

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 39, No. 4 - Diciembre de 2019, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



**Portada:** *Bothrocophias microphthalmus*, hembra  
Garagoa, departamento de Boyacá

Fotografía: Juan Pablo Hurtado

Hacienda Galindo y Serpentario, Dirección de Producción, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia

Retoque digital: David A. Hernández Mora

Canon G15™

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 39, No. 4 - Bogotá, D.C., Colombia - Diciembre de 2019

---

## Comité Editorial

<b>EDITORES</b>	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
<b>EDITORES ASOCIADOS</b>	ENRIQUE ÁRDILA 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  JOSÉ MORENO-MONTOYA Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS Bogotá, D.C., Colombia	LEONARD MUNSTERMANN Yale University School of Medicine New Haven, CT, Estados Unidos  RAÚL PARDO Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia  OMAR SEGURA Federación Médica Colombiana Bogotá, D.C., Colombia  ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	

---

## Comité Científico

ARNOLDO BARBOSA Universidad del Tolima Ibagué, Colombia	ANDRÉS DE FRANCISCO Organización Mundial de la Salud Ginebra, Suiza	JOHN MARIO GONZÁLEZ Universidad de los Andes Bogotá, D.C., Colombia
ANTONIO BERMÚDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	FERNANDO DE LA HOZ Universidad Nacional de Colombia Bogotá, D.C., Colombia	FELIPE GUHL Universidad de los Andes Bogotá, D.C., Colombia
JORGE H. BOTERO Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JOSÉ LUIS DI FABIO Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos	ANTONIO IGLESIAS Universidad Nacional de Colombia Bogotá, D.C., Colombia
GUSTAVO ALONSO CABRERA Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JORGE HERNANDO DONADO Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia	JORGE JARA Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos
VÍCTOR CÁRDENAS University of Arkansas Little Rock, AK, Estados Unidos	CARLOS ANDRÉS FANDIÑO Universidad del Valle Cali, Colombia	ERNESTO JARAMILLO Organización Mundial de la Salud Ginebra, Suiza
ALBERTO CONCHA-EASTMAN Guatapé, Colombia	JOSÉ FIGUEROA World Health Organization Ginebra, Suiza	MARCELO LABRUNA Universidade de São Paulo São Paulo, Brasil
ZOILO CUÉLLAR Academia Nacional de Medicina Bogotá, D.C., Colombia	LUIS FERNANDO GARCÍA Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JAIRO LIZARAZO Hospital Universitario Erasmo Meoz Cúcuta, Colombia
LUIS GABRIEL CUERVO Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos	ALBERTO GÓMEZ Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, D.C., Colombia	JUAN GUILLERMO McEWEN Corporación para Investigaciones Biológicas Medellín, Colombia
PATRICIA DEL PORTILLO Corpogén Bogotá, D.C., Colombia	ENRIQUE GONZÁLEZ University of Texas Health Science Center at San Antonio San Antonio, TX, Estados Unidos	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  
Calí, 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

LUZ ÁNGELA SALGADO  
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 Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

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

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

# Contenido

## Editorial

Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos <i>Arley Gómez-López</i> .....	617
--	-----

## Presentación de caso

Paciente masculino con cariotipo 46 XX negativo para el gen <i>SRY</i> y sin ambigüedad genital: reporte de un caso <i>Andrea Casas-Vargas, Johanna Galvis, Jenny Blanco, Laura Rengifo, William Usaquén, Harvy Velasco</i> .....	622
Pediculosis <i>capitis</i> grave en una niña inscrita en una guardería <i>Ángela Medina, David López, Luis Reinel Vásquez</i> .....	631

## Artículo original

Ecuaciones para estimar la talla de ancianos colombianos mediante la altura de la rodilla <i>María Victoria Benjumea, Alejandro Estrada-Restrepo, Carmen Lucía Curcio</i> .....	639
Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos <i>Adriana Guzmán, Esteban Navarro, Leidy Obando, Jorge Pacheco, Korina Quirós, Leticia Vásquez, Milena Castro, Fernando Ramírez</i> .....	647
Mortalidad por desnutrición en el adulto mayor, Colombia, 2014-2016 <i>Magda Ginnette Rodríguez, Elba Giomar Sichacá</i> .....	663
Estrés oxidativo en células endoteliales inducido por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido <i>Manuela Velásquez, Manuel Alejandro Granada, Julián Camilo Galvis, Ángela María Álvarez, Ángela P. Cadavid</i> .....	673
Prevalencia de colonización vaginorrectal por <i>Streptococcus agalactiae</i> y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel <i>César Hernán Campo, María Fernanda Martínez, Juan Carlos Otero, Giovanna Rincón</i> .....	689
Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda mediante botellas de hemocultivo <i>Adriana Jiménez, Andrés Sánchez, Andrés Rey, Claudia Fajardo</i> .....	699
Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016 <i>Angie Zabaleta, Claudia Llerena</i> .....	707
Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017 <i>María José Sevilla-Sánchez, Diana Mora-Obando, Jhon Jairo Calderón, Jimmy Alexander Guerrero-Vargas, Santiago Ayerbe-González</i> .....	715
Desigualdades en salud según régimen de afiliación y eventos notificados al Sistema de Vigilancia (Sivigila) en Colombia, 2015 <i>Liliana Hilarión-Gaitán, Diana Díaz-Jiménez, Karol Cotes-Cantillo, Carlos Castañeda-Orjuela</i> .....	737
Frecuencia de visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones debido a exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes incluidos en dos modelos de atención <i>Abraham Ali, Luis Fernando Giraldo-Cadavid, Elizabeth Karpf, Luz Adriana Quintero, Carlos Eduardo Aguirre, Emily Rincón, Alma Irina Vejarano, Ivonne Perlaza, Carlos A. Torres-Duque, Alejandro Casas</i> .....	748
Patrones de prescripción de hipolipemiantes en pacientes de Colombia <i>Andrés Gaviria-Mendoza, Manuel E. Machado-Duque, Jorge E. Machado-Alba</i> .....	759
Infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela <i>Norieles del Carmen Zabala, Mariolga Berrizbeitia, Alicia Jorquera, Jéssicca Rodríguez, Leomery Romero</i> .....	769
<b>Comunicación breve</b>	
Primer reporte de <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i> (Skuse) en la Orinoquia colombiana <i>Malenna Camacho-Gómez, Liliana Patricia Zuleta</i> .....	785
<b>Revisión de tema</b>	
<i>Leptolegnia chapmanii</i> como alternativa biológica para el control de <i>Aedes aegypti</i> <i>Manuel E. Rueda, Isabella Tavares, Claudia C. López, Juan García</i> .....	798
<b>Cartas al editor</b> .....	811
<b>In memoriam</b> .....	818
<b>Índices</b> .....	821

# Contents

## Editorial

Microbiome, health and illnesses: probiotics, prebiotics and synbiotics <i>Arley Gómez-López</i> .....	617
---	-----

## Case presentation

Male patient 46,XX SRY-negative and unambiguous genitalia: A case report <i>Andrea Casas-Vargas, Johanna Galvis, Jenny Blanco, Laura Rengifo, William Usaquén, Harvy Velasco</i> .....	622
Severe <i>pediculosis capitis</i> in a nursery school girl <i>Ángela Medina, David López, Luis Reinel Vásquez</i> .....	631

## Original article

Estimation equations for the height of Colombian elders using knee height <i>María Victoria Benjumea, Alejandro Estrada-Restrepo, Carmen Lucía Curcio</i> .....	639
Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: An update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies <i>Adriana Guzmán, Esteban Navarro, Leidy Obando, Jorge Pacheco, Korina Quirós, Leticia Vásquez, Milena Castro, Fernando Ramírez</i> .....	647
Mortality due to malnutrition in older adults, Colombia, 2014-2016 <i>Magda Ginnette Rodríguez, Elba Giomar Sichacá</i> .....	663
Oxidative stress in endothelial cells induced by the serum of women with different clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome <i>Manuela Velásquez, Manuel Alejandro Granada, Julián Camilo Galvis, Ángela María Álvarez, Ángela P. Cadavid</i> .....	673
Vagino-rectal colonization prevalence by <i>Streptococcus agalactiae</i> and its susceptibility profile in pregnant women attending a third-level hospital <i>César Hernán Campo, María Fernanda Martínez, Juan Carlos Otero, Giovanna Rincón</i> .....	689
Recovery of aerobic and anaerobic bacteria from patients with acute appendicitis using blood culture bottles <i>Adriana Jiménez, Andrés Sánchez, Andrés Rey, Claudia Fajardo</i> .....	699
Extensively resistant tuberculosis, Colombia, 2006-2016 <i>Angie Zabaleta, Claudia Llerena</i> .....	707
Snakebite in the department of Nariño, Colombia: a retrospective analysis, 2008-2017 <i>María José Sevilla-Sánchez, Diana Mora-Obando, Jhon Jairo Calderón, Jimmy Alexander Guerrero-Vargas, Santiago Ayerbe-González</i> .....	715
Inequalities in health by regime of affiliation to the health system in events of obligatory notification, Colombia, 2015 <i>Liliana Hilarión-Gaitán, Diana Díaz-Jiménez, Karol Cotes-Cantillo, Carlos Castañeda-Orjuela</i> .....	737
Frequency of emergency department visits and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in patients included in two models of care <i>Abraham Alf, Luis Fernando Giraldo-Cadavid, Elizabeth Karpf, Luz Adriana Quintero, Carlos Eduardo Aguirre, Emily Rincón, Alma Irina Vejarano, Ivonne Perlaza, Carlos A. Torres-Duque, Alejandro Casas</i> .....	748
Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients <i>Andrés Gaviña-Mendoza, Manuel E. Machado-Duque, Jorge E. Machado-Alba</i> .....	759
<i>Trypanosoma cruzi</i> infection in puerperal women and their neonates at Barcelona, Anzoátegui State, Venezuela <i>Norielis del Carmen Zabala, Mariolga Berrizbeitia, Alicia Jorquera, Jéssicca Rodríguez, Leomery Romero</i> .....	769
<b>Brief communication</b>	
First report of <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i> (Skuse) in Orinoquia region of Colombia <i>Malenna Camacho-Gómez, Liliana Patricia Zuleta</i> .....	785
<b>Topic review</b>	
<i>Leptolegnia chapmanii</i> as a biological alternative to control <i>Aedes aegypti</i> <i>Manuel E. Rueda, Isabella Tavares, Claudia C. López, Juan García</i> .....	798
<b>Letters to the editor</b> .....	811
<b>In memoriam</b> .....	818
<b>Indexes</b> .....	821

## Editorial

### **Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos**

El hallazgo de la vida microscópica que se esconde en una gota de agua, realizado por el inventor del microscopio Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) en 1654, fue la puerta de entrada al estudio de la microbiología. Haciendo un paralelo, hoy podemos considerar que el avance en los métodos de secuenciación de alto rendimiento ha abierto el camino para la decodificación de genomas bacterianos de diferentes partes del cuerpo humano, base fundamental para el análisis del microbioma humano. Asimismo, el uso de nuevas tecnologías, especialmente las relacionadas con las ciencias -ómicas (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc.), ha permitido desarrollar proyectos como el iniciado en 2008 por investigadores de los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos, orientados a la comprensión de la correlación entre los cambios en el microbioma, la salud y la enfermedad en los seres humanos.

A partir del conocimiento derivado de estas investigaciones, se han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas, tales como probióticos, prebióticos y simbióticos. Dada la importancia creciente que este tipo de productos tiene en la práctica clínica, es necesario precisar estos conceptos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los probióticos como aquellos productos que contienen microorganismos vivos, los cuales, cuando se administran en la cantidad adecuada, tienen un efecto benéfico en la salud del huésped (1). Los prebióticos son sustancias derivadas de alimentos que no pueden ser digeridos, cuyo efecto beneficioso en el huésped está dado por su contribución al crecimiento, la actividad o ambos, de un tipo de bacterias. Los productos que contienen prebióticos y probióticos son denominados simbióticos.

### **Microbioma y salud**

En diversos estudios se ha demostrado que los fetos permanecen en un ambiente estéril, siempre y cuando la membrana amniótica permanezca intacta. Sin embargo, según varios estudios recientes, se han aislado bacterias simbióticas provenientes del meconio de fetos normales. Asimismo, durante el nacimiento y según la vía del parto (vaginal o cesárea), los recién nacidos adquieren bacterias por exposición a la flora vaginal y fecal materna o por microorganismos presentes en el ambiente. De hecho, se ha demostrado que los niños nacidos por cesárea tienen mayor proporción de especies y cepas, como *Bacteroides* spp., *Escherichia* spp., *Shigella* spp. y *Clostridium difficile* (2).

El microbioma del adulto depende de múltiples factores, como el sexo, el índice de masa corporal, los hábitos nutricionales y la actividad física, entre otros. Actualmente, el mayor número de estudios se ha centrado en la microbiota intestinal y ha evidenciado que existen más de 200

especies y subespecies de bacterias, lo cual representa entre 0,5 y 2 kg del peso corporal total de un individuo sano; no obstante, en su mayoría, corresponden a bacterias que no se pueden cultivar, lo cual dificulta su identificación por los métodos convencionales (2-4). La microbiota normal se ha relacionado con múltiples funciones: endocrinas, señalización neurológica, modificación de la densidad mineral ósea, maduración del sistema inmunológico, inhibición de patógenos, síntesis de vitaminas (K, B<sub>12</sub> y folato), metabolismo de sales biliares y modulación de algunos fármacos (5,6).

### **Microbioma y enfermedad**

La correlación entre el microbioma y distintas enfermedades en el humano, se deriva de la pérdida de las funciones benéficas o de su alteración por la invasión de microorganismos patógenos. Las enfermedades más relacionadas con alteraciones de esta naturaleza incluyen: las enfermedades cardiovasculares, las autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, la diabetes mellitus, la gastroenteritis, el síndrome de colon irritable, la artritis reumatoidea, las infecciones y el cáncer, y, también, modificaciones en el metabolismo de los fármacos.

Los principales factores asociados con riesgo cardiovascular son dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial, obesidad y generación de trimetilamina, ácidos biliares secundarios y ácidos grasos de cadena (7). La trimetilamina es metabolizada por bacterias en el intestino y hace tránsito al hígado por la circulación portal, donde las monooxigenasas portadoras de flavina sintetizan el N-óxido de trimetilamina. Este compuesto se ha asociado con el desarrollo de arteriosclerosis, trombosis, falla cardíaca, fibrosis y alteraciones en la función de los macrófagos. Por otra parte, la regulación de la flora intestinal ha demostrado ser de gran beneficio en las enfermedades cardiovasculares (8).

En cuanto a la correlación del microbioma con el sistema inmunológico, en diversos estudios se ha planteado la relación con la autoinmunidad, las alergias y las enfermedades inflamatorias, y el tipo de gérmenes en la cavidad oral, las vías aéreas y las vías digestivas. En el caso de la artritis reumatoidea, se ha encontrado una disminución de la familia de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* (8). La composición de la microbiota intestinal y el estado funcional del sistema inmunológico pueden determinar cuáles pacientes padecerán la enfermedad; de hecho, algunas de las medicaciones usadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea son antibióticos (cloroquina, sulfasalazina, minociclina y roxitromicina) (9).

Se ha postulado el rol del microbioma en el desarrollo del asma y sus distintas presentaciones (10,11). Algunos de los mecanismos propuestos incluyen:

1. La exposición en las etapas tempranas de la vida a ambientes con gran contenido de bacterias en individuos propensos a desarrollar asma en la infancia.
2. El efecto modulador de la microbiota en el desarrollo del sistema inmunológico.
3. El efecto de las infecciones virales agudas y los patrones de colonización bacteriana de las vías respiratorias en los niños con asma.
4. La colonización bronquial por genotipos de bacterias específicos, según el fenotipo del asma.

Con respecto a las enfermedades inflamatorias, el síndrome del intestino irritable es uno de los más ampliamente estudiados y, cuando se demuestran

infecciones gastrointestinales previas, se denomina síndrome de intestino irritable posinfeccioso. En este último, pueden observarse sobrepoblación bacteriana, y alteraciones cuantitativas y cualitativas de la microbiota intestinal y fecal (12). En el intestino delgado, se aumenta la permeabilidad intestinal y se estimulan mecanismos inmunológicos en la submucosa que derivan en una inflamación de bajo grado; incluso, esto se ha usado como justificación para usar antibióticos en su tratamiento (12,13).

En múltiples estudios se ha demostrado el carácter carcinogénico de microorganismos, como *Helicobacter pylori* y el virus del papiloma humano, en el cáncer gástrico y en el de cuello uterino, respectivamente. Sin embargo, recientemente se ha demostrado un aumento de la prevalencia de neoplasias con perfiles específicos de microbiota. Los microbiomas más frecuentemente asociados con neoplasias incluyen: *Fusobacterium nucleatum* en el cáncer de colon; Proteobacteria, Bacteroidetes y Firmicutes en el cáncer de páncreas; *Fusobacterium* y *Helicobacter bilis* en el cáncer de la vía biliar; *Streptococcus* spp. y *Prevotella* spp. en EL cáncer de esófago, y *Cutibacterium acnes*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. en el cáncer de próstata (14-19).

Otra de las propiedades de la microbiota es la capacidad de modificar el entorno donde se encuentra, gracias a su amplio potencial para modificar las reacciones de los fármacos, los metabolitos de los fármacos y otros xenobióticos; tal es el caso de 5-fluoruracilo a 5-fluoruridina que, mediante procesos enzimáticos, como la acetilación, alteran la estructura molecular de los fármacos y su acción.

### **Probióticos, prebióticos y simbióticos**

La traducción de los conocimientos generados a partir de los estudios del microbioma y su compleja interacción con el huésped, conjugada con la influencia de factores genéticos y epigenéticos, como un recurso terapéutico representado en el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, constituye un gran reto. A la fecha, existen múltiples estudios sobre la asociación de diversas especies y sus efectos benéficos en la salud.

