bonferroni.

Las frecuencias alélicas de la población de estudio comparadas con las de otras poblaciones, evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el alelo del ADH1B*2: con la población africana (p<0,05), la caucásica (p< 0,05), la asiática (p<0,05) y la peruana (p=0,0026); en el alelo ADH1C*1: con la población africana (p< 0,05), la caucásica (p< 0,05) y la asiática (p= 0,0001), y en el CYP2E1*T: con la población africana (p< 0,05) y la asiática (p=0,0023). Al realizar la corrección de Bonferroni, se conservó la significación estadística de estas comparaciones (figura 1).

El riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular según el consumo de alcohol o tabaco, y por la

Cuadro 1. Características demográficas de la población de estudio

Etiología/variable	Periodo 2005-2007 (n=41)	Periodo 2014-2016 (n=56)	p*	Total (n=97)
	n (%)	n (%)		n (%)
Sexo				
Masculino	22 (53,7)	28 (50,0)	0,74	50 (51,5)
Femenino	19 (46,3)	28 (50,0)		47 (48,5)
Edad promedio (años)				
Población total	52 ±14,9	55±10,9	0,28	53±11,7
Con cirrosis	51 ±15,6	54 ±10,6	0,29	53±13,1
Con cirrosis y carcinoma hepatocelular	56 ±8,8	61 ±10,8	0,01	59±10,1
Diagnóstico				
Cirrosis	35 (85,4)	46 (82,1)	0,82	81 (83,5)
Carcinoma hepatocelular	1(2,4)	1(1,8)	0,60	2 (2,1)
Cirrosis y carcinoma hepatocelular	5 (12,2)	9 (16,1)	0,75	14 (14,4)

* Valor de p reportado en la comparación de los periodos

Cuadro 2. Características demográficas de los pacientes según la etiología de su condición

Etiología/ variable	Alcohol (n=18)	Otras etiologías* (n=79)	p*	Total (n=97)
Sexo				
Masculino	94,4 (17)	41,77 (33)	0,0002	51,55 (50)
Femenino	5,6 (1)	58,23 (46)		48,45 (47)
Edad (años)				
Promedio ± DE	55,4 ± 8,80	53, 59 ± 13,62	0,49	52,46 ± 11,70
Mediana	56	55,50		56

*Incluidos dos pacientes con doble causa etiológica: consumo crónico de alcohol e infección por HBV

presencia de los genotipos ADH1B, ADH1C y CYP2E1, se presenta en el cuadro 8. No se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables. La *odds ratio* de la variable de consumo excesivo de alcohol tuvo un efecto protector en el grupo de control 2 (p=0,024), resultado que, aunque contradictorio, se explica por el elevado consumo de alcohol, lo cual no se esperaba en ese grupo de control.

Discusión

La asociación de las variantes genéticas de enzimas que metabolizan el alcohol, es una de las hipótesis para explicar por qué menos del 20 % de los individuos que consumen alcohol de manera crónica desarrolla cirrosis hepática. La actividad de las enzimas está regulada por los polimorfismos presentes en las regiones codificadoras y no codificadoras del gen respectivo. En estudios en poblaciones de diversas regiones del mundo con características genéticas diferentes, se ha sugerido que algunas variantes pueden implicar el riesgo de adquirir cirrosis en individuos que consumen alcohol de manera crónica, aunque los resultados son contradictorios.

En este estudio, se describen por primera vez las variantes genéticas de los genes *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular en Colombia. La edad promedio de la población de estudio fue de 53 años y, al discriminar según el diagnóstico, fue de 53 años en pacientes con cirrosis y de 59 en aquellos con carcinoma hepatocelular (con cirrosis o sin ella). Estos resultados coinciden con lo reportado en casos de carcinoma hepatocelular en Brasil (55,9 años), en Chile (56 años), en población hispana de Estados Unidos (62,5 años) y en el estudio retrospectivo sobre este carcinoma en Bogotá, Medellín y Cali (61 años), pero difiere de los hallazgos de un estudio en Perú, en el que la edad promedio fue de 41,4 años (6,32-35). Estas variaciones pueden deberse a los patrones epidemiológicos y factores de riesgo predominantes en cada país, así como al nivel de complejidad del hospital en el que se trató a los pacientes. El 48,5 % de los casos incluidos en este estudio correspondía a mujeres. El predominio del sexo masculino en los casos se ha descrito a nivel global, con algunas excepciones, como el caso de

Cuadro 3. Etiología de la cirrosis o el carcinoma hepatocelular en la población de estudio

Etiología/variable	Periodo 2005-2007 (n=41)	Periodo 2014-2016 (n=56)	p	Total (n=97)
	n (%)	n (%)		n (%)
Alcohol	7 (17,1)	11 (19,6)	0,887	18 (18,6)
Colangiopatías*	7 (17,1)	10 (17,9)	0,930	17 (17,5)
HCV	7 (17,1)	6 (10,7)	0,592	13 (13,4)
Criptogénica	7 (17,1)	5 (8,9)	0,257	12 (12,4)
Hepatitis autoinmunitaria	5 (12,2)	6 (10,7)	0,901	11 (11,3)
Esteatohepatitis no alcohólica	3 (7,3)	6 (10,7)	0,786	9 (9,3)
HBV	4 (9,8)	2 (3,6)	0,438	6 (6,2)
Alcohol y HBV	1 (2,4)	1 (1,8)	0,600	2 (2,1)
Glucogenosis de tipo I	--	1 (1,8)		1 (1,03)
Enfermedad de Wilson	--	2 (3,6)		2 (2,1)
Hemocromatosis	--	2 (3,6)		2 (2,1)
Síndrome de Budd-Chiary		1 (1,8)		1 (1,03)
Otros+	--	2 (3,6)		2 (2,1)
SD	--	1 (1,8)		1 (1,03)

SD: sin dato
* Colangiopatías: cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria y colangitis esclerosante primaria; caso de sarcoidosis y caso de enfermedad hepática secundaria a falla cardiaca

Cuadro 4. Frecuencias genotípicas y alélicas de *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en la población de estudio

Genotipo	Periodo 2005-2007 (n=41)	Periodo 2014-2016 (n=56)	p	Total (n=97)
	n (%)	n (%)		n (%)
ADH1B				
Genotipo				
C/C (*1/*1)	83 (34)	86 (48)	0,9276	82 (85)
C/T (*1/*2)	15 (6)	12 (7)	0,9975	13 (13)
T/T (*2/*2)	2 (1)	2 (1)	0,6174	2 (2)
Alelo				
C (*1)	90 (74)	92 (103)	0,8716	91 (177)
T (*2)	10 (8)	8 (9)		9 (17)
ADH1C				
Genotipo				
T/T (*1/*1)	63 (26)	59 (33)	0,8130	59 (61)
T/C (*1/*2)	37 (15)	34 (17)	0,6702	34 (35)
C/C (*2/*2)	0 (0)	7 (4)	0,2184	4 (4)
Alelo				
T (*1)	82 (67)	76 (85)	0,4267	78 (152)
C (*2)	18 (15)	24 (27)		22 (42)
CYP2E1				
Genotipo				
C/C (c1/c1)	85 (35)	82 (46)	0,8842	84 (81)
C/T (c1/c2)	12 (5)	18 (10)	0,6329	15 (15)
T/T (c2/c2)	2 (1)	(0)	0,3437	1 (1)
Alelo				
C (c1)	91 (75)	91 (102)	0,8716	91 (177)
T (c2)	9 (7)	9 (10)		9 (17)

* Valor de p<0,05 reportado en la comparación de cada período

Cuadro 5. Frecuencias genotípicas y alélicas de *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes con condiciones debidas al consumo crónico de alcohol y a otras causas etiológicas

Genotipo	Alcohol 2005-2007 (n=41)	Otras etiologias 2014-2016 (n=56)	p
	n (%)	n (%)	
ADH1B			
Genotipo			
C/C (*1/*1)	83 (15)	85 (67)	0,837
C/T (*1/*2)	11 (2)	15 (11)	0,652
T/T (*2/*2)	6 (1)	1 (1)	0,813
Alelo			
C (*1)	89 (32)	92 (145)	0,822
T (*2)	11 (4)	8 (13)	
ADH1C			
Genotipo			
T/T (*1/*1)	72 (13)	46 (58)	0,407
T/C (*1/*2)	22 (4)	30 (38)	0,083
C/C (*2/*2)	6 (1)	3 (4)	0,613
Alelo			
T (*1)	83 (30)	77 (122)	0,561
C (*2)	17 (6)	23 (36)	
CYP2E1			
Genotipo			
C/C (c1/c1)	75 (12)	85 (67)	0,084
C/T (c1/c2)	25 (4)	14 (11)	0,637
T/T (c2/c2)	(0)	1 (1)	0,426
Alelo			
C (c1)	89 (32)	92 (145)	0,822
T (c2)	11 (4)	8 (13)	

Cuadro 6. Frecuencias genotípicas y alélicas de *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y en el grupo de control 1

Genotipo	Grupo de control 1 (n=50) % (n)	p	Casos (n=97) % (n)	p
ADH1B				
Genotipo				
C/C (*1/*1)	88 (44)	0,3226	82 (85)	0,841
C/T (*1/*2)	12 (6)		13 (13)	0,985
T/T (*2/*2)	--		2 (2)	0,787
Alelo				
C (*1)	94 (94)	0,3454	91 (177)	0,544
T (*2)	6 (6)		9 (17)	
ADH1C				
Genotipo				
T/T (*1/*1)	48 (24)		59 (61)	0,120
T/C (*1/*2)	46 (23)		34 (35)	0,323
C/C (*2/*2)	6 (3)		4 (4)	0,923
Alelo				
T (*1)	71 (71)		78 (152)	0,211
C (*2)	29 (29)		22 (42)	
CYP2E1				
Genotipo				
C/C(c1/c1)	66 (33)	0,8355	84 (81)	0,028
C/T (c1/c2)	30 (15)	0,9580	15 (15)	0,064
T/T (c2/c2)	4 (2)	0,8610	1 (1)	0,555
Alelo				
C (c1)	81 (81)	0,9447	91 (177)	0,0188*
T (c2)	19 (19)		9 (17)	

* Corrección de Bonferroni con dos comparaciones, p=0,025

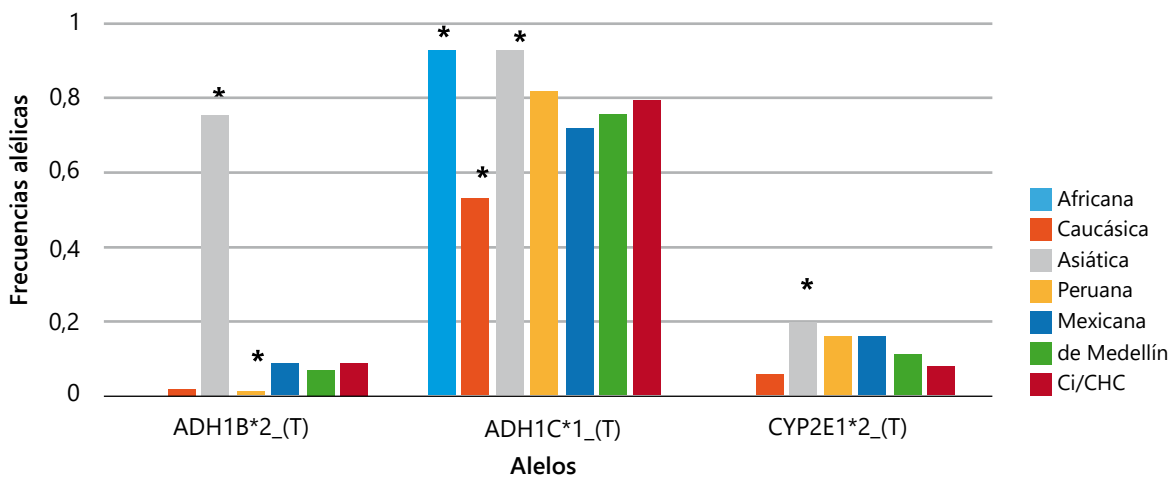

Figura 1. Frecuencias de los alelos de *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular y en poblaciones continentales (en *ADH1B*2* y *CYP2E1* la población africana presentaba los alelos ADH1B*1 y CYP2E1 c1, por lo que no se observan en la gráfica.) * p<0,05

Cuadro 7. Frecuencias genotípicas y alélicas de *ADH1B, ADH1C* y *CYP2E1* en pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y en el grupo de control 2

Etiología/ variable	Grupo de control 2 (n=50) % (n)	p	Casos (n=97) % (n)	p
ADH1B				
Genotipo				
C/C (*1/*1)	78 (32)	0,3226	82 (85)	0,2410
C/T (*1/*2)	22 (9)		13 (13)	0,318
T/T (*2/*2)	--		2 (2)	0,883
Alelo				
C (*1)	89 (73)	0,3454	91 (177)	0,727
T (*2)	11 (9)		9 (17)	
ADH1C				
Genotipo				
T/T (*1/*1)	45 (18)		59 (61)	0,083
T/C (*1/*2)	48 (19)		34 (35)	0,2932
C/C (*2/*2)	8 (3)		4 (4)	0,6970
Alelo				
T (*1)	69 (55)		78 (152)	0,127
C (*2)	31 (25)		22 (42)	
CYP2E1				
Genotipo				
C/C (c1/c1)	66 (27)	0,8355	84 (81)	0,038
C/T (c1/c2)	32 (13)	0,9580	15 (15)	0,053
T/T (c2/c2)	2 (1)	0,8610	1 (1)	0,883
Alelo				
C (c1)	82 (67)	0,9447	91 (177)	0,040**
T (c2)	18 (15)		9 (17)	

[a] No se incluye muestra del grupo de control 2 para el *ADH1C*, pues no amplificó

** Corrección de Bonferroni con dos comparaciones, p=0,025

Latinoamérica (7). Los genotipos más frecuentes fueron ADH1B*1/*1, ADH1C*1/*1 y CYP2E1*C/C, tanto en la población total de pacientes como en el análisis discriminado según si la condición se debía al consumo de alcohol. Estos genotipos concuerdan con lo reportado en poblaciones caucásicas (18,36), y es un hallazgo que se esperaba en la población de estudio, ya que más del 60 % de la población de Antioquia tiene una proporción de 0,4 o más de ancestro europeo (37).

Aunque no se observó una diferencia significativa, sí fue más frecuente el genotipo ADH1C*1/*1 en los pacientes cuya condición se debía al consumo crónico de alcohol (72 %), comparado con aquellos con una diferente causa etiológica (46 %). El genotipo ADH1C*1/*1 también fue más frecuente en los casos (59 %) que en los grupos de control 1 (48 %) y 2 (45 %), pero la diferencia no tuvo significación estadística (p=0,120 y p=0,083, respectivamente).

Asimismo, se observó una mayor frecuencia del genotipo ADH1B*2/*2, aunque discreta, en los pacientes cuya condición se debía al consumo crónico de alcohol (6 %), comparados con aquellos con otras causa etiológicas y con los grupos de control (1 % y 0 %, respectivamente).

Es de anotar que los genotipos ADH1C*1/*1 y ADH1B*2/*2 están asociados con una actividad catalítica de oxidación del alcohol 2,5 veces y 100 veces mayor, respectivamente (19,20), lo cual podría estar asociado con un riesgo de enfermedad hepática por acumulación de acetaldehído y por estrés celular.

Las diferencias en las frecuencias de los alelos ADH1B*2, ADH1C*1 y CYP2E1*T observadas en la población de estudio con respecto a poblaciones de otras regiones del mundo, pueden deberse a la composición étnica de la población colombiana (caucásica, amerindia y africana). Sin embargo, se deben considerar sesgos del análisis como el tamaño de la muestra, la representatividad de la población de procedencia (para evitar el efecto de selección natural o deriva génica, entre otros), así como el número de marcadores genéticos analizados (38,39).

Se esperaba una proporción similar de los dos alelos del gen *ADH1C*; sin embargo, se observó un franco predominio del alelo ADH1C*1 en los pacientes colombianos cuya condición se debía al consumo crónico de alcohol (83 %), así como en los pacientes con otras causas etiológicas (77 %) (17,40). Este hallazgo amerita estudios adicionales para establecer la relación entre el alelo ADH1C*1 y el desarrollo de cirrosis hepática por alcohol en la población colombiana. En diversos estudios se han explorado el riesgo de enfermedad hepática y los polimorfismos en el gen *ADH1C* con resultados contradictorios. Según un metaanálisis de 16 estudios de casos y controles publicado por He, *et al.*, en pacientes asiáticos, los polimorfismos ADH1C*1/*2 se asociaron con un riesgo de 1,63 de desarrollar cirrosis alcohólica, en tanto que, en población caucásica, se asociaron con un

Cuadro 8. Riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular según consumo de alcohol, tabaquismo y genotipos de *ADH1B*, *ADH1C* y *CYP2E1**

		Grupo de estudio						
		Casos n (%)	Controles 1 n (%)	p	OR ($IC_{95\%}$)	Controles 2 n (%)	p	OR ($IC_{95\%}$)
ADH 1B	TT	1 (2,1)	0 (0)	0,353	1,87	0 (0)	0,463	1,54
	CC	46 (100)	33 (100)		(1,53-2,27)	25 (100)		(1,30-1,83)
ADH 1C	TT	34 (89,5)	24 (96)	0,348	0,35	17 (100)	0,165	(1,30-1,83)
	CC	4 (10,5)	1 (4)		(0,03-3,36)	0 (0)		0,66
CYP2E1 5B	TT	_	_	-	_	_	-	(0,54-0,80)
	CC	46 (100)	33 (100)		_	26 (100)		_
Consumo de alcohol mensual	Sí	33 (63,5)	33 (73,3)	0,298	0,63	21 (65,6)	0,841	_
	No	19 (36,5)	12 (26,7)		(0,26-1,50)	11 (34,4)		0,91
Consumo de alcohol pesado	Sí	3 (8,8)	2 (7,1)	0,809	1,25	8 (32)	0,024	(0,36-2,28)
	No	31 (91,2)	26 (92,9)		(0,19-8,11)	17 (68)		0,206
Consumo de cigarrillo por más de 6 meses	Sí	24 (82,8)	27 (84,4)	0,865	0,88	10 (66,7)	0,227	(0,04-0,87)
	No	5 (17,2)	5 (15,6)		(0,22-3,45)	5 (33,3)		2,4
Consumo de más de 5 paquetes en la vida	Sí	19 (73,1)	24 (77,4)	0,704	0,79	9 (60)	0,386	(0,56-10,15)
	No	7 (26,9)	7 (22,6)		(0,23-2,65)	6 (40)		(0,47-6,96)

* Ajustado por edad y sexo. El análisis corresponde a los casos del periodo 2014-2016 y a los grupos de control 1 y 2.

bajo riesgo (0,76) (9). En el presente estudio, el genotipo ADH1C*1/*2 fue más frecuente en los grupos de control 1 (46 %) y 2 (48 %), que en los casos (34 %).

En un estudio reciente, se pudo analizar el riesgo de enfermedad hepática por alcohol en una población de India utilizando 14 marcadores genéticos. El estudio demostró una asociación significativa de los polimorfismos rs2066701CC en el *ADH1B*, rs 1693425TT en el *ADH1C*, rs 4880TT en el gen de la superóxidodismutasa de manganeso (*MnSOD*) y el alelo M1 del de la glutatión S transferasa (GSTM1), con la enfermedad hepática por alcohol en esta población. Los resultados del estudio permitieron establecer la interacción de los genes que codifican enzimas que participan en el metabolismo del alcohol (*ADH1B* y *ADH1C*) y los genes de reacción al estrés oxidativo (*MnSOD* y *GSTM1*), así como el efecto sinérgico en el riesgo de la enfermedad hepática por alcohol (41).

El riesgo de dependencia del alcohol también se ha explorado en algunas poblaciones. Los polimorfismos rs1229984 en el gen *ADH1B* y rs698 en el *ADH1C* presentaron asociación con el riesgo de dependencia en una población de Taiwán (42). Sin embargo, en un estudio en Turquía no fue posible establecer una asociación entre el riesgo de dependencia y los polimorfismos en *ADH1B* y *ADH1C* (42). En el estudio en población colombiana de Méndez, *et al*., no se observaron diferencias significativas con respecto a la población de control; sin embargo, dado que la frecuencia de los alelos ADH1B*2, CYP2E1*1 y ALDH2*1 fue mayor en el grupo de individuos con dependencia del alcohol que en el grupo de control, los autores sugirieron que sí había una tendencia a la asociación (24).

Un resultado similar al descrito por Méndez, *et al*., se observó en el presente estudio con las frecuencias alélicas de ADH1B*2 en el 9 %, de ADH1C*1 en el 78 % y de CYP2E1*T en el 9% de los pacientes colombianos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular, comparado con 11,5 %, 70,8 % y 6,2 %, respectivamente, en los individuos con adicción al alcohol del estudio de Méndez, *et al*. (24).

La población de estudio presentó frecuencias alélicas del *CYP2E* similares a las de la población de ancestro europeo, pero diferentes a las de poblaciones de África y Asia. El alelo CYP2E1*T, que presenta mayor actividad de transcripción, se detectó en el 9 % de los pacientes colombianos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular; sin embargo, la frecuencia de este alelo fue mayor en los grupos de control 1 (19 %) y 2 (18 %). La frecuencia de este alelo en otras poblaciones de pacientes con cirrosis por consumo de alcohol, ha sido de 4 % en India, 6,1 % en México y 3,8 %

en España (11,14,43). Los resultados del presente estudio sugieren que el alelo CYP2E1*T es frecuente en la población colombiana, incluso más en los grupos de control que en los casos. Este hallazgo es contradictorio y requiere confirmación en futuros estudios con un mayor tamaño de muestra en otras poblaciones colombianas.

En un reciente estudio en pacientes alcohólicos e individuos con consumo esporádico en Brasil, se sugiere que las variantes de *CYP2E1* con mayor capacidad de transcripción estarían asociadas con un mayor daño del ADN debido a una tasa más alta en el metabolismo del alcohol y, por lo tanto, mayor producción y acumulación de acetaldehído, lo que genera el daño del ADN (44).