El uso clínico más conocido de los probióticos es para prevenir complicaciones generadas por los antibióticos en los pacientes hospitalizados, en los cuales se ha logrado obtener una reducción hasta del 50 % de la infección por *C. difficile* (20). Los probióticos compuestos por diversas especies a una concentración de  $10^{11}$  o más unidades formadoras de colonias, utilizados por más de ocho semanas, han demostrado disminuir la presión arterial sistémica (21).

Uno de los productos secretados por *Streptococcus mutans* es la mutanobactina, la cual evita el crecimiento de *Candida albicans* (22).

A pesar del número creciente de estudios en los que se ha demostrado el efecto benéfico y seguro de los probióticos, es fundamental destacar que pueden tener efectos adversos graves, e incluso letales, en algunas poblaciones vulnerables, como las mujeres embarazadas, los pacientes inmunosuprimidos, con trasplantes o con alteraciones vasculares (23).

Los prebióticos y los simbióticos pueden ser una alternativa para los probióticos o parte de un complemento; de hecho, generalmente, aumentan la supervivencia en las vías digestivas de los microorganismos contenidos en los probióticos (24,25).

Si bien es evidente el avance logrado en el estudio de estos productos, no existe aún claridad acerca de las combinaciones ideales de microorganismos, la dosificación, la caracterización funcional y estructural de los productos secretados, los mecanismos comunes de acción para obtener su efecto benéfico, etcétera.

Dado el creciente auge de estos productos en el mercado y su potencial industrial y comercial, es un imperativo ético, científico y tecnológico, estudiar su eficacia, bioequivalencia, seguridad y vías de administración, y, en general, garantizar su uso clínico con el mayor margen de seguridad para los pacientes. Asimismo, es necesario establecer los estándares y controles de los procesos de producción que permitan garantizar la alta calidad del producto.

En cuanto al marco normativo, a excepción de los Estados Unidos, donde la *Food and Drug Administration* (FDA) considera que los estudios de los probióticos y prebióticos deben seguir el protocolo de un medicamento, en otros países se han utilizado protocolos de análisis menos rigurosos e, igualmente, metaanálisis y revisiones bibliográficas sistemáticas, como formas complementarias para evaluar su efecto benéfico (26,27).

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) –instituciones encargadas de establecer el marco regulador de estos productos– cuentan con una normativa para la evaluación de los medicamentos con probióticos, prebióticos o simbióticos y, también, sobre los requisitos para su producción y almacenamiento. Gracias a ello, desde hace más de 10 años se han aprobado diversos productos considerados como probióticos o prebióticos, y suplementos dietarios con probióticos, simbióticos o ambos.

Arley Gómez-López

Director, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

## Referencias

1. Reid G. Probiotics: Definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30:17-25.
2. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, *et al.* Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159:187-93. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>
3. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, *et al.* Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ.* 2013;185:385-94. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
4. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, *et al.* Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PLoS One.* 2016;11:e0154090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154090>
5. Kuleshov V, Jiang C, Zhou W, Jahanbani F, Batzoglou S, Snyder M. Synthetic long-read sequencing reveals intraspecies diversity in the human microbiome. *Nat Biotechnol.* 2016;34:64-9. <https://doi.org/10.1038/nbt.3416>
6. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2369-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
7. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, *et al.* Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016;165:111-24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
8. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.* 2012;33:459-66. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>

9. Edwards CJ. Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1477-9.
10. Haldar P Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, *et al*. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
11. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma -present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15: 57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
12. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1279-86. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.031>
13. Sachdev AH, Pimentel M. Antibiotics for irritable bowel syndrome: Rationale and current evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:439-45. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0284-2>
14. Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35:249-55. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt392>
15. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, *et al*. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*. 2017;170:548-63.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>
16. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, *et al*. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov*. 2018;8:403-16. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1134>
17. Mitsuhashi K, Noshō K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, *et al*. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*. . 2015;6:7209-20. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3109>
18. Liu Y, Lin Z, Lin Y, Chen Y, Peng XE, He F, *et al*. *Streptococcus* and *prevotella* are associated with the prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *J Med Microbiol*. 2018;67:1058-68. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000754>
19. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: A possible link to cancer evolution? *J Urol*. 2005;173:1969-74. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158161.15277.78>
20. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, *et al*. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents clostridium difficile infection: A systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1889-900.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003>
21. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64:897-903. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469>
22. Joyner PM, Liu J, Zhang Z, Merritt J, Qi F, Cichewicz RH. Mutanobactin A from the human oral pathogen *Streptococcus mutans* is a cross-kingdom regulator of the yeast-mycelium transition. *Org Biomol Chem*. 2010;8:5486-9. <https://doi.org/10.1039/c0ob00579g>
23. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:227-39. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.872627>
24. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401-12. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
25. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(pii):E1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
26. Food and Drug Administration. Investigational new drug applications (IND) — Determining whether human research studies can be conducted without an IND. Bethesda: Food and Drug Administration; 2013.
27. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, *et al*. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018;107:927-37. <https://doi.org/10.1111/apa.14270>

## Presentación de caso

# Paciente masculino con cariotipo 46 XX negativo para el gen *SRY* y sin ambigüedad genital: reporte de un caso

Andrea Casas-Vargas<sup>1</sup>, Johanna Galvis<sup>2</sup>, Jenny Blanco<sup>1</sup>, Laura Rengifo<sup>3</sup>, William Usaquén<sup>1</sup>, Harvy Velasco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Genética Clínica, Maestría en Genética Humana, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Citogenética, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

En la mayoría de los casos, la diferenciación sexual masculina ocurre con la participación del gen *SRY*. Sin embargo, se pueden presentar otros genotipos excepcionales, como en el caso que se presenta en este reporte.

Se trata de un paciente adulto de sexo masculino atendido en el Servicio de Paternidades del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia. Se le hicieron los análisis del gen de la amelogenina y de repeticiones cortas en tándem (*Short Tandem Repeat*, STR) específicas para el gen *SRY* con estuches comerciales de identificación humana, así como los de cariotipo convencional e hibridación *in situ* fluorescente del *SRY*, y el estudio de microdeleciones del cromosoma Y mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se le hizo la evaluación clínica y se le brindó asesoramiento genético. El paciente no presentaba ambigüedad genital, su cariotipo era 46 XX, y el perfil molecular era negativo para el gen *SRY* y positivo para el *ZFY*. Se le diagnosticó un trastorno de diferenciación sexual 46 XX testicular no sindrómico, una rara condición genética. Solo el 20 % de los pacientes con este diagnóstico son negativos para *SRY* y exhiben perfiles moleculares diversos. La información disponible parece indicar que el *ZFY* está relacionado con la diferenciación sexual masculina, aún en ausencia del gen *SRY*.

**Palabras clave:** trastornos testiculares del desarrollo sexual 46 XX; gen *SRY*; trastornos del desarrollo sexual; diferenciación sexual; secuencias repetidas en tándem; amelogenina.

## Male patient 46,XX *SRY*-negative and unambiguous genitalia: A case report

In most cases, male sexual differentiation occurs with *SRY* gene mediation. However, exceptional genotypes have been identified, as shown in this paper.

This was a male adult patient seen at the *Servicio de Paternidades, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia*. The following procedures were carried out: Amelogenin gene and short tandem repeat analyses using human identification commercial kits, conventional karyotype, *SRY* fluorescent *in situ* hybridization, PCR analysis for Y chromosome microdeletions, clinical evaluation, and genetic counseling.

We present an adult male with unambiguous genitalia, karyotype 46,XX, and an *SRY* negative and *ZFY* positive molecular profile. The diagnosis of nonsyndromic 46,XX testicular disorder of sex development (DSD) -a rare genetic condition- was established. Only 20 % of similarly diagnosed patients are *SRY* negative and exhibit diverse molecular profiles. Until now, available evidence seems to indicate that, even in the absence of *SRY*, the *ZFY* factor is involved in male sexual differentiation.

**Keywords:** 46,XX testicular disorders of sex development; genes, *SRY*; disorders of sex development; sex differentiation; tandem repeat sequences; amelogenin.

En el desarrollo sexual existen dos procesos principales: uno es la determinación sexual, es decir, lo que dirige el embrión indiferenciado hacia el desarrollo de la gónada bipotencial. El segundo es la diferenciación sexual, la cual ocurre por acción de los factores producidos por las gónadas (1). En los mamíferos —incluidos los humanos— se conoce ampliamente que el factor de la región de determinación sexual del cromosoma Y (*Sex-Determining Region Y, SRY*) cumple un papel clave en el desarrollo del testículo a partir de la gónada indiferenciada (2).

**Recibido:** 06/11/18  
**Aceptado:** 07/05/19  
**Publicado:** 22/05/19

### Citación:

Casas-Vargas A, Galvis J, Blanco J, Rengifo L, Usaquén W, Velasco H. Paciente masculino con cariotipo 46 XX negativo para el gen *SRY* y sin ambigüedad genital: reporte de un caso. *Biomédica*. 2019;39:622-30.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4687>

### Correspondencia:

Andrea Casas-Vargas, Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 N° 45-03, edificio 426, oficina 101, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (571) 316 5000, extensión 11635  
[laecasav@unal.edu.co](mailto:laecasav@unal.edu.co)

### Contribución de los autores:

Andrea Casas-Vargas, Jenny Blanco y William Usaquén: análisis de genotipificación de los STR autosómicos y el cromosoma Y, amplificación del gen *SRY* y de las regiones específicas para las microdeleciones del cromosoma Y  
Johanna Galvis y Harvy Velasco: consulta genética  
Laura Rengifo: cariotipo convencional y FISH del *SRY*  
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

### Financiación:

No se contó con financiación para la elaboración de este reporte de caso.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Por otro lado, la teoría clásica dicta que la diferenciación ovárica es una vía 'por defecto' que se ve inhibida en presencia del *SRY*. Sin embargo, en algunas contadas ocasiones, la diferenciación testicular puede ocurrir incluso en ausencia del cromosoma Y, lo cual da lugar a individuos 46 XX con fenotipo sexual masculino (3). Este tipo de síndromes genéticos es raro y se caracterizan por una discrepancia completa o parcial entre el sexo genético y el sexo fenotípico (4).

Aproximadamente, el 80 % de los pacientes con 46 XX y trastorno testicular del desarrollo sexual son positivos para el *SRY* y, usualmente, tienen un fenotipo masculino normal al nacer (5). El otro 20 % de hombres 46 XX son negativos para el *SRY* (*SRY*-) y muestran diferentes grados de masculinización, portan diferentes fenotipos y, a menudo, son estériles debido a la ausencia de las regiones *AZFa*, *AZFb* y *AZFc* (6).

Asimismo, en el humano existen dos genes que permiten determinar el sexo cromosómico del individuo, uno es el *AMELX*, localizado en el cromosoma Xp22,1-22,3, el cual mide 2.872 pares de bases (pb), y el *AMELY*, ubicado en el cromosoma Yp11,2, de 3.272 pb. Estos dos genes se emplean usualmente en los análisis forenses, y en ellos se obtienen fragmentos de 106 pb y 112 pb, respectivamente (7).

Se presenta aquí el caso de un individuo con cariotipo 46 XX negativo para *SRY*, así como su discusión a la luz de la literatura.

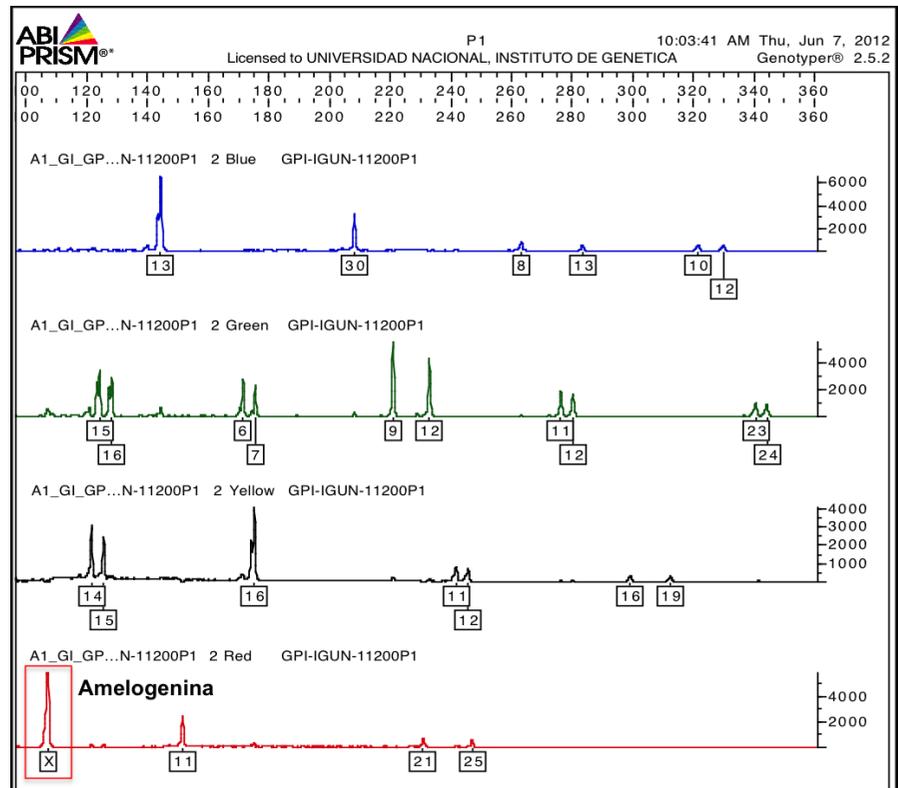
### Caso clínico

Un paciente de fenotipo masculino, de 40 años de edad, acudió al Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación Humana del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, para hacerse una prueba de paternidad.

Con el fin de establecer la paternidad, se tomó una muestra sanguínea en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que luego se goteó sobre una tarjeta FTA Whatman™; el ADN se extrajo según el protocolo de la *Food and Drug Administration* (FDA) y se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple usando el estuche comercial Identifiler™ de Applied Biosystems, el cual contiene 15 marcadores genéticos autosómicos del tipo de repeticiones cortas en tándem (*Short Tandem Repeat*, STR) y un marcador para el gen de la amelogenina que permite determinar el sexo en la muestra analizada.

El siguiente paso fue la electroforesis capilar en el secuenciador ABIPRISM 310™ (LabX), en tanto que los resultados se analizaron con los programas GeneScan y TaqMan Genotyper Software, para obtener el electroferograma con el perfil genético del paciente, en el cual se observó la ausencia de amplificación correspondiente al marcador genético amelogenina del cromosoma Y (figura 1). El resultado se confirmó realizando todo el proceso nuevamente.

Asimismo, se amplificaron 16 microsatélites (STR) para el cromosoma Y empleando el estuche Yfiler™ (Applied Biosystems), pero no se obtuvo el perfil genético de dicho cromosoma (no se presentan los datos), lo que sugería una delección del sitio de anillamiento de los iniciadores o la posible ausencia del cromosoma Y.



\* Licencia de la Universidad Nacional, Instituto de Genética

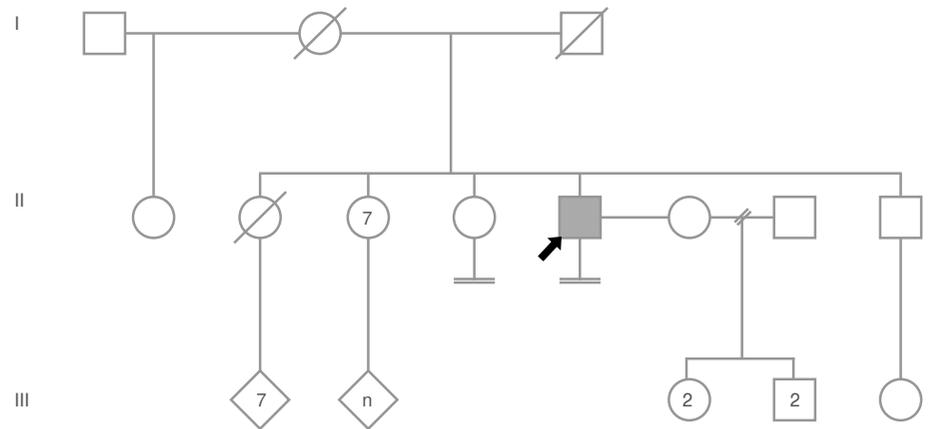
**Figura 1.** Electroferograma de la amplificación de 15 repeticiones cortas en tándem (STR) autosómicas y del gen de la amelogenina con el estuche Identifier®. En el recuadro rojo, se observa el marcador de la amelogenina y la ausencia de amplificación del cromosoma Y.

A continuación, se amplificó el gen *SRY* mediante PCR para un fragmento de 231 pb, empleando iniciadores específicos previamente publicados (7,8). Las secuencias de estos oligonucleótidos fueron las siguientes: *SRY* I: 5'-GGTCAAGCGACCCATGAAYGCNTT-3' y *SRY* II: 5'-GGTCGATACTTATAGTTCGGGTAYTT-3'. En la amplificación se empleó la mezcla maestra HotStarTaq Master Mix™ (Qiagen) 2X, y 0,8 μM de cada iniciador.

El programa de PCR utilizado fue el siguiente: un ciclo de desnaturalización inicial a 95 °C durante 15 minutos, 30 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 30 segundos, un ciclo de anillamiento a 55 °C durante 30 segundos, uno de elongación a 72 °C durante 30 segundos y una elongación final a 72 °C durante 10 minutos.

El producto se visualizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % teñido con Syber Safe™ (Invitrogen). Se confirmó el tamaño molecular de la banda con el patrón de peso molecular HyperLadder II™ (Bioline). Al comparar los resultados de la amplificación con el control positivo, no se observó la amplificación de esta región en la muestra estudiada.

En la valoración clínica, el paciente refirió ser fruto de la undécima gestación de padres no consanguíneos (figura 2). El parto fue domiciliario, en zona rural, y el paciente tenía escaso conocimiento de los antecedentes de la madre, quien, al parecer, falleció por complicaciones asociadas con el último parto. Según su propio relato, tuvo un neurodesarrollo normal, cursó la primaria básica y no continuó sus estudios por motivos socioeconómicos.



**Figura 2.** Árbol genealógico familiar. El paciente del caso índice (flecha) tiene una hermana, fruto de la misma unión parental, con infertilidad.

El paciente refirió haber desarrollado caracteres sexuales masculinos a los 13 años, aproximadamente, y negó haber presentado ginecomastia o hematuria. Refirió que sus parejas han sido todas mujeres y negó haber presentado síntomas de disfunción sexual. Desde hace 15 años tiene una pareja estable con la cual no ha concebido hijos. En cuanto a sus antecedentes familiares, refirió tener una hermana de 60 años con infertilidad, que no ha sido estudiada.

En el examen físico, se observó que el paciente presentaba el fenotipo masculino, con una talla de 1,56 m (puntuación estándar, *Z score*, de -2,7) y peso de 59,7 kg. Los signos vitales eran normales, no presentaba facies dismórfica, su vello facial era androgénico y no tenía ginecomastia. Sus genitales externos eran masculinos, con falo de 8 cm, testículos de 4 ml<sup>3</sup>, descendidos en el escroto y sin masas, distribución del vello púbico androide y etapa V en la escala de Tanner. No se registraron hallazgos que sugirieran la presencia de alguna enfermedad (figura 3).

Se solicitaron los siguientes exámenes de apoyo clínico: una ecografía pélvica con reporte normal, en la cual se evidenció crecimiento prostático y ausencia de útero u otras estructuras mullerianas; la testosterona total fue



**Figura 3.** Rostro del paciente. Obsérvese la distribución androide del vello facial.

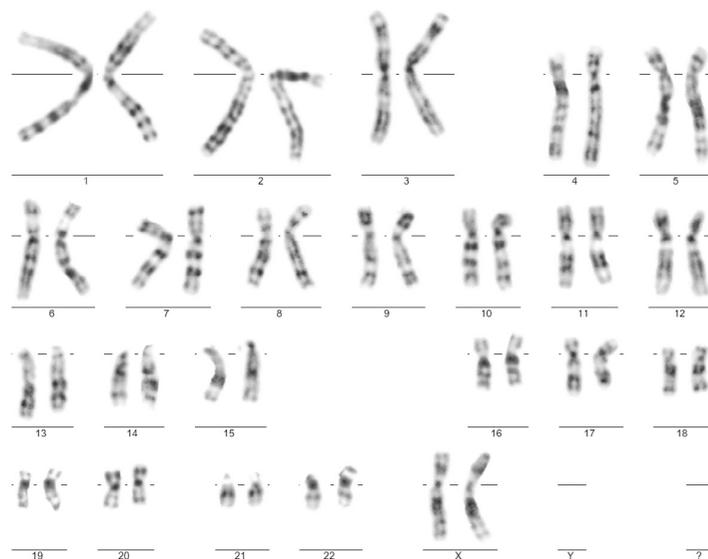
de 6,10 ng/dL (valor de referencia en hombres hasta los 49 años: 2,4-10,8 ng/dL); el estradiol, de 32,46 pg/mL (valor de referencia en hombres: 13-54 pg/mL), y la 17-hidroxiprogesterona, de 1,81 ng/ml (valor de referencia en hombres 0,6-3,3 ng/ml). Los valores de los electrolitos (mEq/L) fueron: calcio, 9,8 (normal); cloro, 111 (normal); potasio, 5,3 y sodio, 147 (normales).

No se registraron signos clínicos ni historia de ambigüedad genital. Una nueva muestra del paciente fue remitida al Grupo de Citogenética y, a partir de ella, se determinó el cariotipo 46 XX (figura 4). Además, se hizo el análisis por hibridación fluorescente *in situ* (*Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH) del gen *SRY*, el cual fue negativo [46 XX; ish (*DXZ1x2*, *SRY*-)] (figura 5).

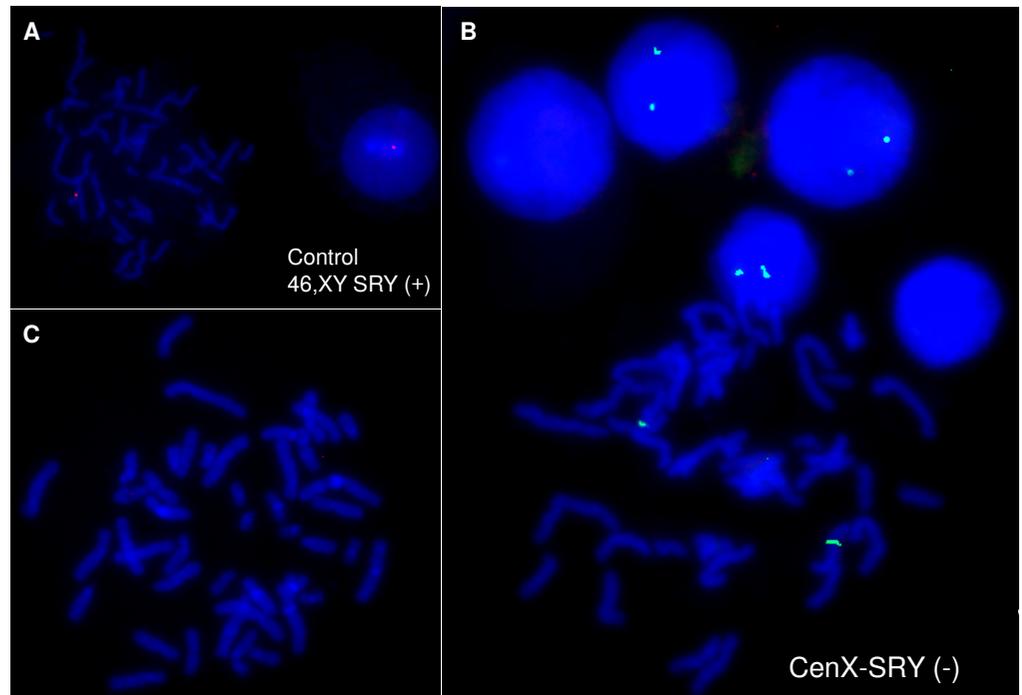
Por último, se estudiaron las microdeleciones del cromosoma Y mediante PCR y, siguiendo las directrices de la *European Academy of Andrology* (EAA) y la *European Molecular Quality Network* (EMQN) (9), se amplificaron cinco regiones específicas y se obtuvieron los siguientes resultados: *SRY*-, *ZFY*+ (homólogo de *ZFX*), *AZFa*-, *AZFb*- y *AZFc*-, lo que evidenció la ausencia completa del cromosoma Y en el paciente.

En una entrevista posterior, se le entregó al paciente el informe clínico y se le explicó su diagnóstico: trastorno de diferenciación sexual 46 XX testicular no sindrómico (anteriormente conocido como síndrome de reversión sexual 46 XX). El paciente firmó el consentimiento informado para la publicación de su caso y autorizó por escrito la toma de fotografías de su rostro.

El resultado de la prueba de paternidad fue de 'exclusión'. El paciente refirió haberse practicado con anterioridad este mismo examen en otra situación de presunta paternidad, el cual arrojó el mismo resultado. Se le explicó que su diagnóstico molecular de ausencia del cromosoma Y generalmente implica infertilidad. El paciente no asistió a la cita de control para recibir el resultado del espermograma y cambió sus datos de contacto sin reportarlo a la institución, por lo cual no fue posible continuar con el seguimiento.



**Figura 4.** Cariotipo 46 XX con bandeo G (650 bphs). La flecha indica los cromosomas sexuales X.



**Figura 5.** A. Análisis de FISH con sonda para el gen *SRY*, control *SRY* (+). B. Sonda para centrómero del cromosoma X en el paciente (lo que confirmó el cariotipo XX) (46 XX.ish (DXZ1x2)(SRY-) [200]). C. Ausencia de señal para el *SRY* en el paciente (Chromosome X Alpha and Y Alpha Satellite Probes Aquarius® Cytocell)

### Discusión

El trastorno de diferenciación sexual 46 XX testicular no sindrómico es una condición infrecuente en la población, con una incidencia de 1 en 20.000 nacidos vivos (5). En la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) se encuentra esta condición bajo el nombre de reversión sexual 46 XX (OMIM 400045).

Se cree que en los pacientes positivos para el *SRY* (*SRY*+) el cruce entre las regiones pseudoautosómicas de los cromosomas sexuales, el cual ocurre durante la meiosis paterna, puede causar una translocación resultante en este tipo de trastorno de diferenciación sexual (10). En los pacientes negativos para el *SRY* (*SRY*-), las causas son más complejas. Algunos autores han sugerido que hay diversos genes que contribuyen a la determinación del sexo, localizados en autosomas que inician la 'masculinidad' (11,12), lo cual sigue siendo materia de investigación.

En este caso, se hicieron exámenes de laboratorio para descartar otros posibles diagnósticos y se encontraron niveles normales de 17-hidroxiprogesterona, testosterona y estradiol. La ecografía pélvica no evidenció estructuras müllerianas ni remanentes de estas. Además, los electrolitos fueron normales. Por todo ello, se excluyó el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, la causa más frecuente de virilización en individuos XX (5). Otro diagnóstico diferencial es la translocación del gen *SRY* (10), lo cual se excluyó mediante los análisis de STR y de FISH. Por lo tanto, se consideró que el paciente hace parte del 20 % de individuos masculinos XX negativos para el *SRY*, es decir, que no poseen el gen *SRY* o carecen, por lo menos de forma sustancial, del material genético del cromosoma Y (5,11,12).

En estudios recientes se ha confirmado que, incluso en ausencia del *SRY*, puede ocurrir una diferenciación sexual masculina completa por sobreexpresión de genes como el *Sox9*, por reordenamientos del *Sox3*, o debido a mutaciones con pérdida de función en los genes *Wnt4* y *Rspo1* (13,14). En cuanto al fenómeno contrario, es decir, la reversión sexual masculina a femenina, en el ratón y en el humano existe un *locus* de reversión sexual sensible a la dosis ligado a X, el cual funciona como un represor de la vía masculina: el *DAX1* (12,14). Sin embargo, en el modelo de ratón, Meeks, *et al.*, confirmaron que las mutaciones en el gen *Dax1* conducirían, paradójicamente, a una reversión del sexo femenino a masculino (14), pero en humanos no se ha reportado aún este fenómeno.

En diversos artículos se han descrito tres grupos diferentes del trastorno de diferenciación sexual 46,XX testicular SRY- según las características fenotípicas. El paciente del presente caso se ajustaba al grupo clásico de hombres XX fenotípicamente normales (es decir, sin ambigüedad genital ni hermafroditismo); además, su talla era baja y presentaba hipogonadismo discreto, lo cual concuerda con reportes de casos similares en la literatura mundial (15-18).

En todos los casos reportados se registró invariablemente la esterilidad, pero los perfiles moleculares han sido variables (16). Rajender, *et al.*, reportaron un caso de reversión sexual 46 XX/SRY-, en el cual la causa molecular no pudo esclarecerse: la secuenciación y el análisis de la variación del número de copias del *SOX9* fueron normales, así como la secuenciación de la proteína DAX1, y con la PCR se excluyó la presencia de *ZFY*, *AZFb*, *AZFc* o cualquier otro material proveniente del cromosoma Y (15). En otro reporte de caso, dos hombres con azoospermia, miembros de una misma familia, presentaron un perfil 46 XX/SRY-, así como una triplicación de una región de 500 kb corriente arriba del gen *SOX9*. Los investigadores plantearon la hipótesis de que elementos reguladores allí presentes pudieran resultar afectados por dicha amplificación, produciendo de esta manera el fenotipo (17). Por el contrario, otros investigadores presentaron una ganancia similar en otro individuo y la clasificaron como un polimorfismo no relacionado con la clínica (18).

En el paciente de nuestro caso, se detectó mediante PCR la presencia del gen *ZFY*, el cual se ubica normalmente en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.2) y es homólogo del gen *ZFX* (19). También mediante PCR, Palmer, *et al.*, demostraron similitudes entre los genes *ZFY* y *ZFX*, los cuales se expresaron en tejidos fetales y adultos, en tanto que el *ZFX* se expresó en el cromosoma X inactivo presente en híbridos de ratón y humano (20). El comportamiento evolutivo de estos dos genes ha permitido estudiar su papel en la diferenciación sexual, concretamente en la aparición del cromosoma Y en los vertebrados (21).

Los casos de ZFY+ detectados mediante PCR podrían responder a una translocación del ZFY en uno de los autosomas, o en uno de los cromosomas X (22), pero es más probable que se deban a un evento de amplificación no específica, debido a que los cebadores empleados de manera consensuada pueden amplificar tanto el *ZFY* como el *ZFX* (9).

En un estudio de Tian, *et al.*, de 14 pacientes con trastorno de diferenciación sexual y cariotipo 46,XX, se identificó un perfil *SRY-/ZFX+* en tres de ellos, en tanto que siete resultaron *SRY+/ZFY+*. Todos estos individuos presentaban grados variables de ambigüedad genital (16) y ninguno de ellos presentaba un perfil 46 XX *SRY-/ZFY+*, tal como sucedía en el paciente colombiano del presente reporte.

A pesar de que no se pudo contar con nuevas muestras para precisar mejor el diagnóstico del paciente, es pertinente mencionar que el empleo de tecnologías de nueva generación, como la *Next Generation Sequencing* (NGS), los paneles para la detección de trastornos del desarrollo sexual, o la secuenciación del exoma facilitarían llegar a una conclusión etiológica.

### Conclusión

La disponibilidad de pruebas de diagnóstico molecular ha permitido investigar las posibles causas del trastorno de diferenciación sexual 46 XX testicular detectado en el paciente aquí descrito. Su perfil molecular es *SRY* negativo/*ZFY* positivo y, pese a los pocos reportes clínicos de las mismas características, los datos disponibles parecen indicar que esta amplificación no fue específica debido a limitaciones propias de la técnica. El empleo de la NGS en estos casos podría aportar más elementos para confirmar el diagnóstico genético, y facilitaría el asesoramiento y el pronóstico reproductivo.

### Agradecimientos

Al paciente, por su autorización escrita para la publicación de las imágenes que aparecen en este reporte de caso; a Martha Bueno, por el apoyo en el análisis de citogenética, y a Diana Patricia Martínez, profesional del Instituto Nacional de Salud, por el análisis mediante FISH del *SRY*.

### Referencias

1. Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:163-86. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.12.002>
2. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BR, Smith MJ, *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA binding motif. *Nature.* 1990;346:240-4. <https://doi.org/10.1038/346240a0>
3. Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Zhou Q, Jiang WJ, *et al.* 46,XX testicular disorder of sexual development with *SRY*-negative caused by some unidentified mechanisms: A case report and review of the literature. *BMC Urol.* 2014;14:104. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-104>
4. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand.* 1964;175(Suppl.412):25-8.
5. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring A, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458-65. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0447>
6. Rizvi AA. 46, XX man with *SRY* gene translocation: Cytogenetic characteristics, clinical features and management. *Am J Med Sci.* 2008;335:307-9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31811ec1b4>
7. Bashamboo A, Bhatnagar S, Kaur A, Sarhadi VK, Singh JR, Ali S. Molecular characterization of a Y-derived marker chromosome and identification of indels in the *DYS1* region in a patient with stigmata of Turner syndrome. *Current Science.* 2003;84:219-24.
8. Griffiths R, Tiwari B. Primers for the differential amplification of the sex-determining region Y gene in a range of mammal species. *Mol Ecol.* 1993;2:405-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.1993.tb00034.x>
9. Simoni M, Bakker R, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl.* 2004;27:240-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00495.x>
10. Dauwerse JG, Hansson KB, Brouwers AA, Peters DJ, Breuning MH. An XX male with the sex-determining region Y gene inserted in the long arm of chromosome 16. *Fertil Steril.* 2006;86:463.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.062>
11. Zakharia G, Krausz DJ. Sex reversal syndrome (XX male). *Urology.* 1990;36:322-4. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(90\)80238-l](https://doi.org/10.1016/0090-4295(90)80238-l)

12. Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardisi H, Al Said S, Sabanegh E. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. *Asian J Androl.* 2017;19:168-72. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.181224>
13. Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, *et al.* Identification of *SOX3* as an XX male sex reversal gene in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011;121:328-41. <https://doi.org/10.1172/JCI42580>
14. Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL. Dax1 is required for testis determination. *Nat Genet.* 2003;34:32-3. <https://doi.org/10.1038/ng1141>
15. Rajender S, Rajani V, Gupta N, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. *SRY*-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:341-6. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal030>
16. Tian L, Chen M, Peng JH, Zhang JW, Li L. Clinical characteristics, cytogenetic and molecular findings in patients with disorders of sex development. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014;34:81-6. <https://doi.org/10.1007/s11596-014-1235-y>
17. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli M, Della Mina E, Forlino A, *et al.* XX males *SRY* negative: A confirmed cause of infertility. *J Med Genet.* 2011;48:710-2. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100036>
18. Xia XY, Zhang C, Li TF, Wu QY, Li N, Li WW, *et al.* A duplication upstream of *SOX9* was not positively correlated with the *SRY*-negative 46,XX testicular disorder of sex development: A case report and literature review. *Mol Med Rep.* 2015;12:5659-64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4202>
19. Su H, Lau Y. Demonstration of a stage-specific expression of the ZFY protein in fetal mouse testis using anti-peptide antibodies. *Mol Reprod Dev.* 1992;33:252-8. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080330304>
20. Palmer MS, Berta P, Sinclair AH, Pym B, Goodfellow PN. Comparison of human ZFY and ZFX transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:1681-5.
21. Slattery JP, Sanner-Wachter L, O'Brien SJ. Novel gene conversion between X-Y homologues located in the nonrecombining region of the Y chromosome in Felidae (Mammalia). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:5307-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5307>
22. De la Chapelle A, Hästbacka J, Korhonen T, Mäenpää J. The etiology of XX sex reversal. *Reprod Nutr Dev.* 1990;(Suppl.1):39s-49.