Este es el primer estudio sobre las frecuencias alélicas y genotípicas de enzimas que participan en el metabolismo del alcohol en pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular en Colombia. Los genotipos más frecuentes en los casos y en los grupos de control fueron el ADH1B*1/*1, el ADH1C*1/*1 y el CYP2E1*C/C, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de paciente clasificados según si la causa etiológica de su condición respondía al consumo crónico de alcohol, ni en los grupos de control 1 y 2. El tamaño de la muestra, la inclusión de pacientes tratados en un único hospital y la ausencia de información sobre los ancestros, limitan las conclusiones del presente estudio, por lo que se requieren estudios adicionales para explorar la asociación de los polimorfismos en los genes *ADH1C*, *ADH1B* y *CYP2E1*, con el riesgo de enfermedad hepática en individuos colombianos que consumen alcohol de manera crónica, así como las variantes en otros genes que codifican enzimas que participan en el metabolismo del alcohol y en el control del estrés celular asociadas con la acumulación de los metabolitos del alcohol.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Este proyecto fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias (111556935008).

Referencias

1. **World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.** GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2015. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. **Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.** Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108. https://doi.org/10.3322/caac.21262
3. **London WT, McGlynn KA.** Liver cancer. En: Schottenfled D, Fraumeni JF, editores. Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford University Press; 2006. p. 763-86.
4. **Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud.** Quinto informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no trasmisibles y discapacidad en Colombia. Bogotá, D.C.: Imprenta Nacional de Colombia; 2015. Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2015. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/SiteAssets/Paginas/publicaciones/5to%20Informe%20ONS%20v-f1.pdf
5. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).** Estadísticas vitales: defunciones no fetales 2008 - 2013. Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2015. Disponible en: http://systema74.dane.gov.co/bincol/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=DEFOC08&lang=esp
6. **Navas M-C, Suárez I, Carreño A, Uribe D, Ríos WA, Cortés-Mancera F, *et al.*** Hepatitis B and hepatitis C infection biomarkers and *TP53* mutations in hepatocellular carcinoma from Colombia. Hepat Res Treat. 2011;2011:1-10. https://doi.org/10.1155/2011/582945
7. **Cortés-Mancera F, Loureiro CL, Hoyos S, Restrepo J-C, Correa G, Jaramillo S, *et al.*** Etiology and viral genotype in patients with end-stage liver diseases admitted to a hepatology unit in Colombia. Hepat Res Treat. 2011;2011:363205. https://doi.org/10.1155/2011/363205
8. **Prieto J, Sánchez S, Prieto R, Rojas E, González L, Mendivelso F.** Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. Rev Colomb Gastroenterol. 2016;31:1-8.
9. **He L, Deng T, Luo H-S.** Alcohol dehydrogenase 1C (*ADH1C*) gene polymorphism and alcoholic liver cirrhosis risk: A meta analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8:11117-24. https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.4.879
10. **Liu C, Wang H, Pan C, Shen J, Liang Y.** *CYP2E1 PstI/RsaI* polymorphism and interaction with alcohol consumption in hepatocellular carcinoma susceptibility: Evidence from 1,661 cases and 2,317 controls. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. 2012;33:979-84. https://doi.org/10.1007/s13277-012-0326-2
11. **Khan AJ, Husain Q, Choudhuri G, Parmar D.** Association of polymorphism in alcohol dehydrogenase and interaction with other genetic risk factors with alcoholic liver cirrhosis. Drug Alcohol Depend. 2010;109:190-7. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.01.010
12. **Tóth R, Fiatal S, Petrovski B, McKee M, Adány R.** Combined effect of ADH1B RS1229984, RS2066702 and ADH1C RS1693482/ RS698 alleles on alcoholism and chronic liver diseases. Dis Markers. 2011;31:267-77. https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0828
13. **Boccia S, Miele L, Panic N, Turati F, Arzani D, Cefalo C, *et al.*** The effect of *CYP*, *GST*, and *SULT* polymorphisms and their interaction with smoking on the risk of hepa-

tocellular carcinoma. The effect of *CYP*, *GST*, and *SULT* polymorphisms and their interaction with smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. Biomed Res Int. 2015;2015:e179867. https://doi.org/10.1155/2015/179867

14. **García-Bañuelos J, Panduro A, Gordillo-Bastidas D, Gordillo-Bastidas E, Muñoz-Valle JF, Gurrola-Díaz CM, *et al.*** Genetic polymorphisms of genes coding to alcohol-metabolizing enzymes in western Mexicans: Association of CYP2E1*c2/CYP2E1*5B allele with cirrhosis and liver function. Alcohol Clin Exp Res. 2012;36:425-31. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01617.x

15. **Yokoyama A, Mizukami T, Matsui T, Yokoyama T, Kimura M, Matsushita S, *et al.*** Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 and liver cirrhosis, chronic calcific pancreatitis, diabetes mellitus, and hypertension among japanese alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res. 2013;37:1391-401. https://doi.org/10.1111/acer.12108

16. **Zakhari S.** Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Res Health. 2006;29:245-54.

17. **Gaviria MM, Correa-Arango G, Navas MC.** Alcohol, cirrosis y predisposición genética. Rev Colomb Gastroenterol. 2016;31:27-35. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22516/25007440.70

18. **Agarwal DP.** Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. Pathol Biol. 2001;49:703-9. https://doi.org/10.1016/S0369-8114(01)00242-5

19. **Yoshida A, Impraim CC, Huang IY.** Enzymatic and structural differences between usual and atypical human liver alcohol dehydrogenases. J Biol Chem. 1981;256:12430-6.

20. **Brocic M, Supic G, Zeljic K, Jovic N, Kozomara R, Zagorac S, *et al.*** Genetic polymorphisms of *ADH1C* and *CYP2E1* and risk of oral squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;145:586-93. https://doi.org/10.1177/0194599811408778

21. **Silva TD, Felipe AV, Pimenta CM, Barão K, Forones NM.** *CYP2E1 RsaI* and 96-bp insertion genetic polymorphisms associated with risk for colorectal cancer. Genet Mol Res. 2012;11:3138-45. https://doi.org/10.4238/2012.September.3.2

22. **Vatansever S, Tekin F, Salman E, Altintoprak E, Coskunol H, Akarca US.** Genetic polymorphisms of *ADH1B*, *ADH1C* and *ALDH2* in Turkish alcoholics: Lack of association with alcoholism and alcoholic cirrhosis. Bosn J Basic Med Sci. 2015;15:37-41. https://doi.org/10.17305/bjbms.2015.242

23. **Tanaka F, Shiratori Y, Yokosuka O, Imazeki F, Tsukada Y, Omata M.** Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men. Alcohol Clin Exp Res. 1997;21:596-60https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1997.tb03808.x

24. **Méndez C, Rey M.** Characterization of polymorphisms of genes *ADH2*, *ADH3, ALDH2* and *CYP2E1* and relationship to the alcoholism in a Colombian population. Colomb Médica. 2015;46:176-82.

25. **Koenig LB, Jacob T, Haber JR.** Validity of the lifetime drinking history: A comparison of retrospective and prospective quantity-frequency measures. J Stud Alcohol Drugs. 2009;70:296-303. https://doi.org/10.15288/jsad.2009.70.296

26. **Skinner HA, Sheu WJ.** Reliability of alcohol use indices. The lifetime drinking history and the MAST. J Stud Alcohol. 1982;43:1157-70. https://doi.org/10.15288/jsa.1982.43.1157

27. **Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG.** Cuestionario de identificación de los transtornos debidos al consumo de alcohol - AUDIT. 2001. Fecha de consulta: 24 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.who.int/entity/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf?ua=1

28. **Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Hoover RN, Trump BF, Sugimura H, *et al.*** Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. Cancer Res. 1992;52:6712–5. https://doi.org/10.1016/0169-5002(93)90197-6

29. **Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V.** SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22:1928-9. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268

30. **Hervada X, Pérez S, Isolina M, Vázquez-Fernández E, Castillo-Salgado C, Loyola-Elizondo E, *et al.*** Epidat 3.0 programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Rev Esp Salud Pública. 2004;78:277-80. https://doi.org/10.1590/S1135-57272004000200013

31. **Sáenz-Castillo AJ.** El problema de las pruebas múltiples. Método de Bonferroni. Apuntes de estadística para ingenieros. Jaen: Universidad de Jaen; 2012. p. 171-2.

32. **Ruiz E, Sánchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chávez I, *et al.*** Resultados a corto y largo plazo de la resección hepática por hepatocarcinoma. Análisis de 232 resecciones consecutivas. Rev Gastroenterol Perú. 2007;27:223-35.

33. **Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC.** Hepatocellular carcinoma in Brazil: Report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). Rev Inst Med Trop São Paulo. 1997;39:165-70. https://doi.org/10.1590/S0036-46651997000300008

34. **Gabrielli M, Vivanco M, Hepp J, Martínez J, Pérez R, Guerra J, *et al.*** Liver transplantation results for hepatocellular carcinoma in Chile. Transplant Proc. 2010;42:299-301. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.11.034

35. **Venepalli NK, Modayil MV, Berg SA, Nair TD, Parepally M, Rajaram P, *et al.*** Features of hepatocellular carcinoma in Hispanics differ from African Americans and non-Hispanic Whites. World J Hepatol. 2017;9:391-400. https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i7.391

36. **Hurley TD, Edenberg HJ.** Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. Alcohol Res. 2012;34:339-44.

37. **Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, Lopera JG, Arias W, *et al.*** Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. Am J Phys Anthropol. 2010;143:13-20. https://doi.org/10.1002/ajpa.21270

38. **Allendorf F, Luikart G.** Conservation and the genetics of populations. First edition. Victoria, Australia: Blackwell Publishing; 2007. p. 663. Fecha de consulta: 26 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-EHEP002672.html

39. **Lewontin RC.** Review of the genetic basis of evolutionary change. New York: Columbia University Press; 1974. p. 346.

40. **Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, Quinto-Sánchez M, Jaramillo C, Arias W, *et al.*** Admixture in Latin America: Geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. PLoS Genet. 2014;10:e1004572. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572

41. **Roy N, Dasgupta D, Mukhopadhyay I, Chatterjee A, Das K, Bhowmik P, *et al.*** Genetic association and gene-gene interaction reveal genetic variations in *ADH1B*, *GSTM1* and *MnSOD* independently confer risk to alcoholic liver diseases in India. PloS One. 2016;11:e0149843. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149843

42. **Wu LS-H, Lee C-S, Weng T-Y, Wang KH-T, Cheng AT-A.** Association study of gene polymorphisms in GABA, serotonin, dopamine, and alcohol metabolism pathways with alcohol dependence in Taiwanese han men. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40:284-90. https://doi.org/10.1111/acer.12963

43. **Vidal F, Lorenzo A, Auguet T, Olona M, Broch M, Gutiérrez C, *et al.*** Genetic polymorphisms of *ADH2*, *AD H3*, *CYP4502E1 Dra-I* and *Pst-I*, and *ALDH2* in Spanish men: Lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease. J Hepatol. 2004;41:744-50. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.06.003

44. **Ramos JSA, Alves AA, Lopes MP, Pedroso TMA, Felício LP, Carvalho WF, *et al.*** DNA damage in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms in the promoter region of the *CYP2E1* gene in alcoholics from Central Brazil. Alcohol Fayettev N. 2016;57:35-9. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.08.007

Biomédica 2018;38:569-576
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4327

ARTÍCULO ORIGINAL

Percepción de diversos sectores sociales de Colombia sobre los biobancos con fines de investigación

Norma Cecilia Serrano[1,2,3], Elizabeth Guío-Mahecha[2], Silvia Becerra-Bayona[4], María Lucrecia Luna-González[4], Doris Cristina Quintero-Lesmes[1,3]

[1] Centro de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia
[2] Centro de Investigaciones, Hospital Internacional de Colombia, Piedecuesta, Colombia
[3] Centro de Investigaciones, Fundación Universitaria - Fundación Cardiovascular de Colombia, Piedecuesta, Colombia
[4] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Floridablanca, Colombia

Introducción. Los biobancos con fines de investigación son un bien público que necesita de la participación activa de todas las partes interesadas, por lo cual es importante conocer la percepción que tiene el público general en Colombia sobre su intervención en un biobanco.
Objetivo. Indagar en diferentes sectores sociales colombianos sobre su percepción en torno a la donación de material biológico humano para ser almacenado en biobancos con fines de investigación.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio exploratorio tanto cuantitativo como cualitativo, entre personas sanas de diferentes sectores del país mediante una encuesta anónima sobre su conocimiento y actitudes con respecto a los biobancos.
Resultado. La encuesta fue respondida por 368 personas, que incluían investigadores en salud, abogados y miembros de comités de ética de la investigación. El 96 % de los sujetos expresó su voluntad de donar material biológico, aunque el 60 % manifestó tener desconfianza en que sus muestras fueran usadas en algunos tipos de investigación, especialmente en clonación humana. Cerca de la mitad de los participantes refirieron saber qué era un biobanco, sin embargo, menos del 3 % tenía claridad suficiente sobre el concepto.
Conclusión. Los participantes expresaron su disposición a donar y almacenar material biológico con fines de investigación, así como su opinión sobre algunos aspectos de la gestión de los biobancos. Las opiniones del público general se deben tener en cuenta en el desarrollo de políticas que regulen la actividad de los biobancos con fines de investigación en Colombia.

Palabras clave: bancos de muestras biológicas; privacidad; consentimiento informado; opinión pública; ética.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4327

The perception of different social agents in Colombia regarding biobanks for research purposes

Introduction: Biobanks for research purposes are public assets that require active participation from all interested parties; therefore, it is important to discern and investigate the perception that the general public in Colombia has with regards to their participation in a biobank.
Objective: To question different healthy Colombian social agents about the perception they have on donating human biological material to be stored in a biobank for future research purposes.
Materials and methods: We conducted an exploratory quantitative and qualitative research by means of an anonymous survey on healthy members of the Colombian community in order to evaluate their knowledge and stances related to biobanks.
Results: Three hundred sixty-eight (368) individuals completed the survey, including health-care researchers, lawyers and members of research ethics committees. Ninety-six percent (96%) of the subjects stated their willingness to donate biological material to biobanks, although 60% expressed

Contribución de los autores:
Norma Cecilia Serrano y Elizabeth Guío-Mahecha: concepción y diseño del trabajo y análisis e interpretación de los datos
Silvia Becerra-Bayona y María Lucrecia Luna-González: recolección de los datos y organización de la base de datos con la información de los cuestionarios
Doris Cristina Quintero-Lesmes: análisis e interpretación de los datos
Todas las autoras participaron en la escritura del manuscrito.

distress about their samples being used for certain research activities, mainly human cloning. Even though about half of the participants reported knowing what a biobank is, less than 3% of the individuals had a clear concept of them.

Conclusion: Participants showed their willingness to donate and store their biological material for research purposes. Similarly, they expressed their opinion about issues related to the management of biobanks. It is necessary to take into account the opinions of the general public in the development of policies that regulate biobanks for research purposes in Colombia.

Keywords: Biological specimen banks; privacy; informed consent; public opinion; ethics.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4327

Los biobancos son colecciones organizadas de material biológico humano con información asociada almacenada para uno o más propósitos de investigación (1). Son fuentes esenciales para la investigación básica, epidemiológica y 'de traslación', pues la información que albergan permite a los investigadores descubrir asociaciones genéticas en enfermedades complejas y desarrollar nuevas terapias y estrategias de prevención (2,3). Con el propósito de avanzar en el logro de los objetivos relacionados con la medicina personalizada y la atención individualizada, es esencial la participación en los biobancos de un gran número de donantes sanos y de pacientes con enfermedades específicas, idealmente de diferentes grupos étnicos.

El creciente número de biobancos en todo el mundo es reflejo de su importancia para aumentar la reproducibilidad y el significado de los resultados de la investigación biomédica. La reproducibilidad es posible porque el material biológico humano se recopila y almacena mediante metodologías estrictas y estandarizadas, mientras que la significación es el resultado de vincular la información relevante del donante con su material biológico. Sin embargo, existe preocupación pública sobre la privacidad de la información, la discriminación genética de los empleadores y proveedores de seguros, la regulación de la investigación científica y la compensación a los donantes u otros beneficios relacionados con el material donado (4,5).

El uso de los biobancos va en aumento y plantea una serie de problemas éticos, legales y sociales. Los principales problemas éticos se refieren al tipo de consentimiento informado que debe emplearse, a la confidencialidad, al uso secundario de muestras y datos a lo largo del tiempo, y a la devolución de los resultados (6,7).

El consentimiento informado consta de tres componentes básicos: información adecuada, voluntariedad y competencia, por lo cual se considera cerrado. Significa que, antes de dar su consentimiento, un participante debe ser informado sobre el propósito de su contribución, los objetivos de la investigación, los posibles riesgos y eventos adversos, y la posibilidad de rechazar o retirarse de la investigación en cualquier momento.

El consentimiento informado se requiere cuando la investigación involucra la participación de seres humanos, cuando se utiliza material genético o muestras biológicas, y cuando involucra datos personales, y debe respetar la autonomía y la vulnerabilidad de las personas.

Recientemente, la discusión se ha centrado en el problema de si el consentimiento debe ser general o amplio. El consentimiento más general es menos informado, dado que el sujeto de investigación da su consentimiento para el uso, sin restricciones, de su muestra biológica y de los datos clínicos asociados en los proyectos de investigación escogidos por la administración de los biobancos, lo cual implica que el sujeto de investigación tiene un papel totalmente pasivo en esta decisión y consiente, de forma anticipada, en la realización de proyectos futuros sin limitaciones en cuanto al alcance y la duración de su autorización (8).

Se acepta que, para mejorar la salud individual y de la población, se requiere cada vez más el uso de colecciones de muestras biológicas humanas a gran escala y de los datos asociados. En este sentido, los biobancos son un recurso valioso para facilitar una investigación 'de traslación' efectiva. Sin embargo, en los biobancos el uso del material biológico no entraña la entrega de resultados individuales, principalmente por la importancia de la información de los participantes para la posteridad (6). El conocimiento y las actitudes del público general en torno a los biobancos son

Correspondencia:
Norma C. Serrano, Hospital Internacional de Colombia, kilómetro 7, Autopista Floridablanca-Bucaramanga, Floridablanca, Colombia
Teléfono: (+57) (310) 274 0099
normaserrano@fcv.org

elementos críticos para su éxito por la necesidad de reclutar a un gran número de sujetos. En este contexto, es necesario indagar si la comunidad general está dispuesta a responder positivamente al llamado a donar, y sobre su forma de participar y las razones para hacerlo.

En Colombia, no se ha expedido aún una reglamentación específica sobre el almacena- miento y la distribución de muestras con fines de investigación. Solo hay algunas normas aplicables al establecimiento y puesta en marcha de los biobancos, como las que regulan los bancos de sangre, la donación de tejidos, los aspectos éticos y legales de las investigaciones en seres humanos, el derecho a la privacidad, el manejo de los datos personales y el consentimiento informado.

Por ello, en este estudio se indagó a diversos integrantes sanos de la comunidad sobre su percepción en torno de la donación de material biológico humano para ser almacenado en un biobanco con fines de investigación futura.

Materiales y métodos

Diseño

Se hizo un estudio exploratorio, cuantitativo y cualitativo mediante una encuesta anónima, sobre el conocimiento, las actitudes y las creencias rela cionadas con los biobancos de integrantes sanos de la comunidad.

Encuesta

Se diseñó una encuesta sobre la donación y el almacenamiento de muestras biológicas con fines de investigación en salud, para recolectar los datos demográficos básicos de todos los participantes: edad, sexo y nivel más alto de escolaridad.

Para el análisis, las preguntas se agruparon en cuatro categorías: 1) autonomía (cuatro preguntas); 2) confianza ante la investigación (cinco preguntas); 3) conocimiento sobre los biobancos (dos preguntas), y 4) derecho a estar informado (cinco preguntas).

Muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico o dirigido seleccionando individuos o casos-tipo en el marco de las categorías de análisis, sin intentar que fueran representativos de una población determinada. La selección de los participantes respondió a dos preguntas: ¿qué casos son de interés para la investigación? y ¿dónde se pueden encontrar? Se definió *a priori* un tamaño de muestra de 400 participantes que incluyera los sectores sociales de interés para aplicar la encuesta: público general, integrantes de comités de ética en investigación, investigadores en salud y abogados. Los participantes fueron contactados en centros de educación superior y en instituciones prestadoras de servicios de salud de Bucaramanga.

Recolección de la información

La información se recolectó durante la entrevista programada para suministrarle a los participantes la encuesta que debía ser respondida por cada cual. La primera pregunta tenía carácter de exclusión, por lo tanto, a los participantes que respondían “No”, se les agradecía su participación y se les pedía no continuar con la encuesta.

Consideraciones éticas

La encuesta tuvo un carácter anónimo y contaba con una introducción en la que se hacía la invitación a participar, se explicaba el objetivo de la investigación y se suministraban los datos de la persona que podían contactar en caso de alguna duda. A los encuestados se les informó que no existían riesgos previsibles para ellos y que podían retirarse de la encuesta en cualquier momento. A quienes eligieron participar, se les manifestó que sus respuestas podrían ser publicadas o presentadas en eventos científicos como datos anónimos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardiovascular de Colombia, según consta en el acta No. 392 del 1° de marzo de 2016.

Tipo de análisis

Se hizo un análisis descriptivo, en el cual las variables categóricas se expresaron como proporciones y, las continuas, como medias aritméticas y su correspondiente desviación estándar, si tenían una distribución normal; en el caso contrario, las variables se expresaron como medianas con su respectivo rango intercuartílico. Se usó la prueba de ji al cuadrado para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre quienes respondieron la encuesta. Los análisis se hicieron en el programa Stata™, versión 14.

Resultados

Información demográfica de los encuestados

Entre abril y septiembre de 2016, 368 personas mayores de edad residentes en el área metropolitana de Bucaramanga, aceptaron responder la encuesta anónima. Los niveles

de escolaridad de los participantes incluyeron desde primaria hasta doctorado; la mediana de edad fue de 27 años y, específicamente la de miembros de comités de ética, fue de 47 años, la de investigadores en salud, de 37 años y, la de los abogados, de 26 años. El 42,6 % de los encuestados eran hombres. Las diferencias de las características demográficas según sectores sociales, se presentan en el cuadro 1. En el grupo de abogados, se incluyó un participante cuyo nivel máximo de escolaridad era la secundaria porque estaba próximo a recibir su título profesional como abogado.

Al evaluar el peso de las variables demográficas según cada sector social, se encontraron diferencias significativas entre la media de edad y el grado máximo de escolaridad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre los sectores sociales y el total de los participantes en el estudio (cuadro 2).

De los 368 voluntarios que aceptaron participar en el estudio, 16 (4,3 %) no estaban de acuerdo en donar una muestra biológica para ser almacenada por tiempo indefinido y ser usada en futuras investigaciones en beneficio de otros, por lo tanto, no siguieron respondiendo la encuesta. La distribución según sectores sociales de los restantes 352 (95,6 %) participantes que completaron la encuesta se presenta en el cuadro 3.

Tendencias de la población encuestada

La mayoría de los encuestados (95,9 %) expresó su disposición a donar muestras biológicas con fines de investigación futura, y una proporción similar consideró indispensable conocer el tipo de investigación para la cual donaría su muestra, así como firmar un consentimiento informado previo a la donación (cuadro 4).

Un porcentaje menor (32,1 %) aceptaría donar una muestra biológica sin conocer en qué tipo de investigación se usaría. Más de la mitad de los encuestados manifestó desconfianza sobre el tipo de investigación en que podría ser utilizada su muestra biológica, especialmente aquellas relacionadas con la clonación humana y con el sida.

En ese mismo sentido, más del 70 % de los encuestados manifestó desconfiar de las instituciones que usarían su muestra, especialmente los centros de investigación no reconocidos y las clínicas privadas.

Cuadro 1. Descripción de las características demográficas de la población encuestada

Características	**n**	**%**
Público general (n=368)		
Sexo		
Hombre	156	42,6
Mujer	210	57,3
Nivel máximo de escolaridad		
Primaria	24	6,6
Secundaria	177	48,7
Profesional	75	20,6
Especialista	30	8,2
Maestría	44	12,1
Doctorado	13	3,5
Edad (años)	†32,30 ‡ (13,86)	*27 **(21)
Miembros de comités de ética en investigación (n=21)		
Sexo		
Hombre	11	52,3
Mujer	10	47,6
Nivel de máximo de escolaridad		
Primaria	0	0,00
Secundaria	2	9,5
Profesional	3	14,2
Especialista	1	4,7
Maestría	11	52,3
Doctorado	4	19,0
Edad (años)	†45,76 ‡ (8,96)	*47 **(13)
Investigadores en salud (n=46)		
Sexo		
Hombre	19	41,3
Mujer	27	58,7
Nivel de máximo de escolaridad		
Primaria	0	0,00
Secundaria	0	0,00
Profesional	9	19,5
Especialista	12	26,0
Maestría	16	34,7
Doctorado	8	17,3
Edad (años)	†38,4 ‡ (9,6)	*37,5 **(15)
Abogados (n=32)		
Sexo		
Hombre	16	50,0
Mujer	15	46,8
Nivel de máximo de escolaridad		
Primaria	0	0,00
Secundaria	1	3,1
Profesional	20	62,5
Especialista	5	15,6
Maestría	4	12,5
Doctorado	2	6,2
Edad (años)	†29,9, ‡(9,3,)	*26 **(13)

†: promedio; ‡: desviación estándar; *: mediana;
**: rango intercuartílico

Cuadro 2. Impacto de las variables demográficas según sector social

Características	Sector social							
	Público general		Miembro de CEI*		Investigador en salud		Abogado	
	n	p	n	p	n	p	n	p
Edad media (años)	27	0,001	47	0,001	37,5	0,000	26	0,300
Sexo								
Masculino	156	0,961	11	0,352	19	0,847	16	0,290
Femenino	210		10		27		15	
Nivel máximo de educación								
Primaria	24	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000
Secundaria	177		2		0		1	
Profesional	75		3		9		20	
Especialista	30		1		12		5	
Maestría	44		11		16		4	
Doctorado	13		4		8		2	

Cuadro 3. Distribución en la encuesta según sectores sociales

Sector social	n	%
Público general	352	100
Público general exclusivo	266	75,6
Miembro de comité de ética	21	6,0
Investigadores en salud	44	12,5
Abogados	32	9,1

El 95,9 % del público general expresó estar de acuerdo con donar el material biológico sobrante de la atención médica, pero solicitó ser informado y firmar previamente un consentimiento informado (cuadro 4).

Por otra parte, un porcentaje alto (98,0 %) del público general expresó su deseo de conocer cualquier resultado positivo derivado de las investigaciones y el 71,8 % aceptaría que su historia clínica estuviera vinculada a la muestra donada. La razón principal aducida por quienes no lo aceptarían, fue su temor al mal uso de sus datos clínicos. Un porcentaje bajo (32,7 %) del público general consideró que toda su información debía ser anónima, de forma tal que nunca pudiera identificarse a la persona (cuadro 4).

Por último, dada la naturaleza de las preguntas 14 y 15 de la encuesta, los resultados requieren ser presentados y analizados por separado. A la pregunta 14: "¿Sabe usted qué es un biobanco con fines de investigación?", 171 (48,7 %) encuestados respondieron de manera positiva, y se les pidió pasar a la pregunta 15: "Si la respuesta anterior (14) fue "Sí", por favor, describa brevemente ¿qué es un biobanco con fines de investigación?".

Las 171 respuestas a dicha pregunta se transcribieron con el fin de detectar los cinco elementos que componen la definición de biobanco: i) ubicación física, ii) colección organizada de material biológico, iii) información asociada, iv) concebido para uno o más fines de investigación, y v) posibilidad de cesión de muestras. Se transcribieron 152 respuestas, pues en 19 de ellas no fue posible entender la caligrafía.

El 79 % de los encuestados incluyó tres de estos elementos en la definición de biobanco: ubicación física, colección organizada de material biológico y fines de investigación. En el 4 % de las respuestas, no se pudo detectar claramente ninguno de los elementos de la definición, mientras que solo el 2,6 % de los encuestados incluyó cuatro de dichos elementos; el elemento menos mencionado fue la información asociada, en tanto que el más mencionado fue la ubicación física.

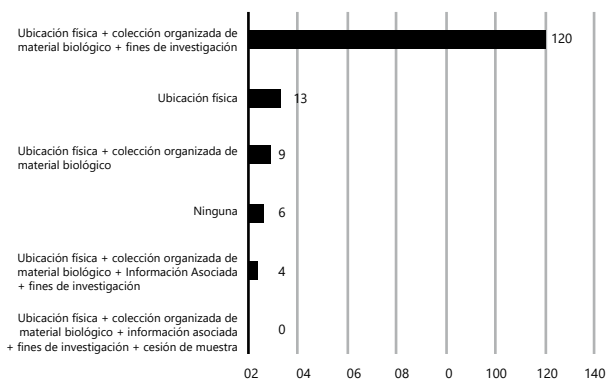

Figura 1. Elementos que se incluyeron en la definición de biobanco

Cuadro 4. Proporción de respuestas afirmativas del público general según categoría de análisis.

Categoría	Pregunta	n	%
Autonomía	Pregunta 1. ¿Estaría de acuerdo en donar una muestra biológica para ser almacenada y ser utilizada en un futuro con fines de investigación en salud en beneficio de otros?	352	95,9
	Pregunta 2. ¿Considera indispensable firmar un documento (consentimiento informado) antes de donar su muestra biológica?	323	92,2
	Pregunta 5. ¿Si usted donara una muestra biológica, pediría saber el tipo de investigación para la cual será usada su muestra?	327	92,9
	Pregunta 6. ¿Aceptaría donar una muestra biológica aunque en el momento de donarla no se conozca el tipo de investigación para la cual será usada?	113	32,1
Confianza frente a la investigación	Pregunta 3. ¿Usted desconfía de alguno de los siguientes tipos de investigaciones en las cuales podría ser utilizada su muestra biológica? Puede marcar más de una opción		
	1. Cáncer	21	5,7
	2. Sida	39	10,7
	3. Enfermedades genéticas	22	6,0
	4. Clonación humana	145	39,9
	5. Farmacología	22	6,0
	6. Enfermedades infecciosas	25	6,8
	7. Enfermedades crónicas	8	2,2
	8. Enfermedades mentales	20	5,5
	9. Estudios de paternidad	23	6,3
	10. Estudios forenses	18	4,9
	11. Estudios de reproducción	33	9,0
	12. Estudios de células madre	25	6,8
	13. Otra, ¿cuál?	1	0,2
	14. Ninguna me produce desconfianza	146	40,2
	Pregunta 4. ¿Usted desconfía de alguna de las siguientes organizaciones que podrían usar su muestra con fines de investigación? Puede marcar más de una opción.		
	1. Universidades	32	8,8
	2. Clínicas privadas	56	25,4
	3. Hospitales públicos	53	14,6
	4. Centros de investigación reconocidos	17	4,6
	5. Centros de investigación no reconocidos	172	47,3
	6. Industria farmacéutica	101	27,8
	7. Medicina legal	30	8,2
	8. Centros de investigación en fertilidad	35	9,6
	9. Centros de investigación en genética	36	9,9
	10. Otra, ¿cuál?	3	0,8
	11. Ninguna me produce desconfianza	91	25,0
Confianza frente a la investigación	Pregunta 11. ¿Estaría de acuerdo en que sus muestras biológicas sobrantes sean guardadas y utilizadas en un futuro con fines de investigación en salud en beneficio de terceros?	292	82,9
	Pregunta 12. ¿Considera necesario que el laboratorio o la clínica le informe que sus muestras sobrantes serán guardadas para ser utilizadas en investigaciones futuras en salud?	316	90,2
	Pregunta 13. ¿Considera necesario firmar un documento (consentimiento informado) para que el laboratorio o la clínica puedan almacenar y utilizar en investigaciones futuras sus muestras biológicas sobrantes?	308	88,2
Conocimiento	Pregunta 14. ¿Sabe usted qué es un biobanco con fines de investigación?	171	48,7
	Pregunta 15. Si la respuesta anterior (14) fue SÍ, por favor describa brevemente qué es un biobanco con fines de investigación.		
Derecho a ser informado	Pregunta 7. ¿En el caso de que los investigadores encontraran en la muestra donada por usted un resultado positivo asociado con riesgo para su salud o la de sus familiares, le gustaría que fuera contactado para darle a conocer el resultado?	346	98,0
	Pregunta 8. ¿Considera que toda su información tanto personal como clínica debe ser anónima, de forma tal que nunca lo puedan identificar y asociar con la muestra donada por usted al biobanco?	115	32,7
	Pregunta 9. ¿Estaría de acuerdo en que su historia clínica estuviera vinculada a la muestra que usted donó con fines de investigación?	253	71,8
	Pregunta 10. Si la respuesta anterior (9) fue No, ¿cuál es la razón? Puede marcar más de una opción.		
	1) Hay información de mi salud que no deseo que se conozca.	31	8,5
	2) Tengo temor que mi aseguradora de salud limite mi cobertura.	21	5,7
	3) Tengo temor que se revele mi identidad.	16	4,4
	4) Tengo temor del uso inadecuado de mis datos médicos.	64	17,5
	5) Otra, ¿cuál?	10	2,7

Ninguno de los encuestados aludió a la cesión de muestras como elemento de la definición de biobanco (figura 1).

Discusión

La mayoría de las personas a quienes se les pidió participar en la encuesta dieron su consentimiento. Esta gran participación es una demostración inicial del deseo de la sociedad de tomar parte activa en la construcción del conocimiento en torno al tema.

En la población analizada, se evidenció un gran entusiasmo por querer donar material biológico con fines de investigación en salud en beneficio de terceros. El porcentaje de participantes que expresó esta voluntad es uno de los más elevados hallados en estas encuestas de actitud (9). Sin embargo, en el presente estudio se asumió la existencia de una voluntad hipotética de donar a los biobancos, pero una solicitud real de hacerlo podría resultar en una tasa diferente, aunque no necesariamente más baja. Como ya se ha demostrado en otros estudios (10), en este fue evidente que los potenciales donantes tienen la necesidad de estar informados sobre el tipo de investigación en la cual se utilizarán sus muestras y sus datos, y que esta información se encuentre consignada en el documento de otorgamiento del consentimiento escrito. Solo un porcentaje bajo (32 %) de los encuestados aceptaría donar una muestra sin saber en qué tipo de investigación va a ser usada, de lo cual puede deducirse que el uso de un consentimiento informado general o universal no tendría una buena aceptación, dado que en este no se contemplan restricciones y, por lo tanto, las muestras podrían utilizarse en cualquier tipo de investigación, incluidas las de uso forense o comercial (11,12).

El entusiasmo inicial reflejado en ese 96 % de encuestados dispuestos a donar material biológico para ser almacenado y utilizado en un futuro con fines de investigación en salud en beneficio de otros, contrasta con la desconfianza manifiesta de más de la mitad de los participantes cuando se les indagó sobre ciertos temas de investigación específicos, como la clonación humana, el sida y la reproducción. Estos resultados sugieren que el uso de un consentimiento informado en el cual los donantes consienten en donar no solo para un estudio específico sino para otros de diferentes clases o categorías de investigación (13), por ejemplo, sobre el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, tendría una mayor aceptación y los biobancos podrían tener más libertad en el uso de material biológico almacenado.

En este mismo sentido, los participantes de los diversos sectores sociales expresaron estar de acuerdo en que el excedente de las muestras biológicas después de una hospitalización o examen de laboratorio puedan almacenarse y ser utilizado en futuras investigación en salud en beneficio de terceros, aunque solo si son informados previamente sobre ello. En este estudio se expresó claramente la preocupación por no saber el tipo de investigación en la cual se usarían las muestras donadas, aunque dicha preocupación no pareció alejar a los encuestados de su disposición a donar, ya que declararon de forma manifiesta su voluntad de donar material biológico para ser almacenado en biobancos.

Cerca de la mitad de los participantes respondió de manera positiva a la pregunta, ¿Sabe usted qué es un biobanco con fines de investigación? En el 79% de las respuestas analizadas, se definió el biobanco como un espacio físico en el cual se almacena material biológico de forma organizada para ser utilizado en la investigación. Llama la atención el bajo porcentaje (2,6 %) de respuestas que incluyó el reconocimiento de que el material biológico está asociado a información relevante sobre el estado de salud del donante. Sin embargo, el 71,8 % de los encuestados estuvo de acuerdo con la vinculación de los datos de la historia clínica con la muestra donada. En ninguna de las respuestas revisadas, se incluyó el aspecto relativo a la cesión de la muestra donada a otros biobancos o investigadores, hallazgo llamativo si se tiene en cuenta que la encuesta incluyó a investigadores en salud y miembros de comités de ética en investigación. Por lo tanto, es válido preguntarse si, en caso de que la comunidad general tuviera un concepto claro sobre los alcances reales de los biobancos, tendría el mismo entusiasmo en donar material biológico para ser utilizado en investigaciones futuras.

Casi todos los encuestados expresaron su deseo de ser contactados en caso de que los investigadores encontraran en los análisis de la muestra donada un resultado asociado con un riesgo para la salud del donante o de sus familiares. Esta expectativa se ha confirmado en otras encuestas (14) y, por lo general, los investigadores saben de su obligación de comunicarse con los participantes en la investigación (15), aunque hay una amplia gama

de puntos de vista y prácticas con respecto a la entrega de los resultados de las investigaciones a los participantes (16), pues consideran que estos, en especial los de análisis genéticos, pueden no ser suficientemente informativos para el sujeto individual por ser de difícil interpretación, lo cual puede generar malentendidos y confusión entre los donantes. Sin embargo, los participantes en una investigación tienen el derecho a solicitar sus resultados y obtenerlos si es su deseo (17).

Los resultados de este estudio han revelado la complejidad de la actividad de los biobancos y el desconocimiento que hay entre diversos sectores sociales del país sobre el tema. Los biobancos no son fines en sí mismos, sino instrumentos de apoyo a la investigación biomédica de excelencia. Su existencia favorece el acceso y el intercambio de material biológico, y constituye una de las herramientas de más alto valor estratégico tanto para la investigación básica como para la clínica.

Con base en estos hallazgos, se sugiere que para el desarrollo de biobancos con fines de investigación, los formuladores de políticas, los entes reguladores y los investigadores, deben tener en cuenta las opiniones de todos los sectores sociales, especialmente del público general, por ser ellos en quienes se fundamenta la posibilidad del éxito de los biobancos.

Agradecimientos

A Eduardo Rodríguez Yunta, Marta Fracapani y Fernando Lolas Stepke, por sus valiosos aportes al desarrollo de la maestría en Bioética de la Universidad de Cuyo, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Colciencias, contrato 696-2014, la Unidad Estructural de Biobanco del Programa Cardiecol (código 617399847755)

Referencias

1. **Kauffmann F, Cambon-Thomsen A.** Tracing biological collections: Between books and clinical trials. JAMA. 2008;299:2316-8. https://doi.org/10.1001/jama.299.19.2316
2. **Hewitt RE.** Biobanking: The foundation of personalized me dicine. Curr Opin Oncol. 2011;23:112-9. https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834161b8
3. **Khoury MJ, Millikan R, Little J, Gwinn M.** The emergence of epidemiology in the genomics age. Int J Epidemiol. 2004;33:936-44. https://doi.org/10.1093/ije/dyh278
4. **Barr M.** I'm not really read up on genetics: Biobanks and the social context of informed consent. BioSocieties. 2006;1:251-62. https://doi.org/10.1017/S1745855206060029
5. **Jack AL, Womack C.** Why surgical patients do not donate tissue for commercial research: Review of records. BMJ. 2003;327:262. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7409.262
6. **Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM.** Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. Eur Respir J. 2007;30:373-82. https://doi.org/10.1183/09031936.00165006
7. **Hawkins AK, O'Doherty KC.** "Who owns your poop?" Insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. BMC Med Genomics. 2011;4:72. https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-72
8. **Serrano-Díaz N, Guío-Mahecha E, Páez-Leal MC.** Consentimiento informado para biobancos: un debate ético abierto. Revista Salud UIS. 2016;48:246-56. https://doi.org/10.18273/revsal.v48n2-2016010
9. **Johnsson L, Helgesson G, Rafnar T, Halldorsdottir I, Chia KS, Eriksson S, *et al*.** Hypothetical and factual willingness to participate in biobank research. Eur J Hum Genet. 2010;18:1261-4. https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.106
10. **D'Abramo F, Schildmann J, Vollmann J.** Research participant' perceptions and views on consent for biobank research: A review of empirical data and ethical analysis. BMC Med Ethics. 2015;16:60. https://doi.org/10.1186/s12910-015-0053-5
11. **Garrison NA, Sathe NA, Antommaria AH, Holm IA, Sanderson SC, Smith ME, *et al*.** A systematic literature review of individuals' perspectives on broad consent and data sharing in the United States. Genet Med. 2015;18:663-71. https://doi.org/10.1038/gim.2015.138
12. **Helgesson G.** In defense of broad consent. Camb Q Healthc Ethics. 2012;21:40-50. https://doi.org/10.1017/S0963180111000048X
13. **Hofmann B.** Broadening consent-and diluting ethics? J Med Ethics. 2009;35:125-9. http://doi.org/10.1136/jme.2008.024851
14. **Murphy J, Scott J, Kaufman D, Geller G, LeRoy L, Hudson K.** Public expectations for return of results from large-cohort genetic research. Am J Bioeth. 2008;8:36-43. https://doi.org//10.1080/15265160802513093
15. **Miller FA, Hayeems RZ, Li L, Bytautas JP.** What does 'respect for persons' require? Attitudes and reported practices of genetics researchers in informing research participants about research. J Med Ethics. 2012;38:48-52. https://doi.org//10.1136/jme.2010.041350
16. **Haga SB, Beskow LM.** Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research. Adv Genet. 2008;60:505-44. https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00418-X
17. **Porteri C, Giardina E, Eusebi L.** Clinical trial sponsors' refusal to communicate genetic research results to subjects. Patient Educ Couns. 2014;95:157-8. https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.12.001

Biomédica 2018;38:577-585
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3819

ARTÍCULO ORIGINAL

Calidad de vida y percepción de apoyo social en personas con HIV en Bogotá, Colombia

José Moreno-Montoya[1], Ana M. Barragán[2], Margin Martínez[3], Amanda Rodríguez[4], Ángela Carmela González[5]

[1] Grupo de Medicina Comunitaria, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia
[3] Grupo de Investigación en Ciencias de la Rehabilitación, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia
[4] Instituto de la Familia, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia
[5] Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. En estudios llevados a cabo en países desarrollados se ha establecido que las personas con HIV/sida refieren tener una menos calidad de vida y menor apoyo social.
Objetivo. Explorar la asociación entre la percepción del apoyo social afectivo o de personas de confianza y cada dimensión de la calidad de vida relacionada con la salud en personas con HIV/sida en Bogotá.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal en personas con HIV/sida seleccionadas por conveniencia, en el marco de un programa de atención en una red hospitalaria de Bogotá. Se utilizaron los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud SF36 y el cuestionario genérico de apoyo social funcional Duke-UNC-11. Se utilizaron modelos de regresión lineal en el análisis.
Resultados. Se evidenció una relación directa entre la dimensión del bienestar emocional de la calidad de vida, el apoyo social afectivo (ß=7,36; $IC_{95\%}$ 1,04-13,68) y el de personas de confianza (ß=11,63; $IC_{95\%}$ 5,30-17,96), así como entre las dimensiones de la función física, el desempeño emocional y el dolor corporal y la percepción del apoyo social de tipo afectivo, y entre el apoyo social de personas de confianza y las dimensiones de la vitalidad y la función social. Se encontró una relación inversa entre los promedios de los puntajes de las dimensiones de desempeño emocional, desempeño físico y salud general y la percepción del apoyo social de tipo afectivo con la primera dimensión y el de personas de confianza con las dos últimas.
Conclusiones. Los sujetos con una mejor percepción del apoyo social reportaron una mejor calidad de vida relacionada con la salud, lo cual puede servir de base para la planeación, el diseño y la implementación de planes de atención médica que incorporen variables clínicas, paraclínicas y del entorno del paciente.