## Presentación de caso

# Pediculosis *capitis* grave en una niña inscrita en una guardería

Ángela Medina<sup>1,2</sup>, David López<sup>1,2</sup>, Luis Reinel Vásquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología, Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>2</sup> Corporación del Laboratorio al Campo, Bogotá, D.C., Colombia

La pediculosis *capitis* es la ectoparasitosis más frecuente a nivel mundial. La infestación es causada por *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza) y afecta el cabello, el cuero cabelludo y la piel. Rara vez se manifiesta con otro tipo de sintomatología y, por lo general, su curso es benigno si se trata adecuadamente.

Se presenta el caso de una menor con pediculosis *capitis* de 18 meses de evolución, asociada con forúnculos, lesiones cutáneas, múltiples adenopatías y anemia, que no mejoró tras la aplicación del champú.

Inicialmente, llamó la atención la presencia de forúnculos, alopecia y adenopatías. La persistencia de la pediculosis *capitis* y el rascado intenso alteraron la integridad de la epidermis y facilitaron las infecciones secundarias por bacterias patógenas y oportunistas que produjeron impétigo, furunculosis, excoriaciones, costras hemáticas, anemia, alopecia y linfadenopatías. La pediculosis *capitis* afectó notoriamente a la paciente al causarle problemas psicológicos y de salud, agudizados por su condición económica y social. La paciente presentó manifestaciones clínicas poco frecuentes (furunculosis, anemia, fiebre, alopecia y adenopatías), lo cual se vio facilitado por la persistencia de los factores de riesgo y el hecho de que no se le inspeccionaba la cabeza ni se removían los insectos. La educación sobre los factores de riesgo y el control sanitario es indispensable para controlar la infestación.

**Palabras clave:** *Pediculus*; infestaciones por piojos; furunculosis; anemia; niño; Colombia.

### Severe pediculosis *capitis* in a nursery school girl

Pediculosis *capitis* is the most frequent ectoparasitosis around the world. The infestation is caused by *Pediculus humanus capitis* (head louse), which affects hair, scalp, and skin. It rarely presents with more symptoms and in the majority of the cases, it shows a benign course if treated properly.

We present the case of a nursery school girl with head lice infestation for 18 months. She did not improve after the shampoo treatment. This case was associated with furunculosis, skin lesions, multiple adenopathies, and anemia.

Initially, the presence of boils, alopecia, and lymphadenopathy was evident. The persistence of pediculosis *capitis* and intense scratching induced changes on skin integrity, facilitating opportunistic bacterial superinfection that led to impetiginization, furunculosis, excoriations, hematic scabs, anemia, alopecia, and lymphadenopathies. Pediculosis *capitis* affected the patient triggering psychological, economic, social, and other health problems. The patient presented uncommon symptoms (furunculosis, anemia, fever, alopecia, and adenopathies) resulting from the persistence of risk factors and the absence of head inspection and mechanical removal of insects. The education about the risk factors, as well as sanitary controls, are essential to contain the infestation.

**Keywords:** *Pediculus*; lice infestations; furunculosis; anemia; child; Colombia.

La pediculosis es la ectoparasitosis más frecuente a nivel mundial. En los seres humanos ocasiona tres formas clínicas por la acción de tres especies de piojos: la pediculosis *corporis* (del cuerpo), la pediculosis pública (*phthiriasis*) y la pediculosis *capitis*. Esta última es causada por el piojo de la cabeza *Pediculus humanus capitis* (familia Pediculidae), insecto hematófago del orden Phthiraptera y del suborden Anoplura. El ciclo de vida de *P. humanus capitis* se desarrolla exclusivamente en el ser humano, y afecta el cabello, el cuero cabelludo y la piel (1,2).

La pediculosis *capitis* ha acompañado a los humanos desde hace millones de años; probablemente, los insectos se dispersaron desde África hacia el resto del mundo por medio de las migraciones humanas (2). La pediculosis *capitis* se

**Recibido:** 23/01/19  
**Aceptado:** 09/05/19  
**Publicado:** 13/05/19

#### Citación:

Medina Á, López D, Vásquez LR. Pediculosis *capitis* grave en una niña inscrita en una guardería. Biomédica. 2019;39:631-8.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4855>

#### Correspondencia:

David López, Carrera 6D N° 27CN-37, Popayán, Colombia  
Teléfono: (57) (300) 332 4441  
davlopez@unicauca.edu.co

#### Contribución de los autores:

Ángela Medina y David López: seguimiento clínico de la menor, recolección de insectos e intervención en la familia  
Luis Reinel Vásquez: asesoría en el seguimiento clínico de la menor  
Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

No hubo financiación.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

distribuye por todo el mundo, y afecta principalmente a mujeres y a niños entre los 3 y los 12 años. Cada año se presentan en el mundo 12 millones de casos nuevos de infestación por piojos de la cabeza (3). En Colombia no hay informes de prevalencia o incidencia de esta condición a nivel nacional o departamental, aunque se han hecho algunos estudios de prevalencia en Bogotá (8,7 %) en el 2008 (4) y en Popayán (11,5 %) en el 2017 (5).

El prurito es el síntoma más común de la pediculosis *capitis* y se presenta por la reacción alérgica a la saliva del insecto. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta suele ser asintomática, especialmente si no ha habido exposición previa, porque el huésped adquiere sensibilidad al antígeno del insecto cuatro a seis semanas después de entrar en contacto con su saliva (6,7). El prurito se manifiesta en 14 a 36 % de los casos (6). Los afectados rara vez presentan fiebre, malestar, irritabilidad o adenopatías cervicales u occipitales (7).

El curso de la pediculosis *capitis* suele ser benigno si el manejo es oportuno, aunque el parásito puede ocasionar graves complicaciones, como infestaciones excesivas (3), prurito intenso, lesiones secundarias al rascado o enfermedades emergentes graves transmitidas por los mismos piojos: tífus epidémico, transmitido por *Rickettsia prowazekii*; fiebre de las trincheras y endocarditis, por *Bartonella quintana*; fiebre recurrente, por *Borrelia recurrentis*; peste, por *Yersinia pestis*, e infección por *Acinetobacter baumannii* (8).

El objetivo de este artículo fue presentar el caso de una menor de edad con pediculosis *capitis* de larga evolución que desencadenó graves alteraciones en su estado de salud, y resaltar la importancia de adoptar medidas de promoción, prevención y control.

### Presentación del caso

La paciente tenía cuatro años de edad y asistía al preescolar; provenía de una zona urbana de bajo nivel socioeconómico en Popayán y presentaba un cuadro clínico de 18 meses de evolución consistente en prurito intenso en cuero cabelludo, región retroauricular, orejas, cuello, nuca y cara.

Inicialmente, la niña fue tratada con champú medicado (permetrina al 1 %) aplicado por la madre durante un mes, que no logró la erradicación completa. Además, la niña refirió la presencia de numerosos piojos que se desplazaban desde la cabeza hasta su cara, espalda alta y hombros; incluso, se la observó jugando con los insectos. La niña presentaba anemia (hemoglobina: 9,5 g/dl) desde hacía seis meses, pero no había recibido tratamiento médico.

La madre refirió que en los cuatro meses anteriores habían aparecido lesiones en el cuero cabelludo y en la cara (figuras 1 y 2) de la niña, y había presentado picos febriles esporádicos no cuantificados, astenia y adinamia. Además, dos meses atrás, se le había diagnosticado hipotiroidismo, el cual tampoco estaba siendo tratado en el momento de la consulta.

En el examen físico se encontró que la niña se mostraba irritable y presentaba palidez cutánea generalizada. En la cabeza eran visibles zonas de alopecia fronto-temporal con forúnculos de base eritematosa y centro purulento (figura 1), de olor fétido y dolorosos a la palpación, así como inflamación generalizada del cuero cabelludo, costras hemáticas (figura 3) y excoriaciones que sugerían rascado intenso. En la cara se observaron múltiples pápulas rojas, indoloras, de diferente diámetro, ubicadas en la frente, los párpados superiores, el dorso de la nariz, las mejillas y el mentón (figura 2). La niña también presentaba adenopatías retroauriculares, en la nuca, submandibulares y cervicales.



**Figura 1.** Forúnculo con centro purulento amarillo rodeado de eritema e inflamación, ubicado en la región fronto-temporal; zona de alopecia.



**Figura 2.** Múltiples pápulas rojas en: a) frente y dorso de la nariz; b) párpado superior; c) mentón.



**Figura 3.** Costras hemáticas en el cuero cabelludo (flechas).



**Figura 4.** Inspección de la cabeza en búsqueda de liendres, ninfas y piojos –pequeñas formas ovaladas blancas o amarillentas.

Los insectos se extrajeron con ayuda de peines microacanalados para liendres. Se observaron abundantes liendres, ninfas y piojos adultos en las regiones frontal, parietal, temporal, occipital y retroauricular, así como en la ropa (figura 4).

La menor y su familia viven en una casa de estrato socioeconómico 1. La vivienda tiene dos habitaciones donde duermen siete personas y la niña lo hace en una cama con tres personas más (sus padres y un hermano). La niña se baña el cabello y el cuerpo una vez por semana y comparte los peines, las toallas y los accesorios para el cabello.

Los padres de la menor solo cursaron la primaria y ellos mismos comentaron que no inspeccionaban la cabeza de su hija, tampoco peinaban su cabello con el peine para liendres ni extraían manualmente los piojos. Además, cinco de los siete habitantes de la casa referían tener prurito en el cuero cabelludo, lo cual se confirmó por visualización de los insectos; sin embargo, la menor era la única que presentaba pediculosis *capitis* grave.

Tres de los cinco sujetos afectados en el núcleo familiar eran adultos mayores de 25 años (dos mujeres y un hombre), y había un niño de tres años. Se les brindó educación sobre las medidas de control ambiental (no compartir peines, gorras, accesorios para el cabello, toallas ni cama) y se les explicó la necesidad de dar tratamiento a cada uno de los miembros del hogar afectados para lograr un control efectivo, pero se rehusaron a recibirlo.

En este caso, las condiciones económicas y sociales de la familia se reflejaban en el descuido de la menor y en las limitaciones para acceder a un centro de salud donde le aplicarían el tratamiento e hicieran el seguimiento médico. En este contexto, no se cumplía con las citas de seguimiento y el acceso a la vivienda de la niña era difícil debido a problemas de orden público, por lo cual las lesiones de la piel no fueron tratadas y no se pudo verificar si la niña se curó.

#### **Consideraciones éticas**

La madre de la menor firmó el consentimiento informado para publicar el caso; además, la niña dio su asentimiento verbal.

## Discusión

El presente caso de pediculosis *capitis* grave llama la atención, dado que rara vez se reportan casos con tal grado de compromiso dermatológico (9).

La pediculosis *capitis* es un problema de salud pública en Colombia y el mundo que afecta a la población sin distinción de edad, sexo o condición socioeconómica. Es la infestación más frecuente en niños, especialmente entre los 3 y los 11 años de edad (10,11), y tiene un efecto negativo en el individuo y en su entorno porque conlleva graves problemas psicológicos, económicos, sociales y de salud debido a las infecciones secundarias (4).

En este caso se hicieron visitas al hogar infantil al que acudía la niña durante tres meses. A pesar de que se eliminaron las formas móviles de *P. humanus capitis* en cada intervención, la mejoría de la niña era parcial porque los padres le aplicaban el champú antipiojos (permetrina al 1 %), pero no hacían la remoción mecánica de los insectos ni el lavado de prendas y de otros objetos capaces de transmitir los insectos.

Según la cuidadora y la psicóloga a cargo de la guardería, la niña presentaba episodios de ansiedad, incomodidad, vergüenza, aislamiento, ausentismo escolar y efectos psicosociales. Tanto la paciente como su familia eran estigmatizadas por una comunidad convencida de que la pediculosis *capitis* se debe exclusivamente a deficiencias en los hábitos higiénicos, cuando el mayor factor de riesgo es convivir con un individuo afectado.

El manejo de esta ectoparasitosis se dificulta en algunos casos (4), por lo que es necesaria la educación para su control (3). Se capacitó a la niña y a su familia sobre los principales factores de riesgo: tener contacto cercano con una persona infestada, el hacinamiento y el compartir peines, toallas, ropa, sombreros o accesorios para el cabello (12-14). Otros factores de riesgo son la ausencia o el bajo nivel de escolaridad de los cuidadores, tener bajos ingresos económicos en el hogar, bañarse la cabeza menos de tres veces a la semana y tener cabello largo (4,5).

La niña de este caso pertenece a una familia de pocos ingresos económicos, lo que dificulta la compra del champú pediculicida, los peines microacanalados para liendres (indicados para desparasitar) y el transporte a los centros de salud. El cuadro clínico de la paciente puede considerarse una complicación crónica de infestación por piojos de la cabeza, agravada por el manejo inadecuado, la persistencia del riesgo y las condiciones socioeconómicas del hogar.

A pesar de que en la literatura científica no se encuentra una definición de pediculosis *capitis* crónica o recurrente, se consideró que la niña sufría de una infestación grave, dado que esta progresó a partir del primer contacto con *P. humanus capitis*, que no hubo una nueva infestación y, tampoco, curación completa. Asimismo, hubo varios factores que favorecieron la persistencia y las complicaciones posteriores: el antecedente del uso inadecuado del champú de permetrina al 1 % (no fue formulado por un médico); el hecho de que no se hacía la extracción manual de los insectos ni se trató a los demás miembros del hogar ni el ambiente (prendas de vestir, ropa de cama); además, la niña compartía los utensilios de uso personal y se lavaba la cabeza solo una vez por semana. Asimismo, presentaba pápulas en su rostro, forúnculos y anemia, los cuales se han asociado con casos graves de pediculosis *capitis* (los piojos pueden desplazarse y descender a la cara, el cuello y el tronco superior).

El curso clínico de la paciente no se habría complicado si se hubiera hecho una intervención oportuna y adecuada. Según la literatura médica, el prurito del cuero cabelludo es la manifestación más común, pero pueden aparecer pápulas rojizas, eritematosas y pruriginosas cuatro a seis semanas después de la infestación inicial (14). Si la pediculosis *capitis* persiste, el rascado rara vez altera la epidermis del cuero cabelludo, pero puede causar su despigmentación y adelgazamiento, lo que propiciaría las infecciones secundarias por bacterias que llevan a desarrollar la presencia crónica de impétigo del cuero cabelludo, forunculosis, excoriaciones, costras hemáticas y linfadenopatías locales (7,10,12,14). La alopecia focal se ha descrito como una presentación atípica de la pediculosis *capitis* (zonas de alopecia fronto-temporal bilateral) (6,15).

En cuanto a la posible asociación directa de la picadura de los piojos, o la indirecta (reacción alérgica), con las lesiones en la cara de la niña, la madre de la menor relataba que antes de que se infestara no presentaba tales lesiones, y que en algunas noches se le dificultaba conciliar el sueño, lo que atribuía a los insectos. Estas raras manifestaciones clínicas son evidentes en las fotografías de la niña.

El único antecedente patológico de la paciente era el hipotiroidismo detectado dos meses antes, el cual cursaba sin tratamiento. No se pudo determinar la causa de la anemia, pero la niña no tenía parasitismo intestinal, desnutrición ni pérdida crónica de sangre, además de la causada por la pediculosis *capitis*. Por ello, la infestación de 18 meses de evolución se podría asociar con la anemia ferropénica de la niña, asociación que se ha comprobado recientemente. Speare, *et al.*, determinaron que durante una infestación grave los piojos consumen, en promedio, 20,8 ml de sangre al mes, lo que favorece el desarrollo de este tipo de anemia (16). Asimismo, Guss, *et al.*, estudiaron durante cuatro años todos los casos graves de infestación con piojos de la cabeza y del cuerpo, y no encontraron otra explicación de la anemia, la cual se manifestaba con niveles de hemoglobina por debajo de 6 g/dl, niveles bajos de ferritina sérica e índices microcíticos de glóbulos rojos (17).

Se concluye que, en la pediculosis *capitis* de larga evolución asociada con un gran número de piojos, la anemia ocurre por una pérdida crónica de sangre. La infestación por piojos recurrente, prolongada o grave debe considerarse, entonces, como una posible causa de la anemia por déficit de hierro, especialmente en niños con hábitos de higiene inadecuados y condiciones socioeconómicas precarias (7,18), como en el caso de la presente paciente.

### **Diagnóstico**

El método de elección para el diagnóstico de la pediculosis *capitis* es la inspección visual de las liendres, las ninfas o los piojos adultos. El uso del peine para liendres en el cabello húmedo facilita la remoción de los insectos, pues lentifica su desplazamiento (1,11).

### **Tratamiento**

El tratamiento más común para la pediculosis *capitis* es la aplicación tópica de un pediculicida: la permetrina y la ivermectina son los más empleados, pues el malatión y el lindano se han asociado con reacciones adversas y neurotoxicidad (1,19). Sin embargo, el tratamiento más efectivo contra esta condición es la extracción manual o remoción mecánica de los insectos con un peine microacanalado para liendres, tal como lo emplearon

los autores durante las visitas a la institución educativa. Este es un método fácil, seguro, económico y efectivo, aunque requiere dedicación y tiempo del cuidador (12). También, es importante tratar a todos los miembros del hogar, lo que en este caso no fue posible por las dificultades para desplazarse hasta la vivienda, e intervenir en el medio ambiente para evitar la transmisión de los piojos; se recomienda lavar las prendas de vestir y la ropa de cama a 50 °C, o sumergirlas en una solución pediculicida durante una hora (14).