Palabras clave: HIV; calidad de vida; apoyo social; modelos lineales; percepción; Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3819

Quality of life and perceived social support in people with HIV in Bogotá, Colombia

Introduction: People living with HIV/AIDS in developing countries tend to have a lower quality of life and less social support compared with those in developed countries.
Objective: To explore the association between affective social support or social support generating confidence and each dimension of the quality of life related to health among people with HIV/AIDS from Bogotá.
Materials and methods: We conducted a cross-sectional study of people living with HIV/AIDS using convenience sampling of a care program in a hospital network in Bogotá. The quality of life

Contribución de los autores:
José Moreno-Montoya: plan de análisis
Ana M. Barragán: protocolo del proyecto y plan de análisis
Margin Martínez: diseño y concepción del protocolo, recolección de la información
Amanda Rodríguez: diseño del estudio, recolección de la información e interpretación de los datos
Ángela Carmela González: recolección de la información y comunicación con pacientes
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

questionnaire SF36 and the generic social support questionnaire Duke-UNC-11 were used, along with linear regression models for the analyses.
Results: There was a direct relationship between the emotional well-being dimension of quality of life and the social support systems of affectivity (ß =7.36;95% CI: 1.04; 13.68) and those generating confidence (ß =11.63;95% CI: 5.30; 17.96). There was a correlation between the dimensions of physical function, emotional performance, pain, and perceived affective social support. Likewise, we detected relations between the perception of social support generating confidence and the dimensions of vitality and social function. Contrarily, we found an inverse relationship between the averages of the dimension of emotional performance and the perceived affective social support, as well as between the dimension of physical performance and general health with social support generating confidence.
Conclusions: Subjects with higher levels of social support had higher levels of quality of life related to health. This finding offers an opportunity for the design and implementation of healthcare plans that incorporate clinical, para-clinical and environmental variables of the patient.

Key words: HIV; quality of life; social support; linear models; perception; Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3819

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), afectan tanto la condición física de los pacientes como su desempeño social, su salud mental y su bienestar financiero (1).

Desde el inicio de la pandemia, a principios de la década de los 80, la enfermedad constituyó una de las mayores preocupaciones en salud pública a nivel mundial, con cerca de 80 millones de personas infectadas para finales de 2013 y 35 millones con la enfermedad (2). Es frecuente que esta población reporte ser víctima de estigma y discriminación, situaciones que afectan su calidad de vida (3,4), principalmente en cuanto a sus niveles de bienestar emocional (5), lo cual se asocia con la insatisfacción de las necesidades que se derivan de la interacción con los demás: filiación, afecto, pertenencia, identidad, seguridad y aprobación (4,6).

A menudo, estas personas se ven afectadas por sentimientos de aflicción y desesperanza y, en algunos casos, por la ideación y la planeación suicidas (7). Es habitual que recurran a estrategias de afrontamiento basadas en la evitación, lo que a su vez se asocia con trastornos mayores del humor (depresión y ansiedad) y con disminución de la vitalidad (8), estados que conducen al menoscabo del desempeño social del individuo y a la disminución de la magnitud y la frecuencia de las actividades en su entorno social (9).

Correspondencia:
Ana María Barragán, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Carrera 24 Nº 63C-69, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 297 0200, extensión 3408
ana.barragan@urosario.edu.co

Los resultados de algunos estudios en países en desarrollo han sido contradictorios en cuanto a los efectos en la dimensión física de la calidad de vida, especialmente en aquellos hombres que perciben poco apoyo social (5,10). Por otra parte, se ha sugerido que la percepción de un apoyo social limitado constituye una barrera para la prestación eficaz de los servicios de salud (4), así como para el cumplimiento de la terapia antirretroviral (11).

Debe reconocerse, entonces, que hay un rezago en el apoyo social como modulador de los efectos de acontecimientos vitales estresantes o degenerativos de la salud (12). Si bien esta situación ha sido ampliamente discutida (13,14), persisten serias dificultades metodológicas para medir el apoyo social (12,14,15); además, la exigüidad de publicaciones científicas sobre poblaciones provenientes de países en desarrollo limita las conclusiones sobre el tema (10). En el caso de Colombia, las estimaciones recientes señalan que en el 2014 había cerca de 145.000 personas con HIV/sida y en el 2012 se reportaron 6.500 muertes, aunque no se conoce la proporción de casos debidos a comportamientos sexuales de riesgo o al uso inadecuado de elementos hematológicos (16).

El objetivo del presente estudio fue responder a las siguientes preguntas: a) ¿existe asociación entre la percepción del apoyo social afectivo o el apoyo social de personas de confianza y cada una de las dimensiones de la calidad de vida relacionadas con la salud? y b) ¿cuál es la magnitud del cambio en la calidad de vida relacionado con el apoyo social percibido? Las dos preguntas se plantearon para la población adscrita a un programa de atención integral ambulatoria en Bogotá.

Materiales y métodos

Diseño

Se hizo un estudio de corte transversal en personas con HIV/sida atendidas en la Red Hospitalaria Méderi en Bogotá. La red está compuesta por un hospital de cuarto nivel de complejidad y uno de segundo nivel, que atienden a la que se conoce como la cohorte más antigua de pacientes con este diagnóstico en el marco del programa B24, el cual coordina la atención integral e interdisciplinaria para dichas personas y está conformado por 17 profesionales de las áreas de infectología, medicina general, asistencia social, nutrición, psicología, química farmacéutica, enfermería, medicina familiar, y por personal administrativo, que orientan a los pacientes mediante estrategias de prevención de enfermedades y complicaciones, y además, dirigen la asistencia ambulatoria (17).

Se consideraron como elegibles todas las personas mayores de 18 años que pertenecieran al programa y no tuvieran alteraciones en sus habilidades comunicativas ni discapacidad cognitiva (18). Se seleccionó una muestra no probabilística entre las personas con HIV/sida atendidas en consulta de medicina general, nutrición, enfermería, psicología o infectología en las instituciones de la red durante el periodo comprendido entre mayo de 2014 y septiembre de 2015. En cada consulta se explicó el objetivo del proyecto y las personas que aceptaron firmar el consentimiento informado contestaron las preguntas de un cuestionario hechas por encuestadores entrenados.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Rosario de Bogotá y por el Comité Técnico-Científico de la red Méderi. En el momento de este estudio, hacían parte del programa cerca de 960 personas con HIV/sida con edades entre los 7 y los 84 años, en su mayoría hombres (84 %), aunque para el estudio solo se consideraron los mayores de edad.

Variables e instrumentos

Las variables demográficas se evaluaron mediante una encuesta diseñada para este estudio que incluía la edad categorizada en grupos de 18 a 30 años y de 45 o más, así como el sexo, el nivel educativo (no profesional y profesional), la residencia en Bogotá(sí/no), el estrato socioeconómico (bajo, medio o alto), la orientación sexual (heterosexual, homosexual u otra), el estado civil (soltero, casado, unión libre, divorciado o viudo), la ocupación (desempleado, estudiante, trabajador informal, jubilado o independiente).

Para medir la calidad de vida relacionada con la salud, se utilizó el cuestionario SF36 en español, previamente validado en población colombiana con HIV/sida (3). Este cuestionario evalúa la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el sujeto en las últimas cuatro semanas a partir de 36 temas que se agrupan en ocho dominios: dolor corporal, desempeño emocional, desempeño físico, función física, función social, salud general, salud mental y vitalidad. El sistema de puntuación fue el mismo utilizado en estudios previos (3).

En cuanto al apoyo social percibido, se utilizó el cuestionario genérico de apoyo social funcional Duke-UNC-11 en español, aún no validado en población colombiana (19), el cual consta de 11 preguntas con cinco opciones de respuesta que van de 1 (mucho menos de lo que deseo o quiero) a 5 (tanto como deseo o quiero). El instrumento evalúa dos dominios: el apoyo social afectivo y el apoyo social de personas de confianza. Las puntuaciones mínima y máxima por dimensión oscilan entre 6 y 30 puntos para el primero, y entre 5 y 25 para el segundo; se considera que existe apoyo social afectivo si se obtiene un mínimo de 18 puntos y, apoyo de personas de confianza, si se obtiene un mínimo de 15 puntos (19,20).

Análisis estadístico

Para calcular la puntuación total de la calidad de vida, se usó el promedio de los valores obtenidos en el cuestionario SF36 y el puntaje por dimensión, como se ha reportado en otras publicaciones (21,22). En el caso del cuestionario DUKE, se sumó el valor de la respuestas dadas en cada escala, como se ha reportado en estudios anteriores (6,19).

El análisis exploratorio de las variables categóricas se hizo mediante el cálculo de medidas descriptivas de frecuencia y, el de las variables cuantitativas, mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, DE). Las comparaciones simples se hicieron con la prueba t de Student y los promedios de cada dimensión se ajustaron mediante modelos de regresión lineal (23). La elección del modelo final se basó en el aporte de cada variable según los lineamientos de la metodología de selección por pasos (24). Los modelos se validaron con respecto a sus supuestos estadísticos, incluidas la apreciación gráfica de los residuos y la prueba de homocedasticidad de Breush-Pagan (25).

Cuadro 1. Promedio del puntaje de las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud y de la percepción del apoyo social, según las características generales de la población, programa B24, Bogotá, Colombia

Característica	n	%	Puntuación dimensiones SF36																									
			Función física		p	Desempeño físico		p	Desempeño emocional		p	Vitalidad		p	Bienestar emocional		p	Función social		p	Dolor corporal		p	Salud general		p
			Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE		Promedio	DE	
Sexo																												
Hombre	243	85,0	85,5	20,0	0,520	29,6	34,7	0,263	27,6	40,5	0,190	32,6	22,5	0,326	28,1	22,2	0,575	53,4	15,4	0,300	69,4	27,3	0,060	36,1	23,9	0,075
Mujer	43	15,0	83,4	20,7		23,3	32,3		36,4	42,3		29,0	21,9		30,1	22,7		56,1	15,8		60,8	29,7		29,1	24,3	
Edad (años)																												
18-29	26	9,1	88,1	24,1		30,8	34,0		28,2	36,1		32,5	16,9		29,2	16,4		51,0	11,7		67,9	26,4		31,7	21,8	
30-45	96	33,7	87,9	16,6	0,140	25,6	34,5	0,599	27,4	40,5	0,927	31,9	23,3	0,993	28,2	22,1	0,969	54,2	14,6	0,608	69,9	27,2	0,723	37,2	24,8	0,463
45+	163	57,2	83,1	21,2		29,8	34,2		29,4	41,6		32,0	22,7		28,0	23,0		54,1	16,6		67,1	28,6		34,1	23,8	
Estado civil																												
Soltero	172	60,1	85,4	19,7		29,9	34,2		31,6	42,2		33,3	22,2		30,0	22,4		54,1	14,6		68,8	27,2		36,4	23,8	
Casado	35	12,2	90,0	12,8		21,7	34,1		21,0	36,2		29,6	26,4		24,8	21,7		48,9	20,2		72,4	28,2		29,9	20,0	
Unión libre	49	17,1	87,2	17,9	**0,009**	24,1	32,1	**0,017**	17,7	34,8	**0,044**	27,2	19,9	**0,030**	21,4	21,1	**0,036**	53,1	13,1	0,115	66,2	27,5	0,548	33,5	25,5	**0,007**
Divorciado	14	4,9	68,2	31,9		55,7	35,2		50,0	44,8		46,8	13,8		39,4	16,1		58,0	18,1		58,0	31,0		51,8	20,0	
Viudo	16	5,6	80,9	24,6		21,3	33,0		33,3	40,4		25,6	22,6		30,3	26,0		60,2	16,0		66,3	32,5		22,2	25,0	
Estrato socioeconómico																												
Bajo	118	41,3	83,7	19,8		29,0	32,7		33,1	43,3		31,3	22,7		29,5	23,1		52,8	15,9		67,1	28,1		36,1	24,2	
Medio	123	43,0	85,2	20,8	0,327	30,1	36,0	0,593	24,1	38,5	0,219	33,3	22,5	0,684	27,9	21,8	0,730	54,7	14,4	0,606	66,8	27,5	0,243	33,8	23,7	0,733
Alto	45	15,7	89,0	18,8		24,0	34,3		31,1	39,8		30,4	21,4		26,7	21,7		54,4	17,1		74,5	27,4		35,9	24,6	
Orientación sexual																												
Heterosexual	107	37,4	82,5	22,5		28,0	34,3		29,9	40,4		31,0	23,6		28,6	21,9		53,7	16,4		67,9	28,9		32,7	22,3	
Homosexual	157	54,9	87,2	18,4	0,350	28,8	34,1	0,177	27,6	40,7	0,937	32,3	21,5	0,786	27,6	22,5	0,702	54,5	14,9	0,599	67,8	27,7	0,350	36,4	24,4	0,848
Otra	22	7,7	84,1	18,2		30,9	37,4		33,3	44,8		35,2	23,1		32,7	23,3		49,4	15,2		71,4	23,7		37,0	29,1	
Lugar de residencia																												
Bogotá	258	90,2	85,3	19,7	0,727	29,5	34,8	0,241	29,2	41,2	0,712	32,7	22,1	0,137	29,0	22,2	0,179	53,8	15,9	0,951	67,5	27,4	0,290	35,4	23,8	0,525
Otro	28	9,8	83,9	24,0		21,4	29,8		26,2	37,8		26,1	24,4		23,0	22,6		54,0	11,3		73,4	31,3		32,3	25,8	
Nivel educativo																												
No profesional	196	68,8	84,0	20,6	0,063	31,2	34,4	0,045	31,0	42,0	0,157	65,9	22,9	**0,013**	69,7	22,6	**0,022**	75,5	27,6	**0,032**	64,9	28,9	0,269	36,5	23,8	0,111
Profesional	89	31,2	88,7	17,1		22,5	33,3		23,6	37,3		73,0	19,8		76,2	20,7		82,8	23,9		75,7	23,5		31,6	24,0	
Ocupación																												
Desempleado/estudiante/informal	37	13,2	82,0	23,0		31,4	34,8		44,1	40,9		66,4	22,0		67,8	22,2		72,9	27,6		62,6	26,9		39,7	21,9	
Jubilado	92	32,7	82,2	20,7	0,064	32,8	35,2	0,194	30,1	42,5	**0,022**	65,8	22,0	0,361	72,1	23,0	0,361	76,4	26,0	0,281	66,7	27,4	0,269	37,1	23,3	0,202
Empleado /independiente	152	54,1	87,8	18,9		25,0	33,6		23,9	38,6		69,8	22,9		72,7	21,8		80,1	27,3		70,3	28,1		32,9	25,0	
Apoyo social afectivo																												
No	130	45,5	80,7	21,4	**0,001**	33,4	34,0	**0,034**	40,0	43,4	**0,000**	61,9	22,4	**0,000**	63,5	21,6	**0,000**	69,8	28,0	**0,000**	61,6	27,8	**0,000**	40,4	23,3	**0,001**
Sí	156	54,6	88,9	18,2		24,7	34,2		19,7	36,1		73,0	21,2		78,4	20,6		84,1	24,2		73,5	26,7		30,6	23,8	
Apoyo social de confianza																												
No	128	44,8	81,4	20,1	**0,004**	35,2	34,8	**0,004**	38,3	43,7	**0,000**	59,6	22,6	**0,000**	62,6	21,7	**0,000**	69,2	28,4	**0,000**	62,3	27,2	**0,001**	41,5	24,1	**0,000**
Sí	158	55,2	88,2	19,7		23,4	33,2		21,3	36,7		74,7	19,8		79,0	20,0		84,4	23,6		72,8	27,4		29,8	22,7	

DE: desviación estándar. Las cifras en negrilla indican asociación estadísticamente significativa.

Cuadro 2. Cambio ajustado por el promedio en el puntaje de las dimensiones del cuestionario sobre calidad de vida relacionada con la salud SF36 en personas que viven con HIV/sida inscritas en el programa B24, Bogotá, Colombia, 2015

Dimensiones	Coeficiente	p	($IC_{95\%}$)	
Función física				
Orientación sexual				
Homosexual *Vs.* heterosexual	5,88	0,04	0,31	11,46
Otro *Vs.* heterosexual	6,25	0,19	-3,03	15,54
Estado civil				
Casado *Vs.* soltero	8,00	0,05	0,03	15,97
Unión libre *Vs.* soltero	1,10	0,73	-5,25	7,45
Divorciado *Vs.* soltero	-14,73	0,01	-25,83	-3,64
Viudo *Vs.* soltero	-1,27	0,81	-11,64	9,10
Apoyo social afectivo (Sí *Vs.* No)	8,11	0,00	70,96	82,41
Desempeño físico				
Estado civil				
Casado *Vs.* soltero	-9,08	0,15	-21,32	3,16
Unión libre *Vs.* soltero	-4,67	0,39	-15,34	6,01
Divorciado *Vs.* soltero	23,81	0,01	5,57	42,06
Viudo *Vs.* soltero	-9,17	0,29	-26,30	7,95
Escolaridad (profesional *Vs.* no profesional)	-8,62	0,05	-17,07	-0,17
Apoyo social de personas de confianza (Sí *Vs.* No)	-10,37	0,01	-18,24	-2,50
Desepeño emocional				
Apoyo social afectivo (Sí *Vs.* No)	-20,34	0,00	-29,60	-11,09
Vitalidad				
Estado civil				
Casado *Vs.* soltero	3,21	0,41	-4,43	10,84
Unión libre *Vs.* soltero	4,03	0,24	-2,66	10,73
Divorciado *Vs.* soltero	-11,91	0,04	-23,36	-0,46
Viudo *Vs.* soltero	9,12	0,10	-1,65	19,88
Apoyo social de personas de confianza (Sí *Vs.* No)	14,68	0,00	9,75	19,62
Bienestar emocional				
Escolaridad (profesional *Vs.* no profesional)	5,81	0,03	0,66	10,95
Apoyo social afectivo (Sí *Vs.* No)	7,36	0,02	1,04	13,68
Apoyo social de personas de confianza (Sí *Vs.* No)	11,63	0,00	5,30	17,96
Función social				
Estado civil				
Casado *Vs.* soltero	6,20	0,19	-3,17	15,57
Unión libre *Vs.* soltero	10,34	0,01	2,11	18,56
Divorciado *Vs.* soltero	-5,87	0,41	-19,93	8,19
Viudo *Vs.* soltero	-2,29	0,73	-15,51	10,93
Escolaridad (profesional *Vs.* no profesional)	7,69	0,02	1,26	14,12
Apoyo social de personas de confianza (Sí *Vs.* No)	14,04	0,00	7,98	20,10
Dolor corporal				
Escolaridad (profesional *Vs.* no profesional)	10,18	0,00	3,43	16,93
Apoyo social afectivo (Sí *Vs.* No)	11,12	0,00	4,84	17,40
Salud general				
Estado civil				
Casado *Vs.* soltero	-6,14	0,15	-14,51	2,22
Unión libre *Vs.* soltero	-1,35	0,72	-8,70	5,99
Divorciado *Vs.* soltero	14,13	0,03	1,58	26,68
Viudo *Vs.* soltero	-15,36	0,01	-27,17	-3,56
Apoyo social de personas de confianza (Sí *Vs.* No)	-11,56	0,00	-16,97	-6,15

Resultados

De los 286 pacientes, 43 (15,03 %) eran mujeres. La mayor parte (90,21 %) de los sujetos incluidos en la muestra provenía de Bogotá; en cuanto a la edad, 9,12 % de los sujetos tenía entre 18 y 29 años, en tanto que 33,68 % estaba entre los 30 y los 45 años de edad.

El 54 % ($IC_{95\%}$ 48,7-60,3) de los encuestados percibió apoyo social afectivo, mientras que el apoyo social de personas de confianza fue percibido por el 55 % ($IC_{95\%}$ 49,4-60,9) de los casos.

Los promedios de los puntajes y la distribución por sexo, edad, estado civil, estrato socioeconómico, orientación sexual, residencia en Bogotá (sí/no), nivel educativo y ocupación, así como su distribución por presencia o ausencia de apoyo afectivo o de apoyo de personas de confianza en cada una de las dimensiones de la calidad de vida, se presentan en el cuadro 1.

En el análisis ajustado, se encontró una relación directa entre el apoyo social afectivo y aquel de personas de confianza, y mejores promedios en los puntajes de la dimensión del bienestar emocional. Asimismo, se encontró una relación directa entre el promedio de los puntajes en las dimensiones de la función física y el dolor corporal relacionadas con la percepción del apoyo social afectivo, así como entre la percepción del apoyo social de personas de confianza y las dimensiones de la vitalidad y la función social. Por el contrario, se encontró una relación inversa entre los promedios de los puntajes de las dimensiones de desempeño emocional, desempeño físico y salud general, y la percepción del apoyo social afectivo en la primera dimensión y de aquel de personas de confianza en las dos últimas.

Cada dimensión de la calidad de vida requirió ser ajustada según diferentes variables. La orientación sexual homosexual se asoció con un mejor puntaje en la dimensión de la función física, así como la escolaridad con una mejor puntuación en las dimensiones de bienestar emocional, función social y dolor corporal, y una menor en la dimensión del desempeño físico (cuadro 2). Todos los modelos se comportaron satisfactoriamente en relación con las suposiciones estadísticas para su validación.

Discusión

En el presente estudio, se analizó una muestra de personas de ambos sexos con HIV/sida inscritas en el programa de atención integral B24 de la Red Hospitalaria Méderi en Bogotá. Se valoraron los aspectos sociodemográficos y de la calidad de vida relacionados con la salud mediante el cuestionario SF-36 (26) y la percepción del apoyo social, mediante el DUKE-UNK-11 (19).

En la literatura médica se registra ampliamente información comprobada sobre el impacto que tiene la percepción del apoyo social en la calidad de vida de estos pacientes (10,27). En dicho contexto, en el presente estudio se analizaron las posibles relaciones entre estos dos aspectos; una vez ajustados los efectos según las características sociodemográficas, se verificó la existencia de una relación significativa entre los puntajes observados en las escalas del cuestionario DUKE_UNC-11 y todos los dominios de la calidad de vida, lo cual concuerda con los hallazgos de otros estudios en la población colombiana, aunque en ellos se documentó dicha relación a partir de análisis bivariados (28,29).

Los resultados evidenciaron la existencia de una relación directa entre el promedio de los puntajes en la dimensión del bienestar emocional y los dos dominios del apoyo social funcional, en tanto que las dimensiones de función física, desempeño emocional y dolor corporal, se relacionaron con la percepción del apoyo social afectivo y, las dimensiones de vitalidad y función social, con la percepción del apoyo social de personas de confianza.

Este hallazgo concuerda con estudios previos en otros países, en los cuales se han evidenciado asociaciones positivas significativas entre la percepción del apoyo social y puntuaciones más altas de la calidad de vida en aquellas personas con HIV/sida, quienes no presentan síntomas depresivos o de ansiedad ni perciben estar sometidas al estigma, y son funcionales en la resolución de problemas (30), por lo cual se adaptan mejor a vivir con una enfermedad crónica (29).

En el presente estudio también se encontró una relación inversa entre los promedios de los puntajes de las dimensiones del desempeño emocional y la percepción del apoyo social afectivo, asi como entre las dimensiones de desempeño físico y salud general y la dimensión del apoyo social de personas de confianza, en las dos últimas.

Esta situación, en principio contradictoria, se ha reportado en otros estudios, en los cuales las personas que habían recibido un apoyo social de personas de confianza (relacionado con apoyo financiero y asistencia material), se percibieron a sí

mismas como más enfermas y con menor calidad de vida relacionada con la salud (31,32). Otras hipótesis sugieren la mediación de circunstancias como la depresión, la pérdida del trabajo, la mala reacción a los medicamentos, el estigma o los estilos fallidos de afrontamiento, todos estos elementos comunes en las personas con HIV/sida (32).

La percepción del apoyo social es una variable mediadora fundamental en el proceso de estrés y se la considera como un elemento de resiliencia (9). Su evaluación proporciona información relevante en el curso de la enfermedad (14) y abre posibilidades de intervención orientadas a su control (9). Con base en los resultados del presente estudio, es posible sugerir que tanto el apoyo social de personas de confianza como el afectivo se comportan de manera independiente en su relación con las dimensiones de la calidad de vida, excepto en la dimensión del bienestar emocional, lo cual ha sido reportado también por otros autores (31-33).

Una vez incorporado el efecto del apoyo social funcional, el impacto de la variable del estado civil, en particular el estar divorciado, se asoció positivamente con el puntaje en el desempeño físico y la salud general, pero negativamente con los puntajes en la función física y la vitalidad. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que las personas con capacidades físicas disminuidas o con limitaciones en su actividad sexual, pueden requerir con mayor frecuencia apoyo para sus actividades privadas o de cuidado personal, las cuales no necesariamente son satisfechas por sus redes de amigos o conocidos, o en los ámbitos laborales o sociales (34). También, se ha reportado que la ausencia de asociación entre la pertenencia o no a una red de apoyo (asociaciones de pacientes con diagnóstico similar, por ejemplo) y las dimensiones de la calidad de vida, no necesariamente quiere decir que se suplan las necesidades sociales básicas de la persona (6). En concordancia con este hallazgo, Friedland, *et al.*, han señalado que una mayor cantidad de personas con HIV en la red social reduce las potenciales fuentes de soporte (31).

Los resultados de este trabajo deben sopesarse con respecto a consideraciones metodológicas relevantes. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue limitado, lo que afecta la capacidad de los métodos para captar con adecuada precisión las magnitudes de los efectos considerados, especialmente en grupos particularmente pequeños. En segundo lugar, el efecto mediador de algunas variables no se tomó en cuenta, por ejemplo, el tiempo que las personas habían mantenido un mismo estado civil en el momento de la encuesta. Tampoco se recolectó información sobre el desempeño clínico de los pacientes o sobre la duración del tratamiento con antirretrovirales, lo cual puede introducir confusión sobre las relaciones analizadas (35).

Por otro lado, la población incluida en este análisis hace parte de un programa en el que se ofrecen facilidades para la interacción social, el seguimiento del estado de salud y el cumplimiento de los tratamientos, sin que ello necesariamente invalide las conclusiones para personas con HIV/sida ajenas al programa. Además, el apoyo social se midió con un cuestionario no validado en la población colombiana, aunque en otras poblaciones latinoamericanas ha demostrado una adecuada concordancia interna (19), por lo que los hallazgos podrían servir para proponer hipótesis en otros estudios.

Pese a estas limitaciones, en el estudio se verificó la importancia del apoyo social funcional en el análisis de los niveles de la calidad de vida de las personas con HIV/sida y su comportamiento diferencial según los aspectos que se evalúen a partir de modelos multivariados. Además, se evidenció que, en ningún caso, el sexo de los sujetos o su edad parecen ser mediadores de importancia en esta relación.

En futuros estudios habrá que ahondar en la condición clínica de los sujetos, así como en la detección de situaciones que pueden afectar la adecuada percepción del apoyo social. Para esta población, sujeta al estigma derivado del contagio, el diagnóstico y los efectos en su comportamiento sexual (36), es necesario perfeccionar aspectos metodológicos que permitan comprender los conceptos de apoyo social y calidad de vida, así como su relación, especialmente cuando estas personas deben enfrentar, además, la precariedad económica, asistencial o laboral, lo que incide en el cumplimiento del tratamiento médico en los países en desarrollo (37).

En conclusión, los resultados proporcionan evidencia sobre las relaciones entre la calidad de vida relacionada con la salud y el apoyo social

funcional percibido, así como entre la dimensión del bienestar emocional y los dos dominios del apoyo social funcional, en tanto que las dimensiones de la función física, el desempeño emocional y el dolor corporal se relacionaron con la percepción del apoyo social afectivo y las dimensiones de vitalidad y función social, con la percepción del apoyo social de personas de confianza.

Tomados en su conjunto, los hallazgos sugieren la necesidad de centrarse en las estrategias que fortalezcan las redes de apoyo social de estas personas y de incorporarlas en los planes de tratamiento de las instituciones de salud que brindan programas de atención integral. Las medidas reportadas por los cuestionarios SF36 y DUKE pueden ser útiles en la evaluación de los tratamientos médicos si se incorporan en el estudio variables como el análisis del impacto de la terapia antirretroviral en el estado de salud de estas personas.

Agradecimientos

A Laura Santana, pasante de la maestría en Salud Pública de la Universidad de Bordeaux (Francia), por su apoyo en la recolección de la información en la etapa inicial del proyecto. Al equipo del Programa B24 de Méderi, por facilitar la comunicación con las personas con HIV/sida, y a los encuestados, por su participación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de intereses de tipo económico, comercial, familiar o laboral en el desarrollo del presente estudio.

Financiación

Este estudio no recibió financiación.

Referencias

1. **Cardona-Arias J, Higuita-Gutiérrez L.** Impact of HIV/AIDS on quality of life: Meta-analysis 2002-2012. Rev Esp Salud Pública. 2014;88:87-101. https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000100006
2. **UNAIDS.** The Gap Report. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2016. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/name,97466,en.asp
3. **Cardona-Arias J, Peláez-Vanegas L, López-Saldarriaga J, Duque-Molina M, Leal-Álvarez O.** Calidad de vida relacionada con la salud en adultos con VIH/sida, Medellín, Colombia, 2009. Biomédica. 2011;31:532-44. https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i4.422
4. **Su X, Lau JTF, Mak WW, Chen L, Choi KC, Song J, *et al.*** Perceived discrimination, social support, and perceived stress among people living with HIV / AIDS in China. AIDS Care. 2013;25:239-48. https://doi.org/10.1080/09540121.2012.701713
5. **Charkhian A, Fekrazad H, Sajadi H, Rahgozar M.** Relationship between health-related quality of life and social support in HIV-infected people in Tehran, Iran. Iran J Public Health. 2014;43:100-6.
6. **Bellón-Saameño J, Delgado-Sánchez A, Luna-del Castillo J de D, Lardelli-Claret P.** Validez y fiabilidad del cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11. Aten Primaria. 1996;18:153-63.
7. **Canaval E, Valencia G, Forero C, Guardela L, Magaña L, Vargas Y.** Factores protectores y de riesgo para VIH/sida en mujeres de Cali, Colombia. Cienc Enferm. 2005;11:23-33. https://doi.org/10.4067/S0717-95532005000200005
8. **Wolf TM, Balson PM, Morse EV, Simon PM, Gaumer RH, Dralle PW, *et al.*** Relationship of coping style to affective state and perceived social support in asymptomatic and symptomatic HIV-infected persons: Implications for clinical management. J Clin Psychiatry. 1991;52:171-3.
9. **Remor E.** Apoyo social y calidad de vida en la infección por el VIH. Aten Primaria. 2002;30:143-8. https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)78993-2
10. **Bastardo Y, Kimberlin C.** Relationship between quality of life, social support and disease-related factors in HIV-infected persons in Venezuela. AIDS Care. 2000;12:673-84. https://doi.org/10.1080/095401200750003842
11. **Edwards L.** Perceived social support and HIV/AIDS medication adherence among African American women. Qual Heal Res. 2006;16:679-91. https://doi.org/10.1177/1049732305281597
12. **Thoits PA.** Conceptual, methodological, and theoretical problems in studying social support as a buffer against life stress. J Heal Soc Behav. 1982;23:145-59.
13. **Leserman J, Petitto J, Golden R, Gaynes B.** Impact of stressful life events, depression, social support, coping, and cortisol on progression to AIDS. Am J Psychiatry. 2000;157:1221-8. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1221
14. **Chida Y, Vedhara K.** Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. Brain Behav Immun. 2009;23:434-45. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.01.013
15. **Feeney BC, Collins NL.** A new look at social support: A theoretical perspective on thriving through relationships. Pers Soc Psychol Rev. 2015;19:113-47. https://doi.org/10.1177/1088868314544222
16. **IndexMundi.** VIH/SIDA - habitantes infectados con VIH/SIDA por país - Mapa pomparativo de países - Mundo. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2016. Disponible en: http://www.indexmundi.com/map/?v=35&l=es
17. **Méderi.** Programa de atención integral de VIH - B24. Fecha de consulta: 16 de junio de 2016. Disponible en: http://www.mederi.com.co/index.php?option=com_content&view=article&id=113&Itemid=115&showall=1
18. **González A, Cañón V.** VIH SIDA Nuevos paradigmas. Atención integral a personas que viven con el virus del VIH, Méderi. 2012. Fecha de consulta: 16 de junio de 2016. Disponible en: http://es.slideshare.net/nicorey2001/programa-vih

19. **Piña LJ, Rivera IB.** Validación del cuestionario de apoyo social funcional en personas seropositivas al VIH del noroeste de México. Cienc Enferm. 2007;XII:53-63. https://doi.org/10.4067/S0717-95532007000200007

20. **Broadhead WE, Gehlbach SH, de Gruy FV, Kaplan BH.** The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. Med Care. 1988;26:709-23.

21. **Ware J, Sherbourne C.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

22. **Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B.** SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, Massachusetts: New England Medical Center Hospitals; 1993.

23. **Dadakis S, Yesalis CE, Bartels RH.** Selection of regression models for health care data. Med Care. 2016;16:574-83.

24. **Chatfield C.** Model uncertainty, data mining and statistical inference. J R Stat Soc. 1995;158:419-66.

25. **Breush T, Pagan A.** A simple test for heteroscedasticity and random coefficient variation. Econometrica. 1979;47:1287-94.

26. **Cardona J.** Calidad de vida relacionada con la salud en personas con VIH/SIDA: comparación del MOSSF-36, WHOQOL-BREF y WHOQOL-HIV-BREF, Medellín, Colombia, 2009. Colomb Med. 2011;42:438-47.

27. **Chambers L, Rueda S, Baker D, Wilson M, Deutsch R, Raeifar E, *et al.*** Stigma, HIV and health: A qualitative synthesis. BMC Public Health. 2015;3:848. https://doi.org/10.1186/s12889-015-2197-0

28. **Romero E, Armador C, Alvis L.** Apoyo social y calidad de vida en pacientes con VIH/sida, residentes en Montería, Colombia. Revista Ciencias Médicas. 2010;1:173-9.

29. **Vinaccia-Alpi S, Fernández H, Quiceno JM, López-Posada M, Otalvaro C.** Calidad de vida relacionada con la salud y apoyo social funcional en pacientes diagnosticados con VIH/Sida. Ter Psicol. 2008;26:125-32. https://doi.org/10.4067/S0718-48082008000100011

30. **Prachakul W, Grant JS, Keltner NL.** Relationships among functional social support, HIV-related stigma, social problem solving, and depressive symptoms in people living with HIV: A pilot study. J Assoc Nurses AIDS Care. 2007;18:67-76. https://doi.org/10.1016/j.jana.2007.08.002

31. **Friedland J, Renwick R, Mccoll M.** Coping and social support as determinants of quality of life in HIV/AIDS. AIDS Care. 1996;8:15-31. https://doi.org/10.1080/09540129650125966

32. **Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM.** What determines health-related quality of life among people living with HIV: An updated review of the literature. Arch Public Health. 2014;72:40. https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-40

33. **Burgoyne R, Renwick R.** Social support and quality of life over time among adults living with HIV in the HAART era. Soc Sci Med. 2004;58:1353-66. https://doi.org/10.1016/S0277-9536(03)00314-9

34. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Social support and health-related quality of life among older adults Missouri, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 54:433-7.

35. **Bajunirwe F, Tisch DJ, King CH, Arts EJ, Debanne SM, Sethi AK.** Quality of life and social support among patients receiving antiretroviral therapy in Western Uganda. AIDS Care. 2009;21:271-9. https://doi.org/110.1080/09540120802241863

36. **Zallio V, Marconi L, Parenti P, Agostini M, Lupo S.** Impacto del tratamiento antirretroviral en la función sexual de mujeres con VIH. Rev Méd Rosario. 2015;81:19-23.

37. **De la Hoz J, Bolaño L, Cárdenas O, González R, Sabbag J, Palacio L, *et al.*** Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region. Colomb Med. 2014;45:162-8.

Biomédica 2018;38:586-593
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4062

ARTÍCULO ORIGINAL

Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis

Nelson Jose Alvis-Zakzuk[1,2], Carlos Castañeda-Orjuela[1], Diana Díaz-Jiménez[1], Liliana Castillo-Rodríguez[1], Karol Patricia Cotes[1], Pablo Chaparro[1], Ángel José Paternina-Caicedo[3], Nelson Rafael Alvis-Guzmán[4], Fernando Pío De la Hoz[5]

[1] Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Departamento de Gestión Organizacional, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia
[3] Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
[4] Grupo de Investigación en Gestión Hospitalaria y Políticas de Salud, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia
[5] Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introduction: Acute respiratory infections (ARI) are a leading public health issue worldwide.
Objective: To explore the inequalities in ARI mortality rates in under-5, according to socioeconomic characteristics.
Materials and methods: We conducted an ecological analysis to study inequalities at municipal level due to ARI mortality in children under 5 years. The data were obtained from official death records of the *Departamento Administrativo Nacional de Estadística*. The analysis of inequalities in the under-5 mortality rate (U5MR) included: 1) Classification of the population in different socio-economic strata, and 2) measurement of the degree of inequality. We used the ARI-U5MR as an outcome measurement. The mortality rates were estimated at national and municipal levels for the years 2000, 2005, 2010, and 2013. Rate ratios, rates differences, and concentration curves were calculated to observe the inequalities.
Results: A total of 18,012 children under 5 years died by ARI in Colombia from 2000 to 2013. ARI-U5MR was greater in boys than in girls. During this period, an increase in the infant mortality relative gap in both boys and girls was observed. In 2013, the U5MR evidenced that for boys from municipalities with the highest poverty had a 1.6-fold risk to die than those in municipalities with the lowest poverty (low tercile). In girls, the ARI-U5MR for 2005 and 2013 in the poorest tercile was 1.5 and 2 times greater than in the first tercile, respectively.
Conclusion: Colombian inequalities in the ARI mortality rate among the poorest municipalities compared to the richest ones continue to be a major challenge in public health.

Keywords: Infant mortality; respiratory tract infections; healthcare disparities; socioeconomic factors; poverty; child; Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4062

Desigualdades en la mortalidad debidas a la infección respiratoria aguda en niños: análisis de la situación en Colombia

Introducción. Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son un importante problema de salud pública a nivel mundial.
Objetivo. Explorar las desigualdades de la tasa de mortalidad debida a IRA en niños menores de 5 años según las variables socioeconómicas.
Materiales y métodos. Se hizo un análisis ecológico para estudiar las desigualdades a nivel municipal de las tasas de mortalidad por IRA en menores de 5 años. Los datos se obtuvieron a partir

Author's contributions:
Nelson José Alvis-Zakzuk, Carlos Andrés Castañeda-Orjuela, Karol Cotes, Pablo Chaparro, Nelson Rafael Alvis-Guzmán and Fernando Pío De la Hoz: Study concept and design
Diana Díaz, Liliana Castillo, Nelson José Alvis-Zakzuk and Ángel José Paternina-Caicedo: Collection and organization of the mortality data
Nelson José Alvis-Zakzuk and Carlos Castañeda-Orjuela: Data interpretation
The manuscript was written and discussed by all the authors.

de los registros de muertes del Departamento Administrativo Nacional de Estadística. El análisis de desigualdades incluyó la clasificación de la población por estatus socioeconómico y la medición del grado de desigualdad. Como resultado en salud se utilizó la tasa de mortalidad por IRA en menores de 5 años. Se estimaron tasas a nivel nacional y municipal para 2000, 2005, 2010 y 2013. Se calcularon razones y diferencias de tasas y curvas de concentración para observar las desigualdades.
Resultados. Entre 2000 y 2013 murieron por IRA en Colombia 18.012 menores de 5 años. La tasa de mortalidad por ARI fue mayor en niños que en niñas. En el periodo, se observó un incremento en la brecha de mortalidad infantil en ambos sexos. En el 2013, la tasa de niños que murieron en municipios con mayor pobreza fue 1,6 veces mayor que la de niños en aquellos con menos pobreza. En niñas, en el 2005 y el 2013, la tasa en el tercil más pobre fue 1,5 y 2 veces mayor que la del primer tercil, respectivamente.
Conclusión. Las desigualdades en la tasa de mortalidad por IRA de los municipios más pobres en comparación con la de los más ricos, continúan siendo un reto importante en salud pública.

Palabras clave: mortalidad infantil; infecciones del sistema respiratorio; disparidades en atención de salud; factores socioeconómicos; pobreza; niño; Colombia.
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4062

The decline of the under-5 mortality rate (U5MR) worldwide has been one of the public health successes of the last five decades (1,2). Despite this, some countries have experienced stepped increases in the U5MR, making it an important source of inequity in countries worldwide (1,2). Acute respiratory infections (ARI) are a major cause of morbidity and mortality in children, especially in low-income countries (2-4). Around 1.9 million children die annually as a result of ARI, 70% of them in Africa and Southeast Asia (5). ARI is among the top three causes of mortality in children under-5 years (6-8).

In Colombia, as in most Latin American countries, the infant mortality rate (MR) has declined in recent years (9): while in 2005 the infant MR was 20.4 per 1,000 live births, in 2013 it was 17.5. Although the recent gains in overall health are encouraging, some Colombian regions have not benefitted, and inequality remains a major concern. For example, in Amazonas, a rural department, the rate of death in infants has increased 4-fold compared to the department with the lowest mortality (Quindío) (10).

The *Instituto Nacional de Salud* reported in all age groups 5.5 million ARI outpatient and emergency consultations in 2015, 200,000 hospitalizations for severe ARI, and 13,000 critical care admissions (11). The U5MR for ARI in Colombia was 12.1 per 100,000 children in 2015 (7).

Corresponding author:
Nelson J. Alvis-Zakzuk, Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 Nº 51-20, zona 6 CAN, Bogotá, D.C., Colombia
Telephone: (571) 220 7700,extension 1389
alviszakzuk@gmail.com

Over the last decades, the socioeconomic conditions of Colombia have improved and, therefore, the evaluation of the effects on inequality in mortality and its main causes is useful (12). The World Bank reported poverty, measured as populations living with less than $1.9 a day (purchasing power parity dollars), as 16.4% in 2000 and 5.7% in 2013. Also, the Gini index has gone from 58.7 to 52.9, during the same time frame (12).

Several studies have estimated the impact of socioeconomic inequalities as determinants of population health, including some theoretical approaches that have sought to explain the potential effect of inequalities on various health outcomes (13-15). Infant mortality rate, as a main health outcome, has been traditionally used as an indicator to measure human development (16,17).

Most of the research on health inequalities in Colombia has not analyzed the relationship between inequalities in child mortality due to ARI and socioeconomic status. Thus, the aim of the present study was to explore the inequalities in the U5MR due to ARI by sex for the years 2000, 2005, 2010, and 2013 according to some of the socioeconomic characteristics of the Colombian population.

Materials and methods

Study design and population

We designed and carried out an ecological analysis to describe the inequalities at the national and municipal level in ARI-related U5MR in Colombia. Colombia has 32 departments, one capital district, 1,101 municipalities, and 21 non-municipalized areas (18). The country has high social and

economic inequalities (19). Between 2002 and 2012 the incidence of poverty at the national level decreased from 49.7 to 32.7%, and the Gini coefficient fell from 0.572 to 0.539 (20).

Variables

We obtained data from official death records of the *Departamento Administrativo Nacional de Estadística* (DANE), which collects, cleans and disposes vital statistics in Colombia (21). We gathered death data in the under-5-year-old population with the International Classification of Diseases (ICD-10) codes J09-J11, J12, J13, J14, J15-J22, J85, and P23, stratified by sex. We excluded from the analysis deaths with no information about sex, age or geographical location. We did not adjust for underreporting of mortality. The population data was extracted from projections based on the 2005 Colombian census (22).