### **Resistencia pediculicida**

Desde principios de la década de 1990 se ha evidenciado que los piojos han adquirido la capacidad de sobrevivir a productos pediculicidas (resistencia pediculicida), lo que ha contribuido al incremento de la incidencia de la infestación (19). Este es el caso de la mutación de los genes *kdr*, que codifican para los canales de sodio involucrados en los mecanismos de resistencia al efecto pediculicida de la permetrina (20,21).

Es probable que los insectos de la paciente hayan adquirido resistencia al principio activo del champú (permetrina), lo que explicaría la cronicidad de la infestación, aunque en este caso se ofrecieron otras opciones terapéuticas. En Colombia, no se han hecho estudios de resistencia pediculicida y, hasta el momento, no se ha determinado un protocolo de manejo de estas situaciones. Asimismo, los cuidadores manifestaron que no contaban con un adecuado servicio de salud y tampoco tenían los recursos económicos para adquirir los medicamentos. Se hizo énfasis en que los padres de la paciente siguieran practicando la remoción manual (mecánica) de los insectos.

### **Conclusiones**

Este es un caso de pediculosis *capitis* grave acompañada de infecciones secundarias. La paciente presentó síntomas poco frecuentes de pediculosis *capitis* en los reportes de casos (forunculosis, anemia, fiebre, alopecia y adenopatías), resultantes de la persistencia de los factores de riesgo, y la ausencia de inspección de la cabeza y de la remoción mecánica de los insectos.

La pediculosis *capitis* es una infestación totalmente prevenible que amerita atención e intervención oportunas, debido a las múltiples complicaciones que puede ocasionar. La educación en los hogares, las escuelas y los centros de salud es fundamental para conocer los factores de riesgo, evitar la transmisión de los piojos y concienciar a la comunidad frente a las situaciones de discriminación, estigma y diseminación de tópicos de índole psicosocial a las que se ven sometidos los afectados. En el caso de esta niña, hubo afectación psicológica por la pediculosis *capitis*.

Las entidades gubernamentales pertinentes deberían brindar una mayor atención a esta condición, así como educación sobre ella e incentivos para la investigación sobre la epidemiología y la resistencia pediculicida en cada departamento. La infestación por piojos de la cabeza debería considerarse como un problema de salud pública preocupante en Colombia.

### **Referencias**

1. Feldmeier H. Pediculosis capitis: New insights into epidemiology, diagnosis and treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2105-10. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1575-0>
2. Bonilla DL, Durden LA, Eremeeva ME, Dasch GA. The biology and taxonomy of head and body lice—implications for louse-borne disease prevention. PLoS Pathog. 2013;9:e1003724. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003724>

3. Doroodgar A, Sadr F, Doroodgar M, Doroodgar M, Sayyah M. Examining the prevalence rate of *Pediculus capitis* infestation according to sex and social factors in primary school children. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2014;4:25-9. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60308-X)
4. Moncada LI, Ríos SM, Fernández JA, Rivas F, Sáenz ML. Prevalencia y factores asociados a la pediculosis en niños de un jardín infantil de Bogotá. *Biomédica*. 2008;28:245-51. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i2.95>
5. López-Valencia D, Medina-Ortega A, Vásquez-Arteaga L. Prevalence and variables associated with pediculosis capitis in kindergarten children from Popayán, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2017;65:425-8. <https://doi.org/10.15443/revfacmed.v65.n3.58812>
6. Meister L, Ochsendorf F. Head lice: Epidemiology, biology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:763-72. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0763>
7. Madke B, Khopkar U. Pediculosis capitis: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:429-38. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.98072>
8. Amanzougaghene N, Fenollar F, Sangaré AK, Sissoko MS, Doumbo OK, Raoult D, *et al*. Detection of bacterial pathogens including potential new species in human head lice from Mali. *PLoS One*. 2017;12:e0184621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184621>
9. Connor CJ, Selby JC, Wanat KA. Severe pediculosis capitis: A case of "crusted lice" with autoeczematization. *Dermatol Online J*. 2016;22.
10. Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:1-4. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(03\)02729-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)02729-4)
11. Jahnke C, Bauer E, Hengge UR, Feldmeier H. Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis: Visual inspection vs wet combing. *Arch Dermatol*. 2009;145:309-13. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.587>
12. Frankowski BL, Bocchini JA. Clinical report—head lice. *Pediatrics*. 2010;126:392-403. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1308>
13. Driscoll DM, Tronic B. Pediculosis capitis. *N Engl J Med*. 1996;335:790. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351105>
14. Rodríguez-Fernández R, Gómez-Campderá J. Pediculosis en la infancia. *Acta Pediatr Esp*. 2006;64:419-24.
15. Hall RR, McMichael AJ. Circumscribed alopecia: An unusual manifestation of pediculosis capitis. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:513-4. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01596.x>
16. Speare R, Canyon D V, Melrose W. Quantification of blood intake of the head louse: *Pediculus humanus capitis*. *Int J Dermatol*. 2006;45:543-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02520.x>
17. Guss DA, Koenig M, Castillo EM. Severe iron deficiency anemia and lice infestation. *J Emerg Med*. 2011;41:362-5. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.05.030>
18. Hau V, Muhi-Iddin N. A ghost covered in lice: A case of severe blood loss with long-standing heavy pediculosis capitis infestation. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206623>
19. López-Valencia D, Medina-Ortega A, Mosquera-Monje S, Vásquez-Arteaga L. Actualización y perspectiva integrada de la pediculosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2017;25:38-48.
20. Ponce-García G, Villanueva-Segura K, Trujillo-Rodríguez G, Rodríguez-Sánchez IP, López-Monroy B, Flores AE. First detection of the *Kdr* mutation T929I in head lice (Phthiraptera: Pediculidae) in schoolchildren of the Metropolitan Area of Nuevo León and Yucatán, México. *J Med Entomol*. 2017;54:1025-30. <https://doi.org/10.1093/jme/tjx045>
21. Gellatly KJ, Krim S, Palenchar DJ, Shepherd K, Yoon KS, Rhodes CJ, *et al*. Expansion of the knockdown resistance frequency map for human head lice (Phthiraptera: Pediculidae) in the United States using quantitative sequencing. *J Med Entomol*. 2016;53:653-9. <https://doi.org/10.1093/jme/tjw023>

Artículo original

## Ecuaciones para estimar la talla de ancianos colombianos mediante la altura de la rodilla

María Victoria Benjumea<sup>1</sup>, Alejandro Estrada-Restrepo<sup>2</sup>, Carmen Lucía Curcio<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Nutral, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación Demografía y Salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Gerontología y Geriatria, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

**Introducción.** La estatura en el anciano no refleja su talla real de adulto joven debido al envejecimiento de su columna vertebral, entre otros aspectos.

**Objetivo.** Proponer ecuaciones para estimar la talla de los ancianos colombianos mediante la altura de la rodilla, según el grupo étnico y el sexo.

**Materiales y métodos.** Se hizo un análisis secundario del estudio transversal SABE 2015, utilizando un diseño muestral probabilístico y multietápico en personas colombianas de 60 o más años. Se seleccionaron aleatoriamente dos grupos de la base de datos del estudio SABE: el grupo para el desarrollo de las ecuaciones y el grupo para su validación. Se hizo un análisis de regresión lineal múltiple para estimar la estatura mediante la altura de la rodilla en los grupos étnicos (indígenas, afrodescendientes y blancos-mestizos) por edad y sexo; los resultados se validaron en cada subgrupo de estudio.

**Resultados.** Se diseñaron seis ecuaciones por sexo (hombres=3.665, mujeres=3.019) y etnia; los coeficientes de determinación ajustados ( $R^2$ ) de las ecuaciones en hombres de los tres grupos étnicos oscilaron entre 64 y 75 % y, los errores estándar, entre 3,09 y 3,93 cm. En las mujeres, los  $R^2$  de las tres ecuaciones fluctuaron entre 53 y 73 % y los EE, entre 2,96 y 3,90 cm.

**Conclusión.** La ecuación con mejor capacidad para estimar la talla del anciano colombiano fue la obtenida para los afrodescendientes de ambos sexos, en tanto que en la población indígena se presentaron los menores coeficientes de determinación.

**Palabras clave:** predicción; estatura; anciano; estado nutricional; encuestas epidemiológicas; Colombia.

### Estimation equations for the height of Colombian elders using knee height

**Introduction:** The height in the elderly does not reflect their real size as young adults due to the aging of their spine, among other aspects.

**Objective:** To estimate the equations to predict the height in Colombian elders according to their ethnic group and sex using the knee height measurement.

**Materials and methods:** We conducted a secondary analysis of the SABE, 2015, cross-sectional study using a multistage probabilistic sampling design in people aged 60 years and over in Colombia. We randomly selected two groups from the study's database: A development group and a validation group of the equations. Age and anthropometric characteristics were similar in both groups. We performed a multiple linear regression analysis to predict the height using knee height measurement in the different ethnic groups (Indigenous, Afro-descendant, and white-mestizo groups) by age and sex; the results were validated in each selected subgroup.

**Results:** We designed six equations by sex (men=3,665; women=3,019) and ethnic group. The adjusted  $R^2$  of the equations in men from the three ethnic groups oscillated between 64% and 75% and the standard errors, between 3,09 and 3,93 cm while in women, the  $R^2$ s of the three equations ranged between 53% and 73% and the EEs, between 2,96 and 3,90 cm.

**Conclusion:** The equation with the best predictive capacity of the height of Colombian elders was obtained for African descendants of both sexes. The lowest coefficients of determination were obtained for the indigenous population.

**Keywords:** Forecasting; body height; aged; nutritional status; health surveys; Colombia.

La estatura de los ancianos no refleja su talla real de adultos jóvenes debido al envejecimiento de la columna vertebral, entre otros aspectos (1,2). Por lo tanto, en este grupo etario el índice de masa corporal (IMC), empleado en antropometría para evaluar el estado nutricional, no debe calcularse con la talla real del anciano, pues así se subestima la desnutrición, condición que es más riesgosa para la vida de los adultos mayores que el exceso de peso. Esta práctica también conduce a una mala interpretación de su estado nutricional y a adoptar conductas equivocadas en la atención de su salud y su nutrición (3,4).

**Recibido:** 01/01/19  
**Aceptado:** 18/03/19  
**Publicado:** 04/04/19

#### Citación:

Benjumea MV, Estrada-Restrepo A, Curcio CL. Ecuaciones para estimar la talla de ancianos colombianos mediante la altura de la rodilla. *Biomédica*. 2019;39:639-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4820>

#### Correspondencia:

María Victoria Benjumea, Calle 38 B Sur N° 26-02, apartamento 806, torre 2, Urbanización Montevento, Envigado, Colombia  
Teléfono: (310) 432 7947  
[benjumea@yahoo.com.ar](mailto:benjumea@yahoo.com.ar)

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la selección, depuración y validación de la base de datos, la interpretación y análisis de los datos, y la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

El estudio fue autofinanciado.

#### Conflicto de intereses:

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto relacionado con el desarrollo de la investigación y con su análisis posterior para elaborar el manuscrito.

La talla del anciano debe estimarse con segmentos corporales que hayan soportado el estrés nutricional durante sus períodos críticos de crecimiento y que, además, reflejen al máximo la talla que pudo haber tenido en su vida adulta joven (5-7).

A partir de la información disponible en las encuestas de salud, bienestar y envejecimiento (SABE) de varios países, se han diseñado ecuaciones de estimación de la talla del anciano con la altura de la rodilla como variable dependiente (8). Entre dichos estudios, se destacan los de Jamaica, Brasil, Chile y Ecuador (9,10).

Algunos autores han utilizado otros segmentos corporales para aproximarse a la talla real del anciano con medidas como la 'brazo' y la altura de la rodilla hasta el talón (11-13); según los resultados publicados, la altura de la rodilla es el segmento corporal que mejor permite estimar la talla que el adulto mayor tuvo en su juventud (14).

En Colombia, no se han diseñado ecuaciones para la evaluación del estado nutricional de este grupo poblacional, por lo que se han tenido que emplear las de otros países con etnias y condiciones diferentes, por ejemplo, las publicadas por Chumlea, *et al.* (2,15,16).

En este contexto, es necesario analizar los datos de la talla y la altura de la rodilla disponibles en la encuesta SABE del 2015 (17), con el fin de obtener ecuaciones de estimación de la talla de los ancianos colombianos en su juventud considerando su etnia, edad y sexo para evaluar apropiadamente su estado nutricional a partir del IMC.

## **Materiales y métodos**

El estudio se llevó a cabo utilizando los datos de la encuesta de salud, bienestar y envejecimiento (SABE) de Colombia para el 2015. Fue un estudio observacional y transversal en el cual se evaluaron personas de 60 o más años, que no estaban ingresadas en instituciones y vivían en áreas urbanas y rurales de Colombia.

Los sujetos fueron seleccionados mediante un muestreo por conglomerados, multietápico, probabilístico y estratificado. La muestra evaluada se captó en todos los departamentos del país e incluyó a 23.694 adultos mayores representativos de las grandes ciudades, las regiones y del país.

La base de datos de la SABE fue suministrada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; en ella, la información se maneja de forma anónima según las disposiciones pertinentes (17). Desde el inicio del estudio SABE, se excluyeron los sujetos que presentaron un puntaje de menos de 13 en la versión revisada del *Mini-Mental State Examination* (MMSE); además, en este estudio, se excluyeron también a aquellos que no registraban datos en las variables de estudio o que presentaban valores biológicamente imposibles en la talla o en la altura de la rodilla.

La información detallada sobre los aspectos metodológicos del estudio SABE 2015, se puede consultar en la publicación de Gómez, *et al.* (17), o en el enlace <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/doc-metodologia-sabe.pdf>

### **Variables analizadas**

Las mediciones antropométricas fueron tomadas por personal entrenado especialmente para la encuesta SABE del 2015. Las variables antropométricas consideradas en el presente estudio fueron la talla y la altura de la rodilla, las cuales se midieron utilizando las técnicas propuestas por Lohman, *et al.* (18). Las mediciones para ambas variables se tomaron dos veces y, si la diferencia entre ambas excedía los 0,5 cm para la talla y los 0,5 cm para la altura de la rodilla, se hacía una tercera medición para promediar las dos mediciones más cercanas. Se incluyeron, además, variables demográficas como el sexo, la edad y la etnia declarada por los mismos participantes.

### **Análisis estadístico**

A partir de la base de datos de la encuesta SABE 2015, se generaron dos subgrupos de forma aleatoria: el primero, para el diseño de las ecuaciones y, el segundo, para su validación.

Mediante estadística descriptiva, se caracterizó a los adultos mayores de ambos grupos. Las variables numéricas se expresaron en rangos, promedios, medianas y desviación estándar, y las demás variables, en frecuencias absolutas y relativas. Después de comprobar el supuesto de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se compararon las variables de edad en años y de talla y altura de la rodilla en centímetros entre los subgrupos con la prueba t de Student para grupos independientes o, en su defecto, la prueba U de Mann Whitney.

En el diseño de las ecuaciones, se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple en el subgrupo, con cuyos datos se diseñaron las ecuaciones tomando la talla como variable dependiente y, la edad y la altura de la rodilla, como variables independientes.

Las ecuaciones se diseñaron para población indígena, afrodescendiente y blanco-mestiza por sexo. Cada uno de los modelos diseñados buscó ajustarse a los supuestos de linealidad, normalidad, homocedasticidad y colinealidad de residuos. El coeficiente de determinación ( $R^2$ ) ajustado y el error estándar (EE) de la estimación se utilizaron para evaluar la precisión de las ecuaciones.

Los modelos de estimación determinados con los datos del grupo de diseño se aplicaron en el subgrupo de validación según lo exigido para este tipo de análisis. El  $R^2$  ajustado y el error puro se calcularon para valorar la precisión de las ecuaciones. Así, un  $R^2$  elevado y un error puro bajo indicaban una mayor precisión de la ecuación. Todos los análisis estadísticos se hicieron en el programa R (19). La significación estadística se estableció como  $p < 0,05$ .

### **Consideraciones éticas**

El estudio SABE recibió aprobación ética de los comités de la Universidad de Caldas (Acta No. CBCS-021-14) y de la Universidad del Valle (Actas No. 09-014 y O11-015). Los adultos mayores suministraron el consentimiento informado por escrito y su participación fue voluntaria. En todas las etapas del estudio, se mantuvo la confidencialidad de los datos suministrados por los encuestados. El estudio fue desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (20). El estudio no representó riesgo para la población estudiada.

## Resultados

Del total de ancianos estudiados (n=11.922), el 44,1 % era de sexo masculino. Más de la mitad (74,1 %) vivía en la zona urbana de Colombia. Con respecto a la etnia, el 13,7 % se declaró como indígena, el 12,2 %, como afrodescendiente, y el 72,7 %, como blancos-mestizos; la edad mínima fue de 60 años y la máxima de 99 años, con un promedio de 69,2±7,1 años.

La edad y las características físicas de cada uno de los subgrupos conformados se presentan en el cuadro 1. No se encontraron diferencias significativas en los promedios o medianas (p>0,05) de la edad, la talla o la altura de la rodilla, entre los subgrupos de cada una de las etnias, ni por sexo (cuadro 1).

Las ecuaciones de estimación de la talla de los ancianos colombianos diseñadas para cada sexo y etnia, se presentan en el cuadro 2. Los R<sup>2</sup> de los modelos oscilaron entre 0,53 (mujeres indígenas) y 0,75 (hombres afrodescendientes). Los errores de estimación de los modelos fueron menores de 3,94 cm.

Los diferentes modelos de estimación de la talla se aplicaron en el subgrupo de validación para cada etnia y sexo. Los R<sup>2</sup> de las diferentes ecuaciones en el proceso de validación oscilaron entre 0,542 y 0,697. Los errores puros de los modelos estuvieron entre 2,51 y 5,07 (cuadro 3).

**Cuadro 1.** Comportamiento de las variables de interés por subgrupos

Variable	Subgrupo de construcción de ecuaciones				Subgrupo de validación				p*
	n	Rango	X±S	Mediana	n	Rango	X±S	Mediana	
Indígenas hombres									
Edad (años)	569	60-93	68,8±6,8	67,0	280	60-89	68,7±6,7	67,0	0,789
Talla (cm)	528	145,0-181,4	162,0±6,6	162,0	260	144,0-180,0	162,2±6,7	162,0	0,67**
Altura de rodilla (cm)	554	39,4- 59,2	50,2±2,9	50,2	271	42,0- 57,0	50,3±2,7	50,4	0,412
Indígenas mujeres									
Edad (años)	519	60-91	68,2±6,7	66,0	270	60-86	68,6±6,7	67,0	0,313
Talla (cm)	466	136,0-169,5	149,8±5,8	149,2	241	135,0-165,0	150,4±6,4	150,0	0,217
Altura de rodilla (cm)	501	35,3- 54,5	46,2±2,9	46,2	259	38,7- 55,0	46,2±3,0	46,3	0,856
Afrodescendientes hombres									
Edad (años)	457	60-95	69,2±7,3	68,0	248	60-91	68,8±6,8	68,0	0,636
Talla (cm)	416	149,5-182,2	165,8±6,2	166,0	223	149,0-184,0	166,2±6,6	166,5	0,43**
Altura de rodilla (cm)	451	43,3- 60,2	51,8±2,9	51,9	238	44,3- 59,8	52,0±2,8	52,1	0,54**
Afrodescendientes mujeres									
Edad (años)	495	60-91	68,1±6,8	66,0	256	60-90	68,3±6,7	67,0	0,683
Talla (cm)	452	143,0-174,0	155,1±5,9	154,4	233	142,0-174,0	154,2±6,2	153,8	0,05**
Altura de rodilla (cm)	485	38,0- 57,0	48,4±2,9	48,2	249	39,5- 59,0	48,3±2,9	48,4	0,789
Blancos-mestizos hombres									
Edad (años)	2.312	60-99	69,6±7,2	68,0	1.311	60-98	69,9±7,3	69,0	0,176
Talla (cm)	2.111	146,0-179,0	163,2±5,8	163,3	1.193	145,5-185,0	163,5±6,6	163,0	0,712
Altura de rodilla	2.195	39,9- 59,0	50,6±2,5	50,7	1.246	40,2- 59,0	50,6±2,8	50,5	0,918
Blancos-mestizos mujeres									
Edad (años)	3.228	60-97	69,4±7,2	68,0	1.812	60-95	69,2±7,2	68,0	0,233
Talla (cm)	2.813	137,0-170,0	150,8±5,1	150,5	1.604	138,0-170,0	151,2±5,7	151,0	0,069
Altura de rodilla (cm)	3.047	32,1- 58,0	46,5±2,7	46,5	1.731	37,0- 56,1	46,6±2,7	46,6	0,180

\* Prueba U de Mann Whitney, a menos que se indique otra cosa.

\*\* Prueba t de Student para grupos independientes

X±S: promedio ± desviación estándar

**Cuadro 2.** Modelos de predicción de la talla del anciano por etnia y sexo

Modelos*	n	R <sup>2</sup>	EE	Normalidad	Homocedasticidad
Indígenas hombres: Talla = 82,695 + 1,745 (AR) – 0,121 (edad)	522	0,64	3,9310	0,9194	0,1060
Indígenas mujeres: Talla = 90,281 + 1,436 (AR) – 0,102 (edad)	455	0,53	3,9010	0,3649	0,3055
Afrodescendientes hombres: Talla = 79,298 + 1,855 (AR) – 0,141 (edad)	414	0,75	3,0850	0,4557	0,5583
Afrodescendientes mujeres: Talla = 76,233 + 1,767 (AR) – 0,098 (edad)	443	0,73	3,1070	0,4930	0,8819
Blancos-mestizos hombres: Talla = 75,514 + 1,883 (AR) – 0,108 (edad)	2.083	0,69	3,2620	0,0902	0,0744
Blancos-mestizos mujeres: Talla = 86,497 + 1,553 (AR) – 0,119 (edad)	2.767	0,66	2,9590	0,0900	0,6466

\* Todos los modelos presentaron valores de inflación de la varianza inferiores a 5.

AR: altura de rodilla en cm; talla en cm; edad en años; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación; EE: error estándar de la estimación

**Cuadro 3.** Validación de las ecuaciones para estimar la talla en el grupo de validación

Modelos	n	R <sup>2</sup>	Error puro
Indígenas hombres	255	0,6086	5,0695
Indígenas mujeres	234	0,5420	3,8601
Afrodescendientes hombres	215	0,6535	2,8636
Afrodescendientes mujeres	229	0,6970	2,5100
Blancos-mestizos hombres	1.173	0,6301	3,7550
Blancos-mestizos mujeres	1.589	0,5679	3,5071

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

## Discusión

Además de la disminución de la talla debido al envejecimiento (21,22), las diferencias encontradas en la talla de los ancianos colombianos en este estudio justificaban el diseño de ecuaciones de estimación de esta importante medida antropométrica para cada grupo étnico, tal como lo han planteado los investigadores que han diseñado ecuaciones de estimación de la talla en otros contextos (1,22,23). El dimorfismo sexual también respalda el ajuste de las ecuaciones de predicción de la talla por sexo, pues las mujeres son más bajas en estatura que los hombres (14), lo que se comprobó en los ancianos estudiados.

La talla es una medida esencial en la evaluación nutricional de un individuo. De hecho, la tamización de la desnutrición mediante, por ejemplo, el cálculo del índice de masa corporal, la estimación de la composición corporal mediante el análisis de la bioimpedancia, o la predicción de las necesidades energéticas con las ecuaciones de Harris-Benedict recurre en gran medida a esta medida antropométrica. Además, la talla es necesaria para otros propósitos importantes, como la adaptación de las dosis de los medicamentos citostáticos mediante el cálculo de la superficie total corporal. Infortunadamente, en algunos entornos (por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos) y en condiciones de confinamiento en cama, la evaluación correcta del estado nutricional mediante procedimientos estándar es obviamente inaplicable. Ante este problema, y dada la inexactitud de la medición de la longitud supina, se han estudiado diferentes indicadores indirectos (por ejemplo, la altura de la rodilla o la longitud del brazo) para obtener fórmulas de predicción de la talla (24).

Otros elementos que sustentan el diseño de ecuaciones de estimación para la talla real del anciano entrañan problemas, por ejemplo, si se usa la talla del anciano para calcular el índice de masa corporal, se puede subestimar el déficit de peso (22,25) que, como bien se ha descrito, representa un mayor riesgo de mortalidad para el anciano que el exceso de peso (26). Por tal razón, es pertinente el uso de otras medidas antropométricas en los ancianos o en individuos en cama para estimar su talla real.

Desde el punto de vista biológico, el uso de la altura de la rodilla en las seis ecuaciones de predicción de la talla de los ancianos colombianos en este estudio se justifica por ser un componente directo de la talla, dada su correlación estrecha con ella (1,2) y, además, por su estabilidad a lo largo de la vida al no presentar cambios sustanciales en momentos de estrés nutricional durante el crecimiento lineal (14). Aunque en algunos estudios se plantea que la 'brazo' es una medida antropométrica más precisa que la altura de la rodilla para estimar la talla real (22,27), la dificultad para obtenerla, dados los cambios morfológicos de los ancianos o de los pacientes en cama, le resta validez y reproducibilidad en el ámbito clínico (14).

Entre los grupos de investigación que más han usado la altura de la rodilla como predictor de la talla, se encuentra el de Chumlea, *et al.* (2), quienes desde 1985 vienen publicando sus hallazgos sobre la estimación de la talla en ancianos discriminando por sexo, edad y etnia las ecuaciones de regresión obtenidas en poblaciones de diferente tamaño (1,15,16). En los demás estudios (5, 23,28-30), con excepción de los que han desarrollado las ecuaciones a partir de los datos de las encuestas SABE de otros países y del estudio de Costa Rica (31), los tamaños de la población de estudio no han sido suficientes para diseñar ecuaciones que empleen la altura de la rodilla.

Al comparar este estudio con algunos de los mencionados, se pudo observar que los errores estándar de las ecuaciones propuestas para los ancianos colombianos fueron iguales, o incluso más bajos, en algunas etnias. En el caso del estudio de Chumlea, *et al.*, en 1998 (16), los errores oscilaron entre 3,25 y 4,11 en hombres y entre 3,45 y 4,18 en mujeres; igual sucedió con el estudio de Mendoza, *et al.* (32), en el que los errores fueron más altos que en el nuestro. Lo anterior ratifica lo importante que resulta el diseño de ecuaciones específicas para nuestra población y el poder contar con una muestra aleatoria de validación independiente y con características similares a la muestra empleada para el diseño de dichas ecuaciones, tal como se logró en este estudio.

El presente estudio pone a disposición de la comunidad académica y científica del país seis ecuaciones de estimación de la talla para ser validadas en ancianos de distintos grupos étnicos con miras a cualificar la evaluación del estado nutricional del anciano en Colombia. Sin embargo, el uso de las fórmulas diseñadas en cada etnia para la estimación de la estatura debe hacerse con precaución, especialmente cuando se haga en sujetos con valores de estatura, altura de la rodilla y edad por debajo de los mínimos o por encima de los máximos con que fueron calculadas las ecuaciones de este estudio.

El estudio presenta algunas fortalezas y limitaciones. Entre las fortalezas se destaca el haber desarrollado ecuaciones con variables sencillas de medir en la población adulta mayor, que incluso puede estar en cama o con dificultades para adoptar posturas rectas y en bipedestación; asimismo, pueden usarse en ámbitos institucionales o domiciliarios. Otra fortaleza es que el diseño de las ecuaciones utilizando una base de datos de población colombiana, permitió el análisis específico por etnia y, además, se contó con un rango amplio de edad

y condiciones socioeconómicas. Esto último resulta de especial interés, dadas las desigualdades económicas y sociales de la población colombiana.

Una de las limitaciones fue el menor tamaño de la muestra en la población indígena, comparado con el de las otras etnias, lo que explicaría que fuera este grupo poblacional el que presentó los menores coeficientes de determinación. Lo anterior se debe a que la SABE no tuvo en cuenta la etnia en el muestreo de la población de estudio.

### Agradecimientos

A Colciencias y al Ministerio de Salud y Protección Social, por el apoyo económico para el desarrollo de la investigación SABE.

### Referencias

1. Chumlea WC, Guo S. Equations for predicting stature in white and black elderly individuals. *J Gerontol.* 1992;47:M197-203.
2. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:116-20. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x>
3. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: Implications for interpretation of the body mass index: The Baltimore longitudinal study of aging. *Am J Epidemiol.* 1999;150:969-77.
4. Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger L, *et al.* Height loss, vertebral fractures, and the misclassification of osteoporosis. *Bone.* 2011;48:307-11. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.09.027>
5. Berger M, Cayeux MC, Schaller MD, Soguel L, Piazza G, Chioléro R. Stature estimation using the knee height determination in critically ill patients. *e-SPEN.* 2008;3:e84-8. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.01.004>
6. Reeves SL, Varakamin C, Henry CJ. The relationship between arm-span measurement and height with special reference to gender and ethnicity. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:398-400.
7. Cardoso HF. A test of three methods for estimating stature from immature skeletal remains using long bone lengths. *J Forensic Sci.* 2009;54:13-9. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2008.00916.x>
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación, Universidad del Valle, Universidad de Caldas. Encuesta SABE Colombia: situación de salud, bienestar y envejecimiento en Colombia. Colombia. 2018. Fecha de consulta: 11 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFL/doc/metodologia-sabe.pdf>
9. Albala C, Lebrão ML, León EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, *et al.* Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;17:307-22.
10. Organización Panamericana de la Salud. Salud, bienestar y envejecimiento en Santiago, Chile. SABE 2000. Publicación Científica y Técnica No. 609. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2005. p. 1-81.
11. Mendivil H, Villegas RC, Díaz RG, Antúnez LE, Valencia ME. Modelo para la estimación de la talla de pie en adultos mexicanos de 20-59 años basado en la longitud rodilla-talón. *Nutr Hosp.* 2015;32:2855-61. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9850>
12. Rodríguez S, Rodríguez-Calvo M, González A, Febrero-Bande M, Muñoz-Barús JI. Estimating height from the first and second cervical vertebrae in a Spanish population. *Leg Med (Tokyo).* 2016;19:88-92. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2015.08.002>
13. Mohanty SP, Babu SS, Nair NS. The use of arm span as a predictor of height: A study of South Indian women. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2001;9:19-23. <https://doi.org/10.1177/230949900100900105>
14. Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de Informes Técnicos No. 854. Primera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1995. Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2018. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO\\_TRS\\_854\\_spa.pdf;jsessionid=5E62542B6FFE015B8280DA2F6668C5EF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=5E62542B6FFE015B8280DA2F6668C5EF?sequence=1)

15. Chumlea W, Guo S, Steinbaugh M. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc.* 1994;94:1385-91. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)92540-2](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)92540-2)
16. Chumlea W, Guo S, Wholihan K, Cockram D, Kuczmarski R, Johnson C. Stature prediction equations for elderly non-Hispanic white, non-Hispanic black, and Mexican-American persons developed from NHANES III data. *J Am Diet Assoc.* 1998;98:137-42. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00036-4)
17. Gómez F, Corchuelo J, Curcio CL, Calzada MT, Méndez F. SABE Colombia: survey on health, well-being, and aging in Colombia-study design and protocol. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2016;2016:7910205. <https://doi.org/10.1155/2016/7910205>
18. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign IL: Human Kinetics Books; 1988. p. 177.
19. R Core Team. The R Project for Statistical Computing. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
20. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
21. Bermúdez O, Tucker K. Uso de la altura de rodilla para corregir la talla de ancianos de origen hispano. *Arch Latinoam Nutr.* 2000;50:42-7.
22. Díaz ME, Monterrey P, Toledo EM, Carmenate MM, Wong I, Moreno R, *et al.* Alternativas para la estimación de la estatura en adultos jóvenes y de mediana edad. *Rev Esp Antrop Biol.* 2000;21:51-8.
23. Shahr S, Pooy N. Predictive equations for estimation of stature in Malaysian elderly people. *Asian Pacific J Clin Nutr.* 2003;12:80-4.
24. Cereda E, Bertoli S, Battezzati A. Height prediction formula for middle-aged (30-55 y) Caucasians. *Nutrition.* 2010;26:1075-81. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.024>
25. Díaz ME, Monterrey P, Toledo EM, Wong I, Moreno V. Ecuaciones para predecir la estatura en adultos cubanos. *Rev Perspec Nutr Hum.* 2003;10:31-40.
26. Martín Á, Serrano A, Chinchetru MJ, Cámara A, Martínez MÁ, Villar G, *et al.* Malnutrition in hospitalized patients: Results from La Rioja. *Nutr Hosp.* 2017;34:402-6. <https://doi.org/10.20960/nh.458>
27. Villegas J. Talla en ancianos venezolanos estimada por media brazada y altura de rodilla. *An Venez Nutr.* 1996;9:27-31.
28. Bermúdez O, Becker E, Tucker K. Development of sex-specific equations for estimating stature of frail elderly Hispanics living in the northeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:992-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.992>
29. Palloni A, Guend A. Stature prediction equations for elderly Hispanics in Latin American countries by sex and ethnic background. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:804-10.
30. Ozer BK, Gültekin T, Sağır M. Estimation of stature in Turkish adults using knee height. *Anthropol Anz.* 2007;65:213-22.
31. Jiménez-Fontana P, Chaves-Corea A. Ecuaciones de predicción de la talla a partir de la altura de la rodilla de los adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica.* 2014;12:1-19.
32. Mendoza NV, Sánchez RM, Cervantes SA, Correa ME, Vargas GL. Equations for predicting height for elderly Mexican Americans are not applicable for elderly Mexicans. *Am J Hum Biol.* 2002;14:351-55. <https://doi.org/10.1002/ajhb.10029>

Artículo original

## Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos

Adriana Guzmán<sup>1</sup>, Esteban Navarro<sup>1</sup>, Leidy Obando<sup>1</sup>, Jorge Pacheco<sup>1</sup>, Korina Quirós<sup>1</sup>, Leticia Vásquez<sup>1</sup>, Milena Castro<sup>1,2</sup>, Fernando Ramírez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Matemática Pura y Aplicada, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**Introducción.** El conocer las intervenciones más efectivas para revertir el síndrome metabólico es clave para el diseño de estrategias clínicas de prevención de enfermedades como la diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

**Objetivo.** Sintetizar el tamaño del efecto de las intervenciones disponibles para revertir un diagnóstico de síndrome metabólico.

**Materiales y métodos.** Se hizo la búsqueda en Embase y Medline, incluyendo los ensayos clínicos en los que la variable “respuesta” se definía como la reversión del diagnóstico del síndrome metabólico. Se categorizaron las intervenciones en cuatro dimensiones: 1) estilo de vida (dieta y ejercicio); 2) farmacia; 3) combinación de estilo de vida y farmacia, y 4) grupos de control; finalmente, se hizo una comparación mixta de tratamientos.

**Resultados.** Se detectaron dos estudios adicionales a los incluidos en el metaanálisis publicado por Dunkley, *et al.*, en el 2012. Se estimó que las intervenciones relacionadas con el estilo de vida tuvieron 2,61 veces (intervalo de credibilidad entre 1,00 y 5,47) más probabilidades de revertir el síndrome metabólico que las de los grupos de control y las relacionadas con los tratamientos farmacéuticos, una probabilidad de 3,39 veces más que las del grupo de control, pero con un intervalo de credibilidad entre 0,81 y 9,99. Las intervenciones sobre el estilo de vida tuvieron 1,59 veces más probabilidades de revertir el síndrome metabólico que las del tratamiento farmacéutico.