We included the Unmet Basic Needs Index (UNI) and the Multidimensional Poverty Index (MPI), both reported by municipalities in the DANE's records for 2011. The NBI is a proxy of poverty in the population including inadequate housing, overcrowded housing, substandard housing, economically highly dependent housing, and homes with school-aged children who do not attend school, and it is reported as the percentage of households in poverty (23). The MPI measures different aspects of households living conditions and it is a complementary measure to obtain an overview of poverty in the country (educational conditions of the home, conditions of children and youth, health, work and access to public services and housing conditions) (24). The MPI is also reported as the percentage of households living in poverty.

Data analysis

Data gathering and analysis were done in Microsoft Excel™, Stata 12™ (Stata Corporation, College Station, TX, USA) and the R programming software. All analyses were stratified in boys and girls.

The analysis of inequalities in the U5MR included: 1) Classification of the population in different poverty indexes (NBI), and 2) measurement of the degree of inequality (25,26). We used the ARI-U5MR as an outcome measurement. The mortality rates were estimated at the national and municipal levels for the years 2000, 2005, 2010 and 2013 in order to show the change in inequality over time.

To measure the degree of inequality, we used simple and complex epidemiological measures based on methods developed by Mackenbach, *et al*. (27) and Schneider, *et al*. (28) mainly rate ratios (RR), rate differences (RD), and concentration curves (29). The ARI-related mortality RRs and RDs at municipal level were estimated according to NBI terciles. The RR compares the U5MR with high and low socioeconomic status (28,30), as well as the absolute variation of health results in U5MR in territories with high and low socioeconomic status (28,30).

Finally, we built concentration curves to visualize inequalities by ordering the outcome according to the socioeconomic status from the most to the least vulnerable. If the health outcome is equally distributed across the population, the concentration curve will coincide with a 45-degree diagonal (30). For the present study, ARI deaths were ordered according to the MPI from the poorest to the richest municipalities.

Results

In Colombia, 2,720,653 all-cause deaths occurred in all age groups between 2000 and 2013, 185,153 of them in children under-5 years and 9.7 % (18,012) of these were caused by ARI; 26 (0.5%) deaths were excluded for the years 2000, 2005, 2010, and 2013 because of the lack of information. Table 1 shows a breakdown of the characteristics of the population and the deaths in Colombia over the period.

Figure 1 shows that the ARI-related U5MR was greater in boys than in girls. In 2000, ARI-related U5MR was 49.9 per 100,000 inhabitants (95% CI: 40.1-59.7) for boys and 45.2 (95% CI: 31.4-59.1) for girls. In 2013, a remarkable decrease was observed on U5MR by sex. The RD in ARI-related U5MR between boys and girls was 4.7 deaths per 100,000 inhabitants in 2000, decreasing to 2.6 deaths per 100,000 inhabitants in 2013 (table 1).

From 2000 to 2013, we observed an increase in the ARI-related U5MR mortality relative gap in boys and girls. Inequality gaps (i.e., ratios of mortality rates) and municipal ARI-related U5MR are shown in figure 2.

In 2013, the risk of deathin boys under 5 years in municipalities with the highest poverty (high tercile) had an increase of 1.6, compared to those in municipalities with the lowest poverty (low tercile). In girls, for 2005 and 2013 the ARI-related U5MR in the poorest tercile (high tercile) was 1.5 and 2

Table 1. Characteristics of the population and deaths in Colombia in 2000, 2005, 2010 and 2013

Characteristic	Year			
	2000	2005	2010	2013
Population, all ages	40,295,563	42,888,592	45,509,584	47,121,089
Population, children under 5	4,531,903	4,343,774	4,279,721	4,299,725
Deaths, all ages	187,432	189,022	200,522	203,070
Deaths, children under 5				
All causes	18,470	13,972	10,268	9,300
ARI	2,158	1,356	803	783
Mortality rate, children under 5 (per 100,000 inhabitants)				
All causes	407.56	321.66	239.92	216.29
ARI				
All sexes	47.6	31.2	20.6	18.3
Males	49.9	33.5	23.3	19.6
Females	45.2	28.8	17.9	17.0
Difference male:female	4.7	4.7	5.4	2.6
Ratio male:female	1.1	1.2	1.3	1.2

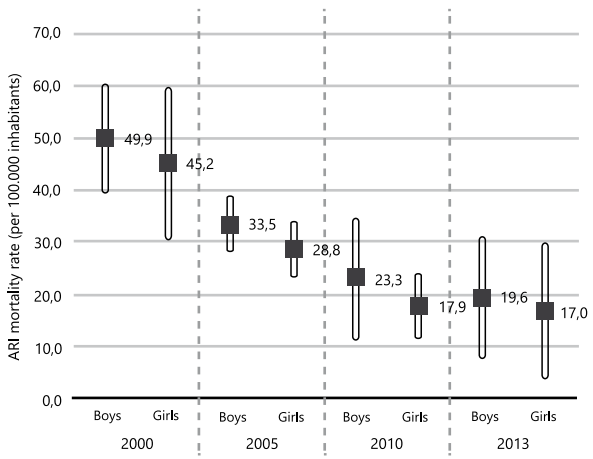

Figure 1. ARI mortality rate by sex in children under 5 years per 100,000 children under 5 years.

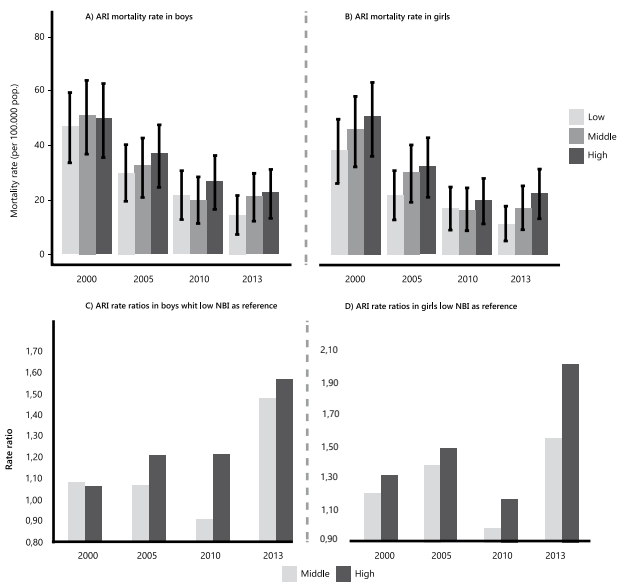

Figure 2. Children under 5 years mortality rate and ratios of mortality rates caused by ARI according to municipal terciles of poverty (NBI) and sex

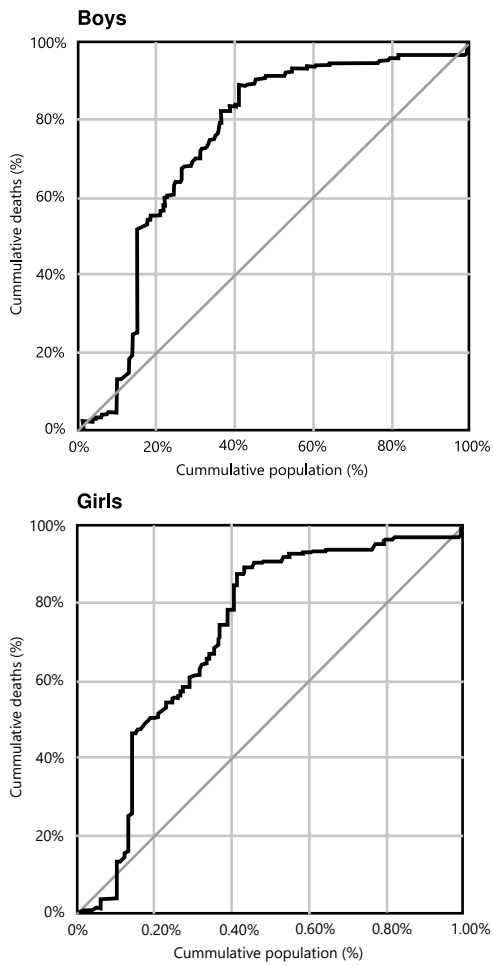

Figure 3. Concentration curve for municipal ARI deaths in children under 5 years according to the multidimensional poverty index (Colombia, 2011-2013)

times greater than the first tercile (low UNI tercile), respectively (figure 2).

When analyzing the distribution of ARI deaths in boys and girls with the concentration curves for the

period 2011-2013 (figure 3), we found that 52% of ARI deaths in boys were concentrated in 15% of the population with the highest MPI (the poorest). In girls, 52% of deaths occurred in 22% of the poorest population measured by the MPI.

Discussion

The present study is one of the first to describe the socioeconomic inequalities in ARI-U5MR in Colombia. Studying infant mortality in developing countries is important and necessary, especially because infants are more vulnerable to suffering from ARI. Infant mortality is an indicator of the economic and social conditions of a country, as well as its health system's efficiency (31,32). We observed how, in spite of a decrease in the national ARI-U5MR trend in both sexes, important inequalities persist in Colombia between the poorest and richest municipalities. However, a slight fall in the absolute gap of mortality rates due to ARI between boys and girls was also evident.

The decreasing trend in the national ARI mortality could be related to improvements in the health system and new public policies. Several initiatives sponsored by the Colombian Presidency have primarily targeted families living in poverty. For instance, the *Familias en Acción* program has improved nutrition status in poor children under 18 years by fostering nutritional and health care habits, as well as the nutritional monitoring of children by means of conditional transfers (9).

In terms of policies focused on improving and maintaining the health of children and reducing inequality gaps, Colombia has developed strategies to improve infant health, such as the National Health Plan for 2007-2010 (33), which was followed by the Decennial Public Health Plan 2012-2021 (9). The component of integral and differential care for children and adolescents in these plans is intended to reduce the adjusted national infant mortality rate and progressively reduce barriers to access health services for children and adolescents in order to reduce inequities (9). Also, pneumococcal, *Haemophilus influenzae* type b, and pertussis (for pregnant women) vaccines have been introduced in the expanded program of immunization since 2001 (34-36), measures that may explain the reduction in the general national ARI-U5MR trend.

Social inequality is the new challenge for Colombian decision makers.The municipal ARI-U5MR analysis for poverty showed that the relationship between the socioeconomic level and ARI deaths is evident. The rate ratios analysis indicated how ARI-U5MR is higher in boys, but inequalities among girls increased during the study period. Previous studies have shown that boys die more than girls from a wide array of underlying conditions (RR=1.44; 95% CI: 1.44-1.45) (37). As stated in its Decennial Public Health Plan, Colombia aims at increasing the availability of information and evidence on social and economic inequalities and health inequities to guide policies and interventions in vulnerable territories and groups by 2021 (38).

Mortality due to ARI is a tracer indicator of social inequalities. Epidemiological studies have shown that the population health presents a strong social gradient, invariably unfavorable to the socially less favored groups (39). Studies in Chile and Brazil on inequalities in infant mortality according to socioeconomic indicators have shown similar results to those from our study (40,41). For instance, in Chile, Frenz, *et al.*, observed a clear gradient of infant mortality rates according to the number of years of maternal education taken as a socioeconomic variable from 1998 to 2000 and from 2001 to 2003 (40). Also, in a multi-country analysis developed by McKinnon, *et al.*, the wealth-related inequality increased by more than 1.5 neonatal deaths per 1,000 livebirths per year in Ethiopia and Cambodia (42).

Colombia is a country with very serious economic inequalities. However, it is not easy to show inequalities in health. In our study, we were able to explore ARI mortality inequalities in children under 5 using socioeconomic variables such as the NBI or the MPI. Even though our results should be interpreted with caution (43), they are important to study health inequities in one of the most unequal countries in Latin America.

This work poses great challenges for public policies aimed at reducing inequalities in ARI mortality in children under 5 in Colombia. It would be expected that management-aimed improvements to strengthen health institutions and services would prevent deaths in children. The ARI MR inequalities in the poorest municipalities compared with the richest continue to be a major public health challenge for the country.

Our analysis has limitations. First, the quality of the data: the DANE's vital statistics should be used with caution because in some territories results are underestimated as they do not take into account

possible omissions of vital events occurring outside the health system. Thus, our results could have also underestimated the mortality rates measured with inequality indexes, especially in the poorest municipalities, where under reported data are most likely.

Second, we did not consider the under-registration of births and deaths in some municipalities due to dispersion in the territory, or lack of reporting due to cultural factors, nor the fact that there are health institutions that do not regularly report the vital facts (44). Nevertheless, data on economic variables and deaths for the entire timeframe are available aggregated by municipalities. As in most ecological studies, we assumed that inferences made at the general level would apply to individuals (9,45).

The main strength of the study resided in the analysis of ARI mortality inequalities at the municipal level, which is more disaggregated than the usual mortality analyses in Colombia. Likewise, the time period analyzed allowed us to observe significant changes in mortality from ARI in children under 5.

In conclusion, although ARI mortality rates in children under 5 decreased during the study period, the ARI mortality gap has increased among Colombian municipalities and this continues to be a huge challenge for Colombian stakeholders. The next step in our work is to understand why ARI-related U5MR inequalities have increased in some territories

Funding

Regular budget of the *Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud*.

Conflicts of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. **Ahmad OB, López AD, Inoue M.** The decline in child mortality: A reappraisal. Bull World Health Organ. 2000;78 :1175-91.

2. **Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C.** Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis. 2002;2:25-32. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00170-0

3. **Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, *et al.*** Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1545-55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1

4. **World Health Organization.** Acute respiratory infections in children: Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other Senior Heath Workers. Geneva: WHO; 1994.

5. **Anders KL, Nguyen HL, Nguyen NM, van Thuy NT, Hong Van NT, Hieu NT, *et al.*** Epidemiology and virology of acute respiratory infections during the first year of life: A birth cohort study in Vietnam. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:361-70. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000643

6. **GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators.** Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1459-544. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1

7. **Instituto Nacional de Salud.** Infección Respiratoria Aguda (IRA). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Versión 05. 2016. Accessed on: October 3, 2016. Available from: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Infeccion Respiratoria Aguda IRA.pdf

8. **Álvarez-Castelló M, Castro-Almarales R, Abdo-Rodríguez A, Orta-Hernández SD, Gómez-Martínez M, Álvarez-Castelló M del P.** Infecciones respiratorias altas recurrentes: algunas consideraciones. Rev Cuba Med Gen Integr. 2008;24.

9. **Alvis-Zakzuk N, Paternina-Caicedo Á, Carrasquilla-Sotomayor M, De La Hoz-Restrepo F, Alvis-Guzmán N.** Desigualdades de mortalidad infantil y pobreza en Colombia: análisis inter-censal (1993 y 2005). Revista Ciencias Biomédicas. 2015;6:29-37.

10. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Estimación de mortalidad infantil 2015. Accessed on: June 2, 2016. Available from: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/vitales/Pres_TMI_DCD_2013.pdf

11. **Instituto Nacional de Salud.** Informe final del evento infección respiratoria aguda, Colombia 2015. Accessed on: October 28, 2016. Available from: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Eve -nto Epidemiolgico/IRA 2015.pdf

12. **World Bank.** World Development Indicators. World Develop ment Indicators. Washington, D.C.: World Bank Group; 2017.

13. **Waldmann RJ.** Income distribution and infant mortality. Q J Econ. 1992;107:1283-302.

14. **Wagstaff A, van Doorslaer E.** Income inequality and health: What does the literature tell us? Annu Rev Public Health. 2000;21:543-67. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.543

15. **Subramanian SV, Kawachi I.** Income inequality and health: What have we learned so far? Epidemiol Rev. 2004;26:78-91. https://doi.org/10.1093/epirev/mxh003

16. **Wagstaff A.** Desigualdades socioeconómicas y mortalidad infantil: comparación de nueve países en desarrollo. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 2000;3:18-28.

17. **Arik H, Arik M.** Is it economic growth or socioeconomic development?: A cross-sectional analysis of the determinants of infant mortality. J Dev Areas. 2009;42:31-55.

18. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Codificación de la división político-administrativa de Colombia (Divipola). 2016. Accessed on: July 18, 2016. Available from: http://geoportal.dane.gov.co:8084/Divipola/

19. **Banco de la República.** PIB. Metodología año base 2005| Banco de la República (Banco Central de Colombia). Accessed on: July 18, 2016. Available from: http://www.banrep.gov.co/es/pib

20. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Pobreza y condiciones de vida. Cifras departamentales de pobreza monetaria y desigualdad. Accessed on: July 18, 2016. Available from: https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiyjuHDrP3NAhWGpB4KHYC0AyAQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dane.gov.co%2Ffiles%2Finvestigaciones%2Fcondiciones_vida%2Fpobreza%2Fanexos_pobreza_departamentos_2012.xls&usg=AFQjCNGXV-D

21. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Estadísticas vitales. Nacimientos y defunciones. Accessed on: July 18, 2016. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-registros-vitales/nacimientos-y-defunciones/nacimientos-y-defunciones

22. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Estadísticas por tema. Demografía y población. Accessed on: October 3, 2016. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion

23. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Necesidades básicas insatisfechas (NBI). 2016. Accessed on: October 3, 2016. Available from: https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/pobreza-y-condiciones-de-vida/necesidades-basicas-insatisfechas-nbi

24. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Pobreza monetaria y multidimensional en Colombia 2015. Accessed on: October 3, 2016. Available from: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/condiciones_vida/pobreza/bol_pobreza_15_.pdf

25. **Zere E, Tumusiime P, Walker O, Kirigia J, Mwikisa C, Mbeeli T.** Inequities in utilization of maternal health interventions in Namibia: Implications for progress towards MDG 5 targets. Int J Equity Health. 2010;9:1. https://doi.org/10.1186/1475-9276-9-16

26. **Zere E, Kirigia JM, Duale S, Akazili J.** Inequities in maternal and child health outcomes and interventions in Ghana. BMC Public Health. 2012;12:1. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-252

27. **Mackenbach JP, Kunst AE.** Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: An overview of available measures illustrated with two examples from Europe. Soc Sci Med. 1997;44:757-71. https://doi.org/10.1016/S0277-9536(96)00073-1

28. **Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, Loyola E, Mujica OJ, Vidaurre M, *et al.*** Métodos de medición de las desigualdades de salud. Rev Panam Salud Pública. 2002;12:398-414. https://doi.org/10.1590/S1020-49892002001200006

29. **Organización Panamericana de la Salud.** Manual para el monitoreo de las desigualdades en salud, con especial énfasis en países de ingresos medianos y bajos. Washington, D.C.: OPS; 2016.

30. **Wagstaff A, Paci P, van Doorslaer E.** On the measurement of inequalities in health. Soc Sci Med. 1991;33:545-57. https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90212-U

31. **Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD.** OECD Factbook 2011–2012: Economic, environmental and social statistics. Paris Organ Econ Co-operation Dev. 2011;1:268. https://doi.org/10.1787/factbook-2015-en

32. **Khadka KB, Lieberman LS, Giedraitis V, Bhatta L, Pan dey G.** The socio-economic determinants of infant mortality in Nepal: Analysis of Nepal Demographic Health Survey, 2011. BMC Pediatr. 2015;15:152. https://doi.org/10.1186/s12887-015-0468-7

33. **Ministerio de la Protección Social.** Plan Nacional de Salud Pública. Bogotá, D.C.: Ministerio de la Protección Social; 2007.

34. **Castañeda-Orjuela C, Alvis-Guzmán N, Velandia-González M, De la Hoz-Restrepo F.** Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. Vaccine. 2012;30:1936-43. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.031

35. Á**lvis-Guzmán N, De la Hoz F.** Cost effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in populations of high risk in Colombia. Colomb Med. 2010;41:315-22.

36. **Guzmán NA, De la Hoz-Restrepo F, Consuelo DV.** The cost-effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccine for children under 2 years of age in Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2006;20:248-55.

37. **Balsara SL, Faerber JA, Spinner NB, Feudtner C, Tatter D.** Pediatric mortality in males versus females in the United States, 1999-2008. Pediatrics. 2013;132:631-8. https://doi.org/10.1542/peds.2013-0339

38. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Plan Decenal de Salud Pública, PDSP, 2012 - 2021. 2013. Accessed on: July 18, 2016. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf

39. **Szwarcwald CL, Bastos FI, Andrade CLT de.** Medidas de desigualdad en salud: la discusión de algunos aspectos metodológicos con una aplicación para la mortalidad neonatal en el Municipio de Rio de Janeiro, 2000. Cad Saúde Pública. 2002;18:959-70. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000400005

40. **Frenz P, González C.** Aplicación de una aproximación metodológica simple para el análisis de las desigualdades: el caso de la mortalidad infantil en Chile. Rev Med Chil. 2010;138:1157-64. https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000900012

41. **Barros FC, Matijasevich A, Requejo JH, Giugliani E, Maranhao AG, Monteiro CA, *et al.*** Recent trends in maternal, newborn, and child health in Brazil: Progress toward Millennium Development Goals 4 and 5. Am J Public Health. 2010;100:1877-89. https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.196816

42. **McKinnon B, Harper S, Kaufman JS, Bergevin Y.** Socioeconomic inequality in neonatal mortality in countries of low and middle income: A multicountry analysis. Lancet Glob Health.2014;2:165-73. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70008-7

43. **Chaparro-Narváez P, León-Quevedo W, Castañeda-Orjuela CA.** Comportamiento de la mortalidad por dengue

en Colombia entre 1985 y 2012. Biomédica. 2016;36:125-34. https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.3009

44. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE.** Nota metodológica. Cambio de la mortalidad infantil en la línea base 2005. 2012 Accessed on: October 13, 2016. Available from: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/vitales/nota_metodologica.pdf

45. **Sedgwick P.** Understanding the ecological fallacy. BMJ. 2015;351:h4773. https://doi.org/10.1136/bmj.h4773

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 38, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 2

Lista de evaluadores 2018

El Comité Editorial de *Biomédica* agradece a los evaluadores nacionales y extranjeros por su contribución al continuo avance de la revista.

Abajo Francisco
Acevedo-Triana César
Acosta Jorge
Acosta Pilar
Aguilar Gabriela
Aldana Natalia Sofía
Alexander Neal
Álvarez Alejandro
Alvis Luis
Angulo Víctor
Aponte Angélica
Arango Magnolia
Arboleda Gonzalo
Ardila Adriana
Arias Arturo
Arias Gerson
Arias Ianelleen
Aristizábal Beatriz Helena
Arroyave Esteban
Astudillo Claudia Iveth
Atehortua William

Barragán Ana María
Barrera Lucía
Barrera María del Pilar
Bedolla Martín
Beltrán Oscar
Benítez Manuel
Bermúdez Antonio
Bermúdez María Isabel
Bermúdez Sergio
Blanco Luis Camilo
Bojorquez Ietza
Bonilla Cesar
Borras Pablo

Calao Clelia Rosa
Calderón Carlos Alberto
Camacho Germán
Cárdenas Luz Mery
Cárdenas Rocío
Cardona Doris
Cardona Jaime Andrés
Caro Ángela
Carrascal Ana Karina
Cassiani Carlos Arturo
Castaño Jhon Carlos
Castellanos Jaime
Castillo Adriana
Castillo Jorge Alejandro
Celis Luis Gustavo
Céspedes Camila
Chang Kwang Poo
Chaparro Jacqueline
Chaparro Orlando
Colado Enrique
Correa Diana
Cortés Armando
Cortés Jesús Alfredo
Cortés Porras Gloria
Cotes Karol

Da Silva Pedro Eduardo Almeida
Dávila Martha Imelda
De Waard Jacobus
Delgado-Vega Angélica
Di Filippo Diana
Díaz Ángela Milena
Díaz Diana
Díaz Francisco Javier
Díaz Hernando
Duque Sofía
Dzul-Rosado Karla

Echeverri Jorge
Echeverri Olga Yaneth
Echeverry Jairo
Egea Eduardo
Enciso César
Ercilla Guadalupe
Español Santiago
Esparza Germán

Flórez Oscar
Forero Ana Yibby
Forero Diego
Francis Liliana
Franco Roberto

Gallegos Martha Patricia
García Andrea Milena
García Elizabeth
García Liliana Torcoroma
García Luis Miguel
García María Gabriela
García Pablo
Garrido-Acosta Osvaldo
Garzón María Osley
Giraldo Julio César
Gómez Beatriz
Gómez Jorge Enrique
Gómez José Fernando
Gómez Maquet Yvonne
Gómez Rubén Darío
González Emilssen
González Javier Mauricio
Groisman Boris
Guerrero Carlos Arturo
Guerrero Clara Linda
Guerrero Jairo Arturo
Guerrero Ricardo
Guhl Felipe
Guinovart María
Gutiérrez Cristina

Héctor Toledo
Hernández Delia
Hernández Luis Jorge
Hernández Verónica
Herrán Oscar Fernando
Hidalgo Marilyn
Hidalgo Patricia
Hormiga Claudia Milena
Hoyos Richard

Ibañez Edgar
Idrovo Álvaro Javier
Isa Pavel

Jaramillo Luis Eduardo
Jordá Graciela B.

Kantor Isabel
Karaman Paola Paz
Karamon Jacek

Lagos Guillermo Javier
Landazuri Patricia
Laniado Laborin Rafael
Leao Sylvia
León Guzmán Érika
Leonel Ernesto Lucio
Liliana Jazmín
Lizarazu Ismael
Lizcano Fernando
Loaiza José
López José Antonio
López Rocio del Pilar
López-Camelo Jorge
López-Valiente Carmen

Machado-Alba Jorge Enrique
Macía Carmenza

Marino Susana
Marrugo Javier
Martínez Carlos
Martínez Ernesto
Martínez José William
Martins João Ricardo
Matheu Jorge
Maya Catalina
Mejía Aurelio
Melgarejo Enrique
Mendivil Carlos Olimpo
Mendizabal Ricardo
Mendoza Marcela
Mesa Lorena
Mirazo Santiago
Montealegre Adriana
Montoro Ernesto
Morassutti Alessandra
Moreno Olga María

Naranjo Nelson Jezzid
Narváez Javier
Nava Gerardo
Navarro Edgar
Navas María Cristina

Ogando Elizabeth
Ortiz Pedro
Osorio Diana Isabel
Padilla Julio Cesar
Padilla Leonardo
Palma Gloria
Palomino Constanza
Pardo Rodrigo
Pedraza-Ordoñez Francisco
Pedroza-Roldán César
Peláez Dioselina
Peláez Ingris
Peralta Edna Liliana
Pérez Juan Manuel
Pérez Mario Ulises
Pineda Juan Carlos
Piñeros Marion
Pons Miguel
Porras Alexandra
Posada José Abelardo
Poveda Natalia Elvira
Praga Manuel
Quezada Arnoldo
Quiñones Martha
Quintero Juliana

Ramos Natalia
Ré Viviana
Restrepo Jorge Victoria
Rey Estela
Reyes Germán Alonso
Reyes Patricia
Reyes-López Miguel Ángel
Ricaurte Orlando
Rivera Diana Patricia
Robledo Jaime
Rodelo Joaquín
Rodríguez Gerzaín
Rodríguez Laura Andrea
Rodríguez Yhojan A.
Rodríguez José Luis
Rojas Antonieta
Rojas Maylen Liseth
Rojas William
Román Alejandro
Roselli Diego
Rosero-García Doris
Rua Guillermo
Rugeles Saúl

Saldaña Azael
Sánchez Antonio Jesús
Sánchez Guillermo
Sánchez Juan Carlos
Santander Paola
Saravia Jaime
Schuler-Faccini Lavinia
Senior Juan Manuel
Sepúlveda Paula Andrea
Serrano Álvaro
Silva Edwin
Solana Hugo
Solarte Yesid Augusto
Sosa Ernesto
Soto Jaime
Sotomayor Reinaldo
Suárez Carolina

Tinoco Luis
Tobón Alberto
Torre Iván
Trespalacios Alba Alicia

Valencia Braulio Mark
Valverde Diana
Vargas Luz Nayibe
Vásquez Gloria
Vásquez Luis Reinel
Villa Lloberas Mercedes
Villaroel Raúl
Villarreal Cuauhtemoc
Villarreal Elizabeth
Villena Julio
Vivas David José

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 38, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 2

Índice de autores

Abou-El-Naga Iman Fathy, 189
Acevedo-Gutiérrez Leidy Y., 534
Acosta Ángela, 398
Acosta María Natalia, s1-114
Agudelo Andrés Mauricio, 27
Agudelo Maite Catalina, s1-101
Aguirre Natalia, s2-19
Alayón Alicia Norma, s1-93
Alfaro Juan Manuel, 329
Álvarez Cristian M., 329
Álvarez-Aldana Adalucy, 96
Álvarez-Castaño Luz Stella, 345
Álvarez-Hernández Gerardo, 69
Alvis Nelson Rafael, 61
Alvis-Guzmán Nelson Rafael, 586
Alvis-Zakzuk Nelson José, 61, 586
Arango Catalina María, s1-19
Arango Catalina, s1-101
Aranzazu Mateo, 555
Arbey Aristizábal-Alzate, 32
Arboleda Gonzalo, s1-86
Arboleda-Bustos Carlos E., s1-86
Arcila-Fuentes William, s2-51
Ardila Enrique, s1-5
Arellano Dioneris, s1-93
Arias Andrés Augusto, s1-30
Arias Jinney Stefany, 111
Ariza Beatriz, 507
Arreguín-Moreno Rocío, 496
Arrieta Elizabeth, 298
Astudillo-García Claudia Iveth s1-127
Atehortúa David Alexander, 303
Atehortúa-Otero Miguel A., 527
Atencia María Claudia, 267
Atencia-Pineda María, s2-117
Atzori Marco, 437
Ávila Ann Sabrina, s2-24
Awad Carlos, 120
Ayala Martha Stella, 244

Baena Yolima, 486
Baquero Carolina, s1-30
Barco Gloria Eugenia, 37
Barragán Ana M., 577
Barrera Lina Marcela, 379
Barrera Luis Alejandro, 232
Becerra-Bayona Silvia, 569
Bejarano Eduar Elías, 267, 277
Beltrán Camilo, 153
Beltrán Mauricio, 61
Beltrán Milena, 42
Beltrán Orietta Ivonne, 308
Beltrán-León Magda, 120
Bermúdez María Isabel, 61
Berrío Olga Maritza, 61
Bolio-González Manuel Emilio, 105
Bolívar-Anillo Hernando José, s2-30
Bravo José Humberto, 27
Bravo Juan Carlos, 298
Briceño Germán, 545
Briceño Leonardo, 467
Briceño Óscar, 120
Briceño-Balcázar Ignacio, 295
Buendía Jefferson Antonio, 303
Buitrago Carolina, s1-70
Bustamante Carlos, 407

Caba-Molina Mercedes, 456
Caicedo Gabriela, s2-127
Caicedo-Velásquez Beatriz, 345
Caldas María Leonor, s2-135
Caldera Sandy Milena, 267
Calvache Natalia, 298
Calvo-Torres Luis Felipe, 417
Camacho Sigrid, s2-135
Camargo Carolina, 86
Camargo Mauricio, 379
Campos Lesly, 128
Campos María Claudia, 42
Campos-Góngora Eduardo, 320
Candelo Estephanía, s2-127
Cano Luz Helena, s1-114
Cardona Doris, s1-101
Cardona Ricardo, s2-80, 514
Cardona-Castro Nora, 153
Cardona-Gómez Gloria Patricia, 388, 1-62
Carrillo Jorge Alberto, 17
Carvalho Santiago, 37
Castañeda-Cardona Camilo, 77
Castañeda-Orjuela Carlos, 61, 586
Castaño Guillermo, s1-70
Castaño-Díez Catalina, 345
Castellanos Jaime, s2-135
Castillo-Rodríguez Liliana, 61, 586
Castrillón-Spitia Juan Daniel, 417
Céspedes Jaime, 545
Chacón-Valenzuela Estephanía, s1-15
Chaparro Pablo Enrique, 144, 586
Contreras Kateir, 77
Correa-Londoño Guillermo, s2-95
Cortázar Yira, 398
Cortés Armando, 27, s2-19
Cortés Jorge Alberto, 507
Cortés Liliana Jazmín, 144, 244
Cortés-Mejía Diego A., 527
Cotes Karol Patricia, 586
Cruz Óscar, 120
Cruz-Camargo Bayron, s2-51
Cuello Mónica, 180
Cuevas Ester Liliana, 144

D'Angelo Pierina, 282
de Armas Yaxsier, 216
De la Hoz Fernando Pío, 586
De la Rosa Zandra Rocío, 507
de Moya Yurina, s2-30
De Sandro José, 180
Delgado-De la Mora David, 69
Delgado-De la Mora Jesús, 69
di Filippo Diana, s1-30, 555
Díaz Amparo, 153
Díaz-Jiménez Diana Patricia, 61, 586
Díaz Taylor, s2-135
Díaz-Toro Yira, 86
Domínguez-Urrego Clara Lucía, s1-43
Donado Jorge Hernando, 37
Duque, Andrés Eduardo s1-7
Duque-Jaramillo Alejandra, 555
Durán Andrea, 128

Echazarreta Alberto, 180
Echeverri Isabella, s1-93
Egea Eduardo, 232
Erazo-Morera Nicole, s1-141
Escalante-Mora Martha, s2-37
Escorcia Calixto, 153
Eslava-Schmalbach Javier, 253
Espejo Ángela, 232

Feinstein Max M., s2-127
Fernández-Niño Julián A. 173, s1-127
Flórez Ángel A., s2-13
Flórez-Restrepo Gladys Fernanda, 96
Forero Ana Yibby, 338, 355
Forero Nidia Janeth, s2-37
Franco-Díaz Karen Lizbeth, s1-127
Fuentes Claudia, 479
Fuentes Nancy, 42

Galaviz-Silva Lucio, 54
Galindo Marisol, 338
Galvis Johanna, 308
Galvis Leandro, 7
Gamboa-Delgado Edna Magaly, s1-43
Garavito Gloria, 232
García Paola, 77
García-Oscos Francisco, 437
García-Ramírez Jorge, 329
Garzón-Orjuela Nathaly, 253
Gaviria-Calle Marcela, 555
Gaviria-Mendoza Andrés, 417
Giraldo Liliana María, s1-10
Gómez-Morales Mercedes, 456
Gómez-Vargas Wilber, s2-95
González Ángela Carmela, 577
González Camilo A., 77
González Luis Alonso, s1-10
González Vital Balthazar, 329
González-Correa Clara Helena, 521
González-Jurado José Antonio, 496
González-Peña Sandra Marlen, 320
Gotsens Mercè, 345
Gracia Gloria, s1-141
Gracia Martha, s2-135

Granada Ana María, 120
Grisales Hugo, 379
Groot Helena, 467
Guaca-González Yina Marcela, 96
Gualtero Sandra, 507
Guío-Mahecha Elizabeth, 569
Gunturiz María Luz, 144
Gutiérrez Clara Gilma, s2-30
Gutiérrez Cristina, 282
Gutiérrez-Lesmes Óscar, s2-68
Gutiérrez-Vargas Johanna Andrea, 388
Guzmán Heidy, s1-93

Heredia Nelly Solfania, s2-24
Hernández Iván Isidro, 216
Hernández Jenny Alexandra, 355
Hernández Marcela, 407
Hernández-Montes Rosa Ivonne, 173
Herrán-Falla Óscar, s2-68
Herrera Carlos, s1-93
Herrera Diego, 467
Hilda Guadalupe Ávila-Rodríguez, 320
Hincapié-Urrego Daniel, 17
Hoyos Sergio, 555
Hoyos-López Richard Onalbi, s2-117

Ibáñez-Pinilla Milcíades, 467
Insuasty Margarita, s1-30

Jaimes Ángel, s2-8
Jaramillo Daniel, s1-101
Jaramillo Francisco, 298
Jaramillo María Cristina, 267
Jaramillo Sergio, 37, 555
Jaramillo Yesyka, 463
Jaramillo-Yepes Faiber, s2-95
Jaspe Rossana Celeste, 282
Jiménez-Salas Zacarías, 320
Jurado Leonardo F., 7

Ladino Yaqueline, 308
Laiton-Donato Katherine, s2-37, s2-135
Leal Aura Lucía, 507
Leal Martha, 545
León Juan Antonio, 496
Leyva-Gastélum Marcia, 69
Licona-Enríquez Jesús David, 69
Lizaraso Lina María, 232
Lizcano Douglas, s1-101
Llerena Claudia, s2-87
Londoño Andrés F., 534
Lopera María Victoria, 329
López José Julián, 398
López Juan Álvaro, s1-30
López Lucelly, s2-59
López-Ávila Armando, s2-51
Loureiro Carmen Luisa, 282
Lúa Mayra L., 216
Luna-González María Lucrecia, 569

Machado-Alba Jorge Enrique, 417, 527
Manonelles Gabriela, 180
Mantilla Carolina, s1-30
Marí-Dell'Olmo Marc, 345
Marín Yuly Andrea, 162
Martelo Carlos, s1-54
Martínez Erika, 216
Martínez Julio César, 198
Martínez Margin, 577
Martínez-Vernaza Samuel, s1-141
Martín-Gómez María Adoración, 456
Marulanda-Mejía Felipe, 521
Matiz Germán Eduardo, 486
Matta Lorena, 27
Mattos Ramón, s2-30
Maya María Angélica, s2-59
Medina Rolando, s2-51
Medina-Pinto Rodrigo Adán, 105, s2-51
Méndez Fabián, 5
Mendoza Dary, 232
Mieles Olinto, 153
Misnaza Sandra Patricia, 198
Mockus Ismena, 427
Moguel-Lehmer Carlos, s2-51
Molina Carlos Federico, s1-19
Molina-Garza Zinnia Judith, 54
Molina-Sotomayor Edgardo, 496
Moncayo-Ortiz José Ignacio, 96
Mónica Zuluaga-Quintero, 32
Monroy-Gómez Jeison, 209
Montañés Anita María, 507
Montes-Rincón Laura Mayela, 54
Montoya Dayana Vanessa, 303
Montoya Luisa Fernanda, s1-10
Montoya Melissa, 555
Montoya-Giraldo María Alejandra, 303
Morales Gina E., 338
Morales Gina Emely, 355
Morales Santiago, s1-101
Moreno Gerardo, 42
Moreno-Montoya José, 577
Morgan Gloria, 467
Múnera María Nicol, s1-54
Muñoz Carlos Horacio, s1-10
Muñoz Diana, s1-101
Muñoz Liliana, 128
Muñoz Lyda, 244
Muñoz Manuela, 37
Muñoz-Manco Juan Ignacio, 388
Murcia Martha Isabel, 7, 120

Narváez Diana, 467
Navarrete Jeannette, 128
Navarrete Myriam, 120
Navarro Elkin, 232
Navas María Cristina, s1-30, 555
Neita Karina, s1-86
Nieto-Ríos John Fredy, 32
Noh-Pech Henry, s2-51
Noreña Islendy, 427
Ocampo-Kohn Catalina, 32
Ortega-Rojas Jenny, s1-86
Ortega-Salas Rosa, 456
Ortiz Blair, 463
Ortiz Celeny, s2-106
Ortiz León Darío, 379
Ortiz-Esquivel José, s2-51
Ospina Martha Lucía, 144
Ospina Nathalie, 253
Otálora-Esteban Margarita, 77
Ovalle María Victoria, 507
Ovalle-Bracho Clemencia, 86

Pachajoa Harry, s2-127
Palacio Natalia, 555
Palma Marién, 467
Palomino-Devia Constanza, 224
Panti-May Alonso, s2-51
Pardo Myriam Patricia, 427
Paredes Patricia, 216
Parra-Henao Gabriel, 534
Parra-López Carlos, 120
Parra-Muñoz Marcela, 86
Paternina Luis E., 534
Paternina-Caicedo Ángel José, 586
Peinado-Acevedo Juan Sebastián, s1-15
Peláez-Carvajal Dioselina, s2-37
Penagos José, s1-86
Peña Rubén, 479
Perea Ana Helena, 363
Pérez Diana Alexandra (q.e.p.d.), 486
Pérez María de Jesús, 267
Pérez-Llanos Francy, 120
Pérez-Padilla Elsy Arlene, 437
Pineda Juan Carlos, 437
Pineda-Trujillo Nicolás, 329
Pinilla Gladys, 128
Pinzón-Arciniegas María Camila, s1-141
Plascencia Arturo, 216
Plata-Casas Laura, s2-68
Pradas Francisco, 496
Puerto Fernando I., s2-51
Pujol Flor Helene, 282
Pulido Adriana, s1-114

Quintero Edgardo, 120
Quintero-Lesmes Doris C., s1-43, 569

Ramírez Adriana, 308
Ramírez Gabriel Ángel, 355
Ramírez Leslie Alejandra, 437
Ramírez Ruth, 514
Ramírez-López Erik, 320
Ramírez-Sánchez Isabel Cristina, 32
Rascón-Alcantar Adela, 69
Raygoza Miguel, 216
Rengifo Aura Caterine, s2-135
Restrepo Juan Carlos, 555
Restrepo Juan Guillermo, 298
Restrepo Mauricio, s1-10
Reyes-Hernández Bibiana, s2-51
Reyes-Oyola Felipe Augusto, 224
Ricaurte Orlando, s1-86
Rivadeneira Ana Patricia, s1-93
Rivera Jorge, s2-135
Rodas Juan D., 534
Rodríguez Alejandra Marcela, 329
Rodríguez Amanda, 577
Rodríguez Fernando, 496
Rodríguez Gerzaín, s2-8
Rodríguez José Yesid, 507
Rodríguez Patricia, 77
Rodríguez Sandra Milena, 355
Rodríguez-Moncada Laura Liliana, s1-15
Rodríguez-Núñez Iván, 479

Rodríguez-Villamizar Laura Andrea, 173
Rodríguez-Vivas Iván, 105, s2-51
Rojas Carlos A., s2-106
Rojas Christian, 463
Rojas Mauricio, 379
Rojas-Villarraga Adriana, 17
Roldán Ingrid, 555
Romero Jhon Jairo, 355
Rosales Joaquín, 298
Rosselli Diego, 77, 363
Rossi Francisco, 398
Rúa-Uribe Guillermo L., s2-106
Rueda Zulma Vanessa, s2-59
Ruiz Lina, s2-59
Russos James, s2-13

Saad Romina, 180
Sabogal-Guáqueta Angélica María, s1-62
Sáenz César, 180
Salas Carolina, s1-70
Salazar Camilo, 298
Salgado Humberto, 437
Sánchez Andrés, s2-80
Sánchez Ángel Y., 7
Sánchez Daniela, s1-70
Sánchez Jorge, s2-80, 514
Sánchez Liliana, 120
Sánchez Ricardo, 120
Sánchez-Crespo Alicia, 456
Sánchez-Oliver Antonio, 224
Santacruz-Ibarra Jorge, 96
Santamaría Gerardo, 209
Sarmiento Ladys, s2-135
Sarrazola Diana Clobeth, 329
Segura Alejandra, s1-101
Segura Ángela, s1-101
Segura Omar, 141
Sepúlveda Hernán, s1-19
Sepúlveda María Elsy, s1-30
Serna-Higuita Lina María, 32
Serrano Norma Cecilia, 569
Serrano-Coll Héctor, 153
Serrano-Díaz Norma Cecilia, s1-43
Serrano-Gómez Sergio Eduardo, s1-43
Sierra Gloria, s1-70
Siller Fernando, 216
Silva Nhora, 298
Soriano-Pérez Manuel Jesús, 456
Soto-Varela Zamira E., s2-30
Sulbarán María Zulay, 282
Sulbarán Yoneira, 282
Sussman Otto, 507

Tapia Jaime, 479
Tassinari Stefano, s1-141
Toro Félix, 282
Toro Martín, 329
Toro Mónica, s1-30
Toro-Cantillo Angie, s2-117
Torres Carlos, 467
Torres María del Pilar, 507
Torres Yolanda, s1-70
Torres-Castiblanco John Leonardo, 17
Torres-Castro Marco, s2-51
Torres-Fernández Orlando, 209
Tribiño Gabriel, 407
Trujillo Mary, 486