**Conclusión.** Las estrategias basadas en la dieta y la actividad física de las personas, tuvieron una mayor probabilidad de ser más efectivas para revertir el diagnóstico de síndrome metabólico.

**Palabras clave:** síndrome metabólico; diabetes mellitus de tipo 2; enfermedades cardiovasculares; metaanálisis; oportunidad relativa.

### Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: An update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies

**Introduction:** Identifying the most effective interventions to reverse the metabolic syndrome can be key in the design of clinical strategies to prevent progression to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.

**Objective:** To estimate the effect size of the interventions used for the reversal of metabolic syndrome.

**Materials and methods:** We searched in Embase and Medline databases for randomized clinical trials with an outcome defined as the reversal of the metabolic syndrome diagnosis. We classified the interventions in four dimensions: 1) lifestyle (diet and exercise); 2) pharmaceuticals; 3) a combination of both, and 4) control groups, and we conducted a mixed treatment comparison analysis.

**Results:** Additional to the previous meta-analysis published by Dunkley, *et al.* in 2012, we identified two other studies. Lifestyle interventions had 2.61 more chances to achieve the reversal of the metabolic syndrome than the control group, with a credible interval between 1.00 and 5.47. Pharmaceutical treatments showed a 3.39 higher chance of reversing the syndrome compared with the control group, but the credible interval was estimated from 0.81 to 9.99. Lifestyle interventions had 1.59 more chance of reversal than the pharmaceutical treatments.

**Conclusion:** Diet and physical activity-based interventions had a higher probability of effectiveness to reverse a metabolic syndrome diagnosis.

**Keywords:** Metabolic syndrome; diabetes mellitus, type 2; cardiovascular diseases; meta-analysis; odds ratio.

**Recibido:** 26/08/18

**Aceptado:** 20/03/19

**Publicado:** 08/04/19

#### Citación:

Guzmán A, Navarro E, Obando L, Pacheco J, Quirós K, Vásquez L, *et al.* Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos. *Biomédica*. 2019;39:647-62. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4684>

#### Correspondencia:

Milena Castro, Escuela de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Costa Rica, Sede Rodrigo Facio, San Pedro, Montes de Oca, San José, Costa Rica  
Teléfono: (506) 2511 6528  
[milena.castromora@ucr.ac.cr](mailto:milena.castromora@ucr.ac.cr)

#### Contribución de los autores:

Milena Castro y Fernando Ramírez: diseño del análisis  
Adriana Guzmán, Esteban Navarro, Leidy Obando, Jorge Pacheco, Korina Quirós y Leticia Vásquez: selección y extracción de los estudios  
Todos los autores participaron en el análisis de los resultados y en la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

No se invirtió ningún tipo de fondos para llevar a cabo el estudio.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Los estudios sobre el síndrome metabólico adoptan las definiciones planteadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *International Diabetes Federation* (IDF) y el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (NCEP). Según este último, el síndrome metabólico se define como la agrupación, por lo menos, de tres factores de riesgo cardiovascular de una lista de cinco (glucosa elevada en plasma en ayuno, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, niveles bajos de HDL y obesidad abdominal según los valores de la circunferencia de la cintura), en tanto que la elevación de la insulina constituye un factor relevante en la definición de la OMS y la obesidad abdominal es el factor principal para la IDF (1).

Las estimaciones de la prevalencia del síndrome metabólico se ven influenciadas directamente por el tipo de definición utilizada y las variaciones que se presentan al medir la obesidad; por ejemplo, en Francia se reporta una prevalencia de 10 % en hombres y de 7 % en mujeres con edades entre los 30 y los 64 años al emplear los parámetros del NCEP y, de 23,5 %, aproximadamente, en hombres y alrededor del 9,2 % en mujeres en el mismo rango de edad, al emplear los de la OMS (2).

La divergencia según las definiciones introduce una considerable heterogeneidad en la comparación de la prevalencia a nivel mundial (3). Sin embargo, con la definición del NCEP hay estudios en países como México, con el 26,6 % para hombres y mujeres entre los 20 y los 69 años de edad (4); en Irlanda, se ha estimado una prevalencia del síndrome metabólico de 21,8 % para hombres y de 21,5 % para mujeres entre los 50 y los 69 años de edad (5); en Estados Unidos, se ha estimado una prevalencia de 24,2 % en hombres y de 23,5 % en personas mayores de 19 años (6), y en India, de 7,9 % en hombres y de 17,5 % en mujeres mayores de 20 años (7), entre otros (3).

La investigación sobre el síndrome metabólico se ha tornado crucial para la prevención de la diabetes de tipo 2 (8), por lo que el uso de una definición que no considere los altos niveles de insulina es crucial en el análisis detallado del fenómeno y para proponer estrategias de salud pública. Asimismo, este síndrome está asociado con un riesgo moderado de desarrollar enfermedades cardiovasculares (9,10) y con un riesgo considerable de desarrollar diabetes de tipo 2 (11); según la actualización de las revisiones llevada a cabo por una de las autoras (en proceso de publicación), se estima que el riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en personas con síndrome metabólico es 1,67 veces mayor que en las personas que no lo tienen y, para la diabetes de tipo 2, el riesgo relativo se incrementa hasta 4,31 veces en personas con el síndrome.

En este contexto, el estudio de dicho síndrome resulta de gran relevancia por su relación con la obesidad como factor de riesgo. La detección de los individuos en la práctica clínica es crucial para el planteamiento de políticas públicas de salud a nivel mundial y tiene una gran posibilidad de incidir en la reducción de la prevalencia de la diabetes de tipo 2, los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades del corazón en general, tanto a nivel de los incidentes específicos, como de la mortalidad general.

Por lo tanto, el determinar las intervenciones más efectivas es un requisito en los procesos de investigación. En la revisión sistemática de Dunkley, *et al.* (12), en el 2012, se hizo una primera síntesis de los datos disponibles mediante un metaanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos, la cual resulta pertinente, dado que no todas las intervenciones disponibles se han contrastado en forma directa (13). Los tratamientos propuestos para el síndrome metabólico

se pueden agrupar en estrategias relacionadas con el estilo de vida, con el tratamiento farmacológico o con su combinación. En el estudio de Dunkley, *et al.*, no se establece qué tipo de tratamiento sobresale de forma singular.

En el presente artículo, se presenta una actualización de la evidencia científica que permita especificar mejor la intervención con mayores probabilidades de ser efectiva.

### **Materiales y métodos**

Se recolectaron los datos secundarios de las publicaciones disponibles cuya pregunta de investigación se hubiera centrado en la observación del tamaño del efecto de las intervenciones y sus diferentes aproximaciones tecnológicas, con el fin de recomendarlas en el marco de las políticas públicas en salud.

Se hizo una revisión sistemática para extraer los datos requeridos y establecer un contraste entre las diferentes opciones tecnológicas, basadas en esquemas de dieta y ejercicio, y de tratamientos farmacológicos (14). Este tipo de datos posibilita el estudio de un parámetro de medición, en este caso, la razón de probabilidades o momios (*odds ratio*, OR) y la utilización de métodos de síntesis de la evidencia para estimar este tipo de medidas ofrece mayor precisión frente a la heterogeneidad de las poblaciones.

Por lo tanto, se parte de la necesidad de determinar la mejor intervención contra el síndrome metabólico para, así, prevenir el avance acelerado hacia un mayor compromiso de la salud, como la enfermedad cardiovascular o la diabetes mellitus de tipo 2.

La revisión comprendió intervenciones incluidas en alguna de las siguientes cuatro categorías: control, intervenciones sobre el estilo de vida (dieta o ejercicio), tratamientos farmacológicos o la combinación de estas dos últimas. En este sentido, se hizo una búsqueda exhaustiva de la 'evidencia' científica publicada en artículos sobre estudios clínicos cuyos resultados incluyeran la proporción de las personas en cada uno de los grupos de intervención en quienes hubo reversión del síndrome metabólico.

Se siguieron rigurosas estrategias de validación de los datos requeridos en cada etapa del proceso, con el fin de garantizar la calidad de los datos extraídos y analizados.

### **Estrategia de búsqueda**

En la búsqueda se utilizaron palabras clave en tres categorías: tipo de población representada en la muestra, características de interés relacionadas con el síndrome metabólico y especificaciones metodológicas para la detección de estudios clínicos.

Se definió cada conjunto a partir de la unión de las palabras clave de cada una de las categorías. La población se configuró a partir de las palabras *adult*, *aged*, *female*, *male* y *human*. En cuanto a las características de base de cada estudio, se recopilaron los términos *metabolic syndrome*, *metabolic syndrome X*, *glucose*, *triglycerides*, *hypertension*, *obesity*, *diabetes mellitus*, *cardiovascular disease*, *cardiovascular risk* y *metabolic cardiovascular syndrome*. Para recopilar el conjunto de estudios clínicos, se utilizaron los términos *article*, *priority journal*, *clinical trial*, *controlled clinical trial*, *controlled study*, *randomized controlled trial*, *randomized trial* y *placebo*.

Después de definir los conjuntos, se diseñó la estrategia para obtener la intersección de las tres categorías, y los estudios resultantes se clasificaron según los criterios de inclusión y exclusión para obtener aquellos que conformaran la base analítica para determinar la mejor intervención de reversión del síndrome metabólico.

La estrategia de búsqueda se validó con los artículos incluidos en el estudio de base (12), cuyas palabras clave se extrajeron para calcular su frecuencia, con el propósito de incluir solo aquellas que estuvieran presentes, por lo menos, en cinco artículos.

En la segunda etapa, se implementó la estrategia de búsqueda en las bases de datos. Para los documentos en lengua extranjera, se hicieron traducciones parciales o completas para comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

La búsqueda se hizo en las bases de datos referenciales de Embase y Medline. La actualización consistió en revisar los estudios relevantes que hubiesen sido publicados entre enero del 2010 y octubre del 2017, ya que el estudio de base había incluido los estudios anteriores a enero del 2010 (12). Una vez se completó la búsqueda en cada base de datos, se excluyeron los duplicados y se diseñó una base de datos para registrar los documentos relevantes para la revisión y el metaanálisis. La búsqueda se validó eliminando el filtro por año y verificando la aparición de los 13 artículos incluidos en el estudio de referencia, los cuales efectivamente se encontraron, con lo cual se validó la estrategia de búsqueda para la actualización.

### ***Selección de los estudios***

La búsqueda arrojó 5.144 títulos en los cuales se usaron los criterios de inclusión y exclusión específicos para seleccionar el tipo de información requerida para comparar las diferentes opciones tecnológicas empleadas en la resolución de una condición con las características del síndrome metabólico. En la figura 1 se presenta el proceso de selección de los estudios.

### ***Criterios de inclusión***

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios clínicos controlados en poblaciones humanas mayores de 18 años cuya muestra incluyera una proporción de personas (mayor de 0) con diagnóstico de síndrome metabólico y un seguimiento mayor o igual a 24 semanas. Además, se consideró la inclusión, por lo menos, de dos tipos de intervención de los tres contemplados: el de intervenciones relacionadas con el estilo de vida de las personas (basadas en componentes de dieta, ejercicio o ambas), el de los tratamientos farmacéuticos disponibles, o los que combinaban estilo de vida y farmacoterapia.

Todos los estudios incluidos incorporaban, por lo menos, un nivel de comparación basal o un placebo. No hubo restricción por el idioma y solo se incluyeron aquellos en los que se daba una definición de síndrome metabólico acorde con los criterios especificados por el NCEP.

### ***Criterios de exclusión***

Se revisaron los resúmenes de los artículos para determinar si cumplían con los requisitos del análisis y se excluyeron los que reportaban la medición de un efecto por componente del síndrome, en lugar de un efecto del

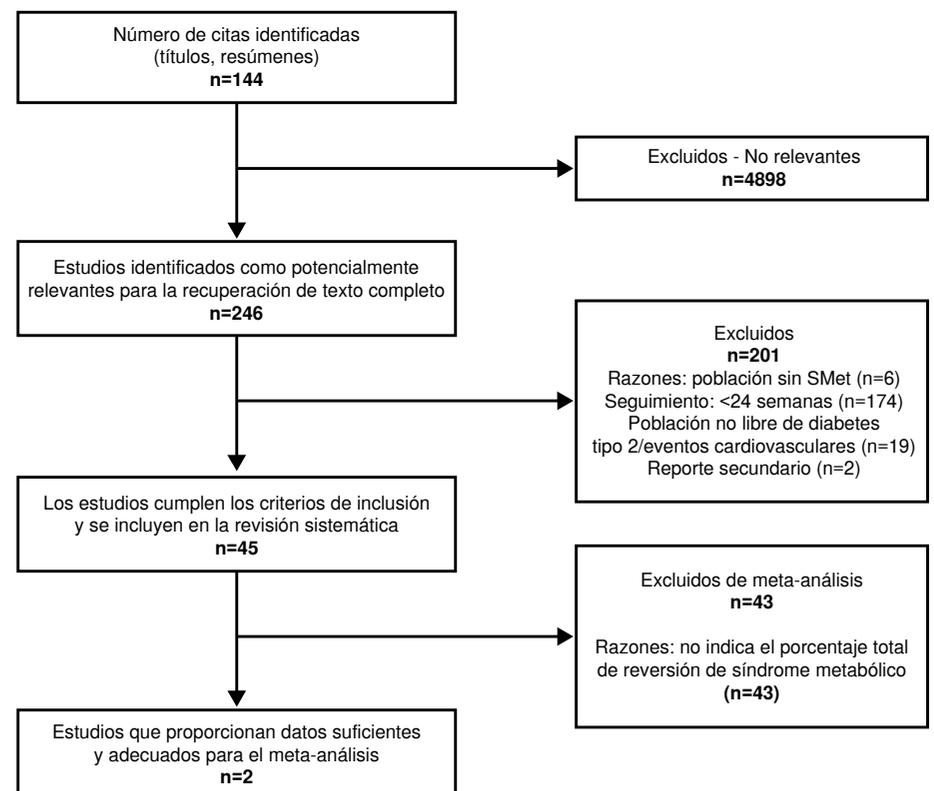
conglomerado de componentes. Se consideraron solo aquellos artículos en los que la definición de la variable 'respuesta' siguiera una distribución binomial, es decir, resultado positivo si la persona del grupo de intervención cumplía con los criterios del diagnóstico del síndrome metabólico, y resultado negativo si la característica de interés estaba ausente.

Se excluyeron todos los artículos que ofrecían una respuesta multivariada, y aquellos que no cumplían con los mismos criterios de inclusión y exclusión definidos por el estudio de referencia (12). Además, se excluyeron los documentos que no ofrecían los datos de extracción especificados para dicho metaanálisis.

### **Extracción de los datos**

Se diseñó una estrategia para la extracción y la evaluación de la calidad de los datos seleccionados, utilizando las palabras clave de los trece artículos seleccionados en el estudio de base. Se emplearon las funciones condicionales en Excel, para verificar que los artículos seleccionados cumplieran con los términos y los criterios de inclusión y exclusión.

Se consideraron las variables características del estudio y el documento de publicación, el tamaño de muestra, las características demográficas de la población de interés, los tiempos de seguimiento, la proporción relativa de los registros de reversión del síndrome metabólico (porcentaje) o su conteo absoluto. En algunos casos, fue necesario hacer transformaciones para obtener los porcentajes, dado que la medida de interés se reportó como OR.



**Figura 1.** Clasificación de los estudios según los criterios de exclusión e inclusión (octubre de 2017)

### **Síntesis de la evidencia**

En la búsqueda de artículos posteriores al estudio de base (12), se encontraron dos estudios con datos suficientes para ser incluidos en el metaanálisis. Dadas las características de la 'evidencia', es necesario comparar los métodos de síntesis de la información; en este caso, se evaluó un modelo asumiendo efectos fijos y efectos aleatorios no correlacionados. Asimismo, dado que la 'evidencia' no se presentó vinculada, es decir, no todas las comparaciones posibles entre los tratamientos se encontraban en el mismo estudio clínico, la estimación de la OR debe basarse en el cálculo de las comparaciones que no se han hecho directamente en todos los estudios.

A este tercer tipo de modelo se le denomina 'método de comparaciones mixtas de tratamientos', ya que se basa en estimaciones directas e indirectas según la disponibilidad de los datos (15,16). También se le conoce como metaanálisis de múltiple tratamiento (*Multiple Treatment Meta-Analysis*) o metaanálisis de redes (*Network Meta-Analysis*) (13,17). Para analizar este aspecto, se puede plantear un análisis geométrico a partir de anotar una red de información o de tratamientos. Las ventajas de este enfoque analítico es que permite estimar la probabilidad de eventos sobre los cuales se requiere tomar una decisión crítica, a pesar de la escasez de 'evidencia' científica.

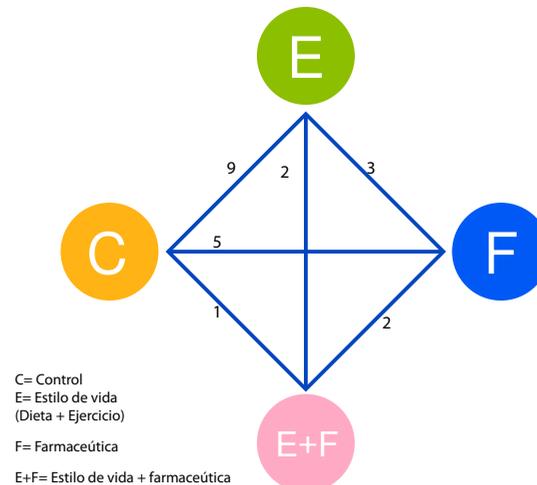
En todos los análisis, se utilizó la comparación por pares de cada una de las intervenciones: la de control, la relacionada con el estilo de vida o con los fármacos y la combinación de estas dos. En la compilación de ambos modelos, se incorporaron solo seis de los trece artículos del estudio de base y los dos artículos detectados en la búsqueda durante el periodo adicional de observación, esto, con la finalidad de mantener la relación en la red de tratamientos durante la convergencia de los modelos, por lo que la estimación de la OR correspondió a la síntesis de las medidas reportadas en ocho de los artículos.

### **Red de tratamientos**

La red construida para este estudio se presenta en la figura 2 y se basa en la integración de la evidencia en las cuatro categorías comparadas en este análisis. Cada categoría conformó un tipo de tratamiento según el enfoque tecnológico.

El control se definió como el comparador y se refiere a aquellas intervenciones de base en las que se observó la probabilidad de que el síndrome metabólico se revirtiera en una persona. Las intervenciones diseñadas para mejorar los hábitos nutricionales con la dieta, se integraron en la categoría de estilo de vida conjuntamente con las propuestas de entrenamiento físico. Los tratamientos farmacológicos podían incluir los medicamentos contra la obesidad y los antidiabéticos.

Por último, se contempló la combinación de un tratamiento farmacológico con los esquemas de estilo de vida. En la figura 2, se aprecia la distribución de la 'evidencia' según el número de comparaciones directas halladas en los artículos, siendo el contraste entre el control y el estilo de vida la relación con mayor evidencia directa, seguida del tratamiento farmacológico comparado con un control. El binomio con menor 'evidencia' fue el de un control y la combinación de las intervenciones. En este caso, la red quedó completamente conectada, lo que garantizó la solidez de los resultados analíticos.



Nota: cada conector muestra la cantidad de comparaciones directas extraídas de la información disponible en cada estudio clínico incluido.

**Figura 2.** Red de evidencia de las intervenciones disponibles para la reversión del síndrome metabólico

### **Análisis estadístico**

La OR de cada comparación requerida se calculó utilizando un enfoque de estadística bayesiana (18) mediante el programa de WinBUGS en cada uno de los modelos usados: efecto fijo, efecto aleatorio y comparaciones mixtas de tratamientos para considerar la correlación de las comparaciones. La plataforma de WinBUGS utiliza un algoritmo basado en el método de Monte Carlo con cadenas de Markov (*Markov chain Monte Carlo*, MCMC) y la herramienta de muestreo de Gibbs para estimar los parámetros estadísticos (media, mediana y desviación estándar) de una función de densidad posterior (19-22). Cada modelo se compiló con un desecho de las primeras 5.000 iteraciones y los parámetros reportados en este artículo se basan en la estimación ofrecida por la función de densidad posterior generada luego de 10.000 iteraciones.

El análisis de los modelos se hizo en la versión 14 de la plataforma de *software* de WinBUGS y el diagrama de bosque con el programa R (versión 3,1), en tanto que las tablas se formatearon con Excel. En la preparación de estos resultados, se siguió la guía PRISMA (23).

La selección de los estudios y la extracción de los datos estuvieron a cargo de un equipo de cinco investigadores independientes y se usaron diferentes estrategias para corroborar la exhaustividad de la estrategia de búsqueda y la detección de estudios, así como la calidad de la extracción de los datos, tal como se especificaron en las secciones anteriores.

### **Resultados**

Se seleccionaron 45 artículos según los criterios de inclusión y exclusión. En la figura 1, se muestra la primera selección de 246 documentos. Tras revisar la prevalencia del síndrome metabólico antes de la intervención y después de ella, solamente en dos artículos (24,25) se utilizó un enfoque binomial para clasificar el síndrome, es decir, reportaron si cumplían o no con los criterios para su diagnóstico.

En los 15 estudios que hicieron parte de la revisión sistemática, se incluyeron los siguientes tratamientos implementados y evaluados por separado o de manera combinada: (i) asesoramiento dietético individualizado e intensivo; (ii) sesiones supervisadas de ejercicio; (iii) consejos de ejercicios; (iv) metformina; (v) rosiglitazona; (vi) atorvastatina; (vii) pravastatina; (viii) lovastatina; (ix) fenofibrato; (x) sibutramina, y (xi) rimonabant.

Se encontraron ocho estudios centrados únicamente en la efectividad de las intervenciones relacionadas con el estilo de vida (uno, solo dieta; dos, solo ejercicios; cuatro, dietas combinadas con ejercicio, y uno, dieta, educación y ejercicio). En cuatro estudios, se compararon la efectividad de las intervenciones farmacológicas y, en tres de ellos, se combinaron intervenciones farmacológicas con las relacionadas con el estilo de vida. En doce de los estudios se hizo análisis de subgrupos, y ocho de estos fueron publicados posteriormente en documentos separados (*post hoc*). Los artículos revisados se habían publicado en los 11 años anteriores y los estudios se llevaron a cabo en Grecia, Noruega, Italia, Holanda, Estados Unidos, China y Corea.

Se utilizó la definición del NCEP como criterio de inclusión de los estudios en el metaanálisis. Con respecto a la duración de los estudios, se tuvieron en cuenta períodos de seguimiento a partir de 24 semanas y hasta cuatro años. La edad media de los participantes y el índice de masa corporal, variaron de 44 a 70 años y de 25,6 a 39 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. El porcentaje de hombres fluctuó entre 21 y 100 %. Tal como en el estudio de base, se definió la reversión del síndrome metabólico según la proporción de individuos con diagnóstico positivo en el estado inicial del estudio y cuya condición cambió en el curso del seguimiento.

Los dos estudios informaron adecuadamente sobre los criterios de inclusión en el análisis y los porcentajes de reversión del síndrome metabólico, pero solo en uno se reportaron las OR de la reversión para el tratamiento y el correspondiente intervalo de confianza para la estimación.

Como se constata en la red de tratamientos presentada en la figura 2, en los artículos incluidos en el análisis se encontraron cuatro diferentes comparaciones entre los tratamientos. En el cuadro 1, se presentan las características de los estudios revisados, y se registran los autores y el año de publicación, el país, el tamaño de la muestra, el tipo de intervención, y las características de los participantes y del diseño del estudio, así como las definiciones utilizadas.

Los contrastes más frecuentes (nueve artículos), se hicieron entre el estilo de vida y el grupo de control: Esposito, *et al.*, 2004 (29); Stewart, *et al.*, 2005 (36); Orchard, *et al.*, 2005 (33); Villareal, *et al.*, 2006 (38); Ramachandran, *et al.*, 2006 (35); Anderssen, *et al.*, 2007 (26); Bo, *et al.*, 2007 (28); Yoo, *et al.*, 2012 (24) y Siu, *et al.*, 2015 (25). Además, en cinco artículos se compararon tratamientos con esquemas farmacológicos *versus* un grupo control: Orchard, *et al.*, 2005 (33); van Gaal, *et al.*, 2005 (37); Geluk, *et al.*, 2005 (31); y Esposito, *et al.*, 2006 (30), y Ramachandran, *et al.*, 2006 (35).

Otro de los contrastes incluidos en los estudios fue entre la combinación de las intervenciones relacionadas con el estilo de vida y los tratamientos farmacológicos, la cual se registró en tres artículos: Orchard, *et al.*, 2005 (33), Ramachandran, *et al.*, 2006 (35) y Phelan, *et al.*, 2007 (34).

**Cuadro 1.** Detalles de todos los estudios incluidos en la revisión sistemática y descripción de cada grupo de intervención

Autor	Año	Definición	País	Tamaño de la muestra	Tamaño de muestra con MetS	Foco de intervención	Edad, media (DE)	Masculino %	IMC, media (DE) kg/m2	Etnia %	Periodo de seguimiento	Reversión del síndrome metabólico	Otros resultados
Anderssen, <i>et al.</i> [26]	2007	IDF	Noruega	188	137	Estilo de vida (dieta y ejercicio supervisado)	45 (2,5)	100	29	NR	1 año	Sí	-
Athyros, <i>et al.</i> [27]	2005	NCEP	Grecia	300	300	Atorvastatina y fenofibrato	NR	63	31	NR	1 año	Sí	-
Bo, <i>et al.</i> [28]	2007	NCEP	Italia	335	239	Estilo de vida (dieta y ejercicio supervisado)	56*	42*	30	NR	1 año	Sí	Incidencia de T2DM
Esposito, <i>et al.</i> [29]	2004	NCEP	Italia	180	180	Estilo de vida (dieta)	44	55	28	NR	2 años	Sí	-
Esposito, <i>et al.</i> [30]	2006	NCEP	Italia	100	100	Rosiglitazona	46 (4,5)	54	28	NR	1 año	Sí	-
Geluk, <i>et al.</i> [31]	2005	NCEP	Holanda	864	228	Pravastatina	55 (11)**	70**	29	96 % Caucásico	4 años	Sí	Evento CHD o muerte
Johnson, <i>et al.</i> [32]		NCEP	Estados Unidos	334	69	Estilo de vida (ejercicio supervisado)	53 (7)*	53*	30	NR	8 meses	Sí	-
Orchard, <i>et al.</i> [33]	2005	NCEP	Estados Unidos	3324	1711	Estilo de vida (dieta y consejería deportiva) Metformina	51 (10,7)*	32*	34	55 % Blanco, 20 % Af-Am, 16 % Hip, 9 % otro	3 años	Sí	-
Phelan, <i>et al.</i> [34]	2007	NCEP	Estados Unidos	224	78	Estilo de vida (dieta y consejería deportiva) Sibutramina	48 (9,9)*	37	38	80 % Blancos 18 % Af-Am, 3 % Hisp.	1 año	Sí	-
Ramachandran, <i>et al.</i> [35]	2006	OMS	India	521	233	Estilo de vida (dieta y consejería deportiva) Metformina	46*	79*	26	Indio asiático nativo	3 años	Sí	Incidencia de T2DM
Stewart, <i>et al.</i> [36]	2005	NCEP	Estados Unidos	115	44	Estilo de vida (dieta y ejercicio supervisado)	64 (5,7)*	49*	30	87 % Blancos, 11 % Af-Am, 2 %, otros	26 semanas	Sí	-
van Gaal, <i>et al.</i> [37]	2005	NCEP	Europa-Estados Unidos	1507	564	Rimonabant	45*	21*	36	94 % Blanco	1 año	Sí	-
Villareal, <i>et al.</i> [38]	2006	NCEP	Estados Unidos	27	24	Estilo de vida (dieta y ejercicio supervisado)	70*	33*	39	85 % Blanco	26 semanas	Sí	-
Siu, <i>et al.</i> [25]	2015	NCEP	China	182	76	Estilo de vida (ejercicio supervisado)	56 (9,1)	32	--	Asiático	1 año	Sí	-
Yoo, <i>et al.</i> [24]	2012	NCEP	Corea	195	108	Estilo de vida (educación, dieta y ejercicio supervisado)	65 (3,38)	38	25.87(2.3)	Asiático	6 meses	Sí	-

DE: desviación estándar; Af-Am: afroamericano; IMC: índice de masa corporal; CHD: enfermedad coronaria; Hisp: hispano; IDF: *International Diabetes Federation*; NCEP: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol; NR, no reportado; T2DM: diabetes mellitus de tipo 2; OMS: Organización Mundial de la Salud

\* Los datos indicados corresponden a la prueba principal, no estaban disponibles para el subgrupo.

\*\* Datos únicamente de edad, etc., incluida la diabetes mellitus. Fuente: Base de datos EMBASE y Medline, consultadas en octubre de 2017

Asimismo, en dos artículos se comparó la combinación de una intervención relacionada con el estilo de vida y el tratamiento farmacológico con cada una de estas intervenciones por separado: Ramachandran, *et al.*, 2007 (35) y Phelan, *et al.*, 2007 (34). Por último, solamente en un artículo se compararon la combinación del tratamiento farmacológico y la intervención relacionada con el estilo de vida, *versus* el grupo control. Cabe mencionar que más de un tipo de comparación puede aparecer en un solo artículo.

En el cuadro 1, se presentan también la categorización de cada grupo de intervención y el número de casos de reversión del síndrome metabólico por tipo de intervención. Al agregar los dos estudios publicados después del estudio de base (12), el metaanálisis incluyó los datos de 4.291 participantes con el síndrome, y los resultados que evidenciaron los beneficios de las intervenciones en el estilo de vida y las farmacológicas.

En la figura 3, se presenta el diagrama de bosque (*forest plot*) de los efectos de las diferentes intervenciones empleadas en los estudios analizados en la reversión del síndrome metabólico y el efecto combinado estimado con modelos de efectos fijos y efectos aleatorios no correlacionados. En ella, se aprecia también que, en contraste con los grupos de control, las intervenciones en el estilo de vida tienen más probabilidades de revertir el síndrome que las farmacológicas. Además, con respecto al modelo de efectos fijos, el efecto combinado de las intervenciones en el estilo de vida comparadas con los grupos de control es mayor ( $OR=2,52$ ;  $IC_{95\%}=2,06-3,05$ ) que el de las farmacológicas ( $OR=1,51$ ;  $IC_{95\%}=1,19-1,90$ ), así como en el caso de la combinación de ambas ( $OR=1,14$ ;  $IC_{95\%}=0,47-2,72$ ). En cuanto al modelo de efectos aleatorios no correlacionados, el efecto combinado de las intervenciones en el estilo de vida se contrajo más (efectos aleatorios no correlacionados,  $OR=2,61$ ;  $IC_{95\%}=1,00-5,47$ ) que en las farmacológicas (efectos aleatorios no correlacionados,  $OR=3,39$ ;  $IC_{95\%}=0,81-9,99$ ) en comparación con los grupos de control.

Al comparar directamente el efecto entre ambas intervenciones, las OR de reversión del síndrome metabólico al intervenir en el estilo de vida disminuyeron en 40 % en comparación con las intervenciones farmacológicas según los resultados del modelo de efectos fijos ( $OR=0,60$ ;  $IC_{95\%}=0,47-0,75$ ). Por otra parte, según el modelo de efectos aleatorios no correlacionados, la probabilidad de reversión mediante las intervenciones en el estilo de vida, fue 59 % mayor que la de las intervenciones farmacológicas.

En el cuadro 2, se presenta la comparación entre el método de efectos fijos y el método de efectos aleatorios no correlacionados, y las intervenciones comparadas con los tratamientos. Se observa que, en ambos modelos, las intervenciones relacionadas con el estilo de vida y la utilización de un fármaco obtuvieron OR mayores de 1 con respecto al grupo de control, lo que evidencia que son efectivas para revertir el diagnóstico de síndrome metabólico. Cabe destacar que el modelo de efectos aleatorios no correlacionados contradice lo obtenido con el de efectos fijos con respecto al cambio del estilo de vida en conjunto con un fármaco; este tratamiento conjunto fue beneficioso para revertir el síndrome al usar el modelo de efectos aleatorios no correlacionados y hacer la comparación con el grupo control.

Se utilizó el criterio de información de desviación (*deviance information criterion*) para elegir entre ambos modelos mediante la evaluación de la bondad de ajuste y se lo valoró como método de validación de los resultados. Como se observa en el cuadro 2, el modelo de efectos aleatorios presentó

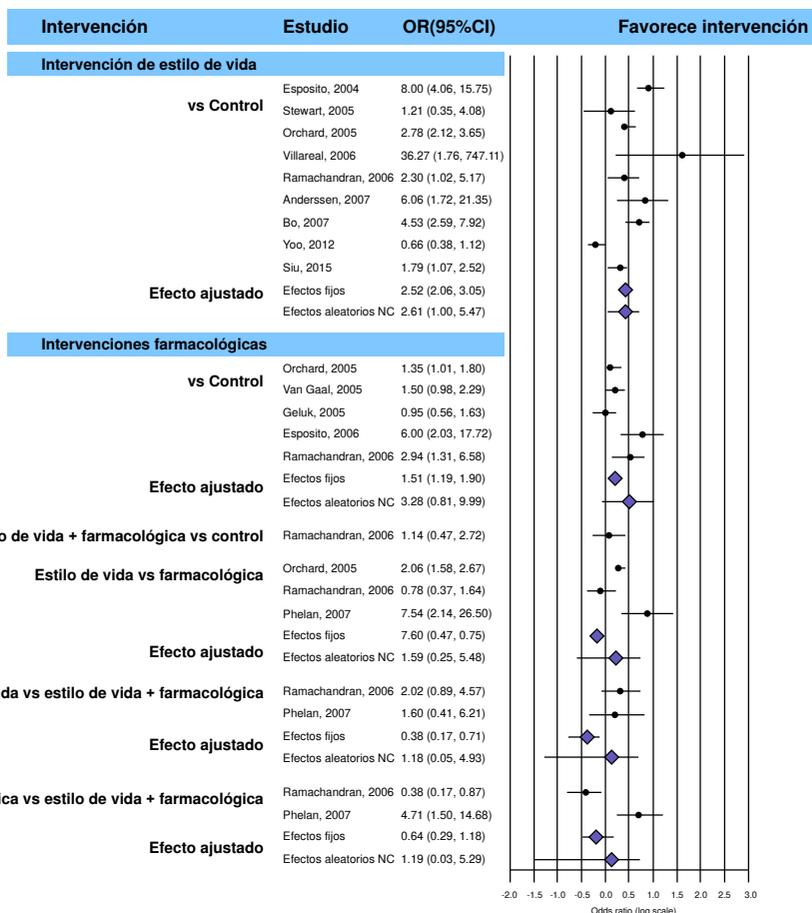


Figura 3. Efectos de las diferentes intervenciones en la reversión del síndrome metabólico (razón de momios, OR)

Cuadro 2. Resultados de las comparaciones de tratamientos mediante modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios no correlacionados

Comparación	Efectos fijos		Efectos aleatorios no correlacionados	
	OR	(IC <sub>95%</sub> )	OR	(IC <sub>95%</sub> )
Estilo de vida Vs. control	2,52	(2,06-3,05)	2,61	(1,00- 5,47)
Farmacológica Vs. control	1,51	(1,19-1,90)	3,39	(0,81- 9,99)
Farmacológica