Uribe Nelson, s2-13
Uribe Sandra, 277
Usme-Ciro José Aldemar, s2-37
Valbuena Angélica, s2-87
Valencia-Jiménez Kelly, s2-95
Valero Danyela, s1-86
Vanegas Adriana Lucía, s1-10
Varela-M Rubén E., 111
Vargas María José, 77
Vargas Sarha, 545
Vargas-Peláez Claudia Marcela, 398
Vargas-Restrepo Felipe, s1-62
Varona Marcela, 467
Vásquez Gloria María, s1-10
Velandia-Romero Myriam, s2-135
Velásquez Luz Elena, 111, s2-24
Velázquez-Cruz Rafael, 320
Vélez Alejandra, 329
Vélez Iván Darío, s2-5
Vélez Lázaro Agustín, s2-59
Verbal Daniela, 479
Vesga-Varela Andrea Liliana, s1-43
Viciana-Martínez Lage María José, 456
Villada-Gómez Johan Sebastián, 521
Villarreal José Luis, s2-30
Vivero Rafael José, 277

Yasnó Diana, 308
Yepes Carlos Enrique, 162
Yepes Ismael de Jesús, s1-54
Yessi Leila, 180

Zabaleta Angie Paola, s2-87
Zarante Ignacio, s1-141
Zenteno Daniel, 479
Zerbini Elsa, 180
Zubieta Camilo, s1-86
Zuluaga Andrés Felipe, 303
Zuluaga-Valencia Gustavo Adolfo, 32

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 38, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 2

Índice de artículos

Editorial

La redistribución de las enfermedades en Colombia: el papel de la academia en la adopción de decisiones 5
Economía de la salud y salud pública: situación global y perspectivas locales 141
Polimorfismo genético en poblaciones colombianas y su importancia en salud pública..... 295
Control integrado de garrapatas y su importancia en salud pública 452
Las enfermedades crónicas s1-5
El drama de las enfermedades tropicales desatendidas s2-5

Imágenes en biomedicina

Citología por punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas s1-7s

Presentación de caso

Tuberculosis asociada a antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, presentación de un caso y análisis de los casos reportados en Colombia 7
La tuberculosis en la era del tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: ¿por qué persiste el riesgo?, ... 17
Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental 27
Insuficiencia respiratoria hipoxémica grave por *Pneumocystis jirovecii* después de trasplante renal..... 32
Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del chikunguña: reporte de un caso 144
Serie de casos de lepra neural pura en pacientes diagnosticados en un centro especializado en el control de la enfermedad de Hansen en Colombia 153
Histoplasmosis diseminada como manifestación inicial del linfoma linfocítico de células pequeñas..... 298
Mioclonías inducidas por salbutamol 303
Variante patogénica homocigótica del gen *BBS10* en un paciente con síndrome de Bardet-Biedl 308
Glomerulonefritis colapsante con marcadores de desdiferenciación podocitaria en síndrome hemofagocítico secundario a linfoma hepatoesplénico de células T 456
Síndrome epiléptico ligado al cromosoma X por mutación de la protocaderina 19 (OMIM 300088) asociado con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible 463
Síndrome de seudotumor cerebral en una mujer embarazada y con lupus eritematoso sistémico s1-10
Síndrome del bebe bronceado, una complicación impredecible de la fototerapia s1-15
Leishmaniasis cutánea y embarazo..... s2-8
Primer reporte de *Dioctophyma renale* (Nematoda, Dioctophymatidae) en Colombia s2-13
Toxoplasmosis aguda diseminada fatal en una paciente adulta inmunocompetente proveniente del Pacífico colombiano s2-19

Ensayo

Desafíos del análisis de la situación de salud en Colombia 162

Artículo original

Seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T humanas de tipos I y II en donantes del Banco de Sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 2014 y 2015 37
Huevos de helmintos como indicadores de contaminación de origen fecal en aguas de riego agrícola, biosólidos, suelos y pastos 42

Anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en migrantes latinoamericanos en tránsito por el cruce fronterizo entre México y los Estados Unidos 54

Costos de la prueba de tamización para la enfermedad de Chagas en donantes de dos bancos de sangre de Colombia, 2015 61

Una serie de casos fatales de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Sonora, México 69

Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia 77

Tipificación molecular de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* y especies del subgénero *Viannia* asociadas a la leishmaniasis cutánea y la mucosa en Colombia: un estudio de concordancia 86

Detección y expresión de superantígenos y de resistencia antimicrobiana en aislamientos obtenidos de mujeres portadoras de *Staphylococcus aureus* que cuidan y alimentan niños 96

Nematodos intestinales de perros en parques públicos de Yucatán, México 105

Estandarización de una prueba múltiple de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la identificación de *Angiostrongylus cantonensis, A. costaricensis* y *A. vasorum* 111

Prevalencia y factores asociados a la tuberculosis y las micobacteriosis en pacientes positivos para HIV en Bogotá 120

Reporte estadístico en los análisis de regresión en Biomédica: una revisión y evaluación crítica 173

Tuberculosis y comorbilidades en áreas urbanas de Argentina. Una perspectiva de edad y sexo 180

Desarrollo y viabilidad de huevos de *Toxocara canis* 189

Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013 198

Evidencia neuroanatómica del transporte del virus de la rabia por la vía propioespinal de la médula espinal de ratones 209

Identificación etiológica de agentes virales de la encefalitis aguda en Guadalajara, México, 2011-2015 216

Niveles de actividad física, calidad de vida relacionada con la salud, autoconcepto físico e índice de masa corporal: un estudio en escolares colombianos 224

IgY antialérgenos específicos del grupo 1 de ácaros del polvo doméstico inducidos por ligopéptidos sintéticos no glicosilados 232

Comparación entre metodologías para el diagnóstico microscópico de malaria 244

Efectividad de las intervenciones para la transferencia y apropiación social del conocimiento de las guías de práctica clínica para pacientes y comunidad, una revisión sistemática 253

Variabilidad genética de Aedes aegypti en el departamento de Sucre, Colombia, mediante el análisis de la secuencia de nucleótidos del gen mitocondrial ND4 267

Polimorfismos de los genes *JAG1, MEF2C* y *BDNF* asociados con la densidad mineral ósea en mujeres del norte de México 320

Polimorfismos de un solo nucleótido representativos para los alelos clásicos del antígeno leucocitario humano en familias antioqueñas con diabetes mellitus tipo 1 329

Aislamiento de *Bacillus cereus* en restaurantes escolares de Colombia 338

Bajo peso al nacer en niños nacidos a término en Antioquia y su relación con las condiciones socioeconómicas de los municipios, un análisis espacio-temporal 345

La alimentación para pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en tres hospitales públicos de Cundinamarca, Colombia 355

Análisis de costo-utilidad en Colombia del tratamiento integral del carcinoma de seno con reconstrucción inmediata frente a la reconstrucción diferida 363

Citometría de flujo en reticulocitos de sangre periférica como indicador de inestabilidad cromosómica en pacientes con gliomas de alto grado 379

Modulación de la neurogénesis y la gliogénesis en la isquemia cerebral mediante una terapia basada en la interferencia de *CDK5* 388

Utilización de dos antibióticos genéricos en un hospital de tercer nivel en Bogotá 398

Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá 407

Patrones de prescripción de fármacos antiparkinsonianos en un grupo de pacientes de Colombia, 2015 417

Niveles séricos de adipocitocinas y resistencia a la insulina en el primer trimestre de gestación en adolescentes y su relación con el peso del recién nacido 427

Evaluación de la exposición al polvo de carbón y de sílice en sitios de minería subterránea en tres departamentos de Colombia 47

Efecto de un enfoque estandarizado para el manejo de lactantes hospitalizados por eventos aparentemente letales 479

Evaluación de la intercambiabilidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano 486

Efectos del ejercicio físico sobre la cognición en mujeres mayores tratadas con lovastatina 496

Actividad *in vitro* del tedizolid y de antibióticos de comparación en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en infecciones de piel y tejidos blandos en siete hospitales de Colombia 507

Frecuencia de las reacciones alérgicas a la vacuna triple viral en pacientes con alergia al huevo..... 514

Puntos de corte provisionales para el diagnóstico de sarcopenia en ancianos de Caldas, Colombia..... 521

Perfil de utilización de antirretrovirales en Colombia..... 527

Modelos potenciales de distribución geográfica y climática del complejo *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), potencial vector de *Rickettsia rickettsii* en Colombia..... 534

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de un área rural y de una urbana en Colombia..... 545

Polimorfismos en los genes de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH1) y la citocromo P450 2E1 (CYP2E1) en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular..... 555

Percepción de diversos sectores sociales de Colombia sobre los biobancos con fines de investigación..... 569

Calidad de vida y percepción de apoyo social en personas con HIV en Bogotá, Colombia..... 577

Desigualdades en la mortalidad debidas a la infección respiratoria aguda en niños: análisis de la situación en Colombia..... 586

Contaminación por mercurio de leche materna de madres lactantes de municipios de Antioquia con explotación minera de oro s1-19

Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular s1-30

Vitamina D y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis, s1-43 Dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables y calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable en Colombia s1-54

La quercetina disminuye la inflamación en la región CA1 del hipocampo en un modelo de ratón triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer s1-62

Trastornos mentales y consumo de drogas en la población víctima del conflicto armado en tres ciudades de Colombia s1-70

Estudio de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en una muestra de gliomas de población colombiana s1-86

Impacto metabólico e inflamatorio de una comida rica en grasas saturadas y su relación con la obesidad abdominal s1-93

Índice de vulnerabilidad de adultos mayores en Medellín, Barranquilla y Pasto s1-101

Adaptación al español y validación de criterio de una escala para la tamización de problemas emocionales y del comportamiento en la primera infancia s1-114

Prevalencia de síntomas depresivos e invarianza factorial de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población indígena mexicana s1-127

Cultivo *in vitro* de larvas L3 de nematodos obtenidas del caracol gigante africano *Lissachatina fulica* (Mollusca: Gastropoda) en Santa Fe de Antioquia s2-24

Detección molecular de *Salmonella* spp., *Listeria* spp. y *Brucella* spp. en queso artesanal fresco comercializado en Barranquilla: un estudio piloto s2-30

Variabilidad genética en regiones codificantes del antígeno de superficie y el dominio de la transcriptasa inversa de la polimerasa del virus de la hepatitis B, Colombia, 2002-2014 ..... s2-37

Detección molecular de leptospiras patógenas en roedores sinantrópicos y silvestres capturados en Yucatán, México s2-51

Características actuales de la coinfección con tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes hospitalizados en Medellín, Colombia s2-59

Infección concomitante por tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana: situación epidemiológica en el departamento del Meta, 2010-2015 ..... s2-68

Exposición y sensibilización a insectos en pacientes alérgicos en el trópico s2-80

Micobacteriosis identificadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre 2012 y 2016 ..... s2-87

Nuevas tabletas larvicidas de *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*: evaluación del efecto larvicida sobre Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) en Colombia s2-95

Conocimientos, prácticas y aspectos entomológicos del dengue en Medellín, Colombia: un estudio comparativo entre barrios con alta y baja incidencia s2-106

Diversidad genética y estructura poblacional de *Anopheles triannulatus* s.l. en Córdoba, Colombia, determinadas mediante el método de región de código de barras de ADN s2-117

Microcefalia en Colombia antes de la epidemia del Zika: revisión sistemática de la literatura s2-127

Comunicación breve

Primer registro del flebotomíneo *Warileya (Hertigia) hertigi* en Antioquia, Colombia 277

Desempeño de métodos moleculares para la identificación de subtipos poco comunes del virus de la hepatitis C, genotipo 2 282

Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia? s1-141

Cambios ultraestructurales en núcleos de células C6/36 infectadas con virus dengue de tipo 2 ..... s2-135

Nota técnica

Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada..... 128

Revisión de tema

Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal..... 437

Cartas al editor 451, s2-144

Retractación..... 289

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volume 38, numbers 1, 2, 3, 4, supplements 1 and 2

Articles' index

Editorial

The redistribution of disease in Colombia: The role of academia in decision-making 5

Health economics and public health: Global situation and local perspectives 141

Genetic polymorphism in Colombian populations and its importance for public health 295

Integrated control of ticks and its importance for public health,

Chronic diseases s1-5

The drama of neglected tropical diseases s2-5

Images in biomedicine

Fine needle aspiration cytology guided by ultrasound endoscopy in the diagnosis of ductal adenocarcinoma of the pancreas s1-7

Case presentation

Tuberculosis associated with tumor necrosis factor-α antagonists, case description and analysis of reported cases in Colombia 7

Tuberculosis in the era of anti-TNF-alpha therapy: Why does the risk still exist? 17

Rhino-orbito-cerebral mucormycosis from dental origin: Case report 27

Severe hypoxemic respiratory failure caused by Pneumocystis jirovecii in a late kidney transplant recipient 32

Congenital cerebral toxoplasmosis, Zika and chikungunya virus infections: A case report 144

A case series of pure neural leprosy in patients diagnosed in a specialized center for the control of Hansen's disease in Colombia 153

Disseminated histoplasmosis as a first clinical manifestation in a patient with small lymphocytic lymphoma: A case report 298

Myoclonus induced by salbutamol: A case report..... 303

A pathogenic homozygous variant of the BBS10 gene in a patient with Bardet Biedl syndrome 308

Collapsing glomerulonephritis with podocyte markers in hemophagocytic syndrome secondary to hepatosplenic T-cell lymphoma 456

X-linked epileptic syndrome by protocadherin 19 mutation associated with leukoencephalopathy and posterior reversible tractopathy..... 463

Pseudotumor cerebri syndrome in a pregnant woman with systemic lupus erythematous s1-10

Bronze baby syndrome, an unpredictable complication of phototherapy: A case report s1- 15

Cutaneous leishmaniasis and pregnancy..... s2-8

First report of Dioctophyma renale (Nematoda, Dioctophymatidae) in Colombia..... s2-13

Severe disseminated acute toxoplasmosis in an adult immunocompetent patient from the Colombian Pacific..... s2-19

Essay

The challenges of health situation analysis in Colombia..... 162

Original articles

HTLV-I/II seroprevalence in blood donors of Hospital Pablo Tobón Uribe Blood Bank during the period 2014-2015 ... 37

Helminth eggs as parasitic indicators of fecal contamination in agricultural irrigation water, biosolids, soils and pastures 42

Anti-Trypanosoma cruzi antibodies in Latin American migrants in transit through the México-USA border 54

Costs of Chagas' disease screening test in blood donors in two Colombian blood banks, 2015 61

A fatal case series of Rocky Mountain spotted fever in Sonora, México 69

Cost-effectiveness of two prevention cytomegalovirus infection schemes in renal transplant patients at intermediate risk in Colombia 77

Molecular typing of Leishmania (Leishmania) amazonensis and species of the subgenus Viannia associated with cutaneous and mucosal leishmaniasis in Colombia: A concordance study 86

Detection and expression of superantigens and resistance in isolates from women carriers of Staphylococcus aureus who take care of and feed children 96

Zoonotic intestinal nematodes in dogs from public parks in Yucatán, México 105

Standardization of a multiplex real-time PCR test for the identification of Angiostrongylus cantonensis, A. costaricensis and A. vasorum 111

Prevalence and risk factors associated to tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections in HIV-positive patients in Bogotá 120

Reporting of statistical regression analyses in Biomédica: A critical assessment review 173

Tuberculosis and comorbidities in urban areas in Argentina. A gender and age perspective 180

Developmental stages and viability of Toxocara canis eggs outside the host 189

Rare diseases mortality in Colombia, 2008-2013 198

Neuroanatomical evidence of the transport of the rabies virus through the propriospinal tract in the spinal cord of mice 209

Etiological identification of viral agents in acute encephalitis in Guadalajara, México, 2011-2015 216

Levels of physical activity, health-related quality of life, physical self-concept and body-mass index among Colombian students 224

Specific IgY anti-group 1 dust mite allergens induced by unglycosylated synthetic oligopeptides 232

Comparison of methodologies for microscopic malaria diagnosis 244

Effectiveness of knowledge translation and knowledge appropriation of clinical practice guidelines for patients and communities, a systematic review 253

Genetic variability of Aedes aegypti in the department of Sucre, Colombia, by analysis of the nucleotide sequence of the mitochondrial ND4 gene 267

JAG1, MEF2C and BDNF polymorphisms associated with bone mineral density in women from Northern México 320

Classical HLA alleles tag SNP in families from Antioquia with type 1 diabetes mellitus 329

Isolation of Bacillus cereus in school restaurants in Colombia 338

Full-term low birth weight and its relationship with the socioeconomic conditions of municipalities in Antioquia: Spatio-temporal analysis 345

Feeding in adults with type II diabetes mellitus in three public hospitals in Cundinamarca, Colombia 355

Immediate versus delayed breast reconstruction in breast cancer patients in Colombia: A cost-utility analysis 363

Flow cytometry in peripheral blood reticulocytes as a marker of chromosome instability in high-grade glioma patients 379

Neurogenesis and gliogenesis modulation in cerebral ischemia by CDK5 RNAi-based therapy 388

Drug utilization study of two generic antibiotics in a tertiary hospital in Bogotá 398

Characterization of potential drug-drug interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of a tertiary hospital in Bogotá 407

Prescribing patterns of antiparkinson drugs in a group of Colombian patients, 2015 417

Serum adipokine levels and insulin resistance in the first trimester of pregnancy in adolescents and their relationship with neonatal weight 427

Evaluation of the exposure to coal dust and prevalence of pneumoconiosis in underground mining in three Colombian departments 467

Effect of a standardized approach on infants hospitalized for apparent life threatening events 479

In vitro evaluation of the interchangeability of different brands of diclofenac sodium tablets available in the Colombian market 486

Effects of exercise on the cognition of older women treated with lovastatin 496

In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals 507

The frequency of allergic reactions to the triple viral vaccine in 94 patients with egg allergy 514

Provisional cut-off points for the diagnosis of sarcopenia in elderly people from Caldas (Colombia) 521

Profile of antiretroviral agents use in Colombia 527

Potential models of the geographic and climatic distribution of the *Amblyomma cajennense* complex (Acari: Ixodidae), a potential vector of *Rickettsia rickettsii* in Colombia 534

Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren from a rural and urban area in Colombia 545

Polymorphisms in alcohol dehydrogenase (*ADH1*) and cytochrome p450 2E1 (*CYP2E1*) genes in patients with cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma 555

The perception of different social agents in Colombia regarding biobanks for research purposes 569

Quality of life and perceived social support in people with HIV in Bogotá, Colombia 577

Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis 586

Mercury contamination in breast milk of nursing mothers in gold mining municipalities of Antioquia, Colombia s1-19

Molecular and clinical characterization of Colombian patients suffering from type III glycogen storage disease s1-30

Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis s1-43

Diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, and quality of life in patients with irritable bowel syndrome in Colombia s1-54

Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer´s disease mice model s1-62

Mental disorders and drug use in victims of the armed conflict in three cities in Colombia s1-70

Study of mutations in IDH1 and IDH2 genes in a sample of gliomas from Colombian population s1-86

Metabolic and inflammatory postprandial effect of a highly saturated fat meal and its relationship to abdominal obesity s1-93

Index of vulnerability of elderly people in Medellín, Barranquilla, and Pasto s1-101

Adaptation to Spanish and criterion validity of a scale for the screening of emotional and behavioral problems in early childhood s1-114

Prevalence of depressive symptoms and factorial invariance of the Center for Epidemiologic Studies (CES-D) Depression Scale in a group of Mexican s1-127

In vitro culture of L3 larvae of nematodes obtained from the African giant snail Lissachatina fulica (Mollusca: Gastropoda) in Santa Fe de Antioquia s2-24

Molecular detection of Salmonella spp., Listeria spp. and Brucella spp. in fresh artisanal cheese marketed in the city of Barranquilla: A pilot study s2-30

Genetic variability in coding regions of the surface antigen and reverse transcriptase domain of hepatitis B virus polymerase, Colombia, 2002-2014 ..... s2-37

Molecular detection of pathogenic Leptospira in synanthropic and wild rodents captured in Yucatán, México s2-51

Current characteristics of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in a cohort of hospitalized patients in Medellín, Colombia s2-59

Tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection: Epidemiological situation in the department of Meta, 2010- 2015 ..... s2-68

Exposure and sensitization to insects in allergic patients in the tropics s2-80

Mycobacterioses identified in the National Reference Laboratory of Colombia from 2012 to 2016 ..... s2-87

Novel larvicide tablets of Bacillus thuringiensis var. israelensis: Assessment of larvicidal effect on Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) in Colombia s2-95

Knowledge, practices and entomological aspects of dengue in Medellín, Colombia: A comparative study of neighborhoods with high and low incidence s2-106

Genetic diversity and population structure of Anopheles triannulatus s. l. in the department of Córdoba, Colombia, using DNA barcoding s2-117

Microcephaly in Colombia before the Zika outbreak: A systematic literature review s2-127

Brief communication

First record of the sand fly Warileya (Hertigia) hertigi from Antioquia, Colombia 277

Performance of molecular methods for identification of unusual subtypes of hepatitis C virus genotype 2 282

Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2014: Improved surveillance or increased prevalence? s1- 141

Nuclei ultrastructural changes of C6/36 cells infected with virus dengue type 2 ..... s2-135

Technical note

Detection of Treponema pallidum subspecies pallidum for the diagnosis of congenital syphilis by nested polymerase chain reaction 128

Topic review

A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis 437

Letters to the editor, 451, s2-144

Retraction, 289

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 Commitee 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 *Biomédic*a 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, Publindex, 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

___ Artículo original
___ Revisión de tema
___ Comentario
___ Presentación de caso
___ Carta al editor
___ Comunicación breve
___ Reseña histórica
___ Imágenes en biomedicina
___ Haga usted el diagnóstico
___ Reseña bibliográfica
___ Nota técnica
___ Ensayo

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 under-standing 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

___ Original article
___ Short communication
___ Technical note
___ Topic review
___ Historical paper
___ Essay
___ Commentary
___ Images in biomedicine
___ Case presentation
___ Make your own diagnosis
___ Letter to the editor
___ 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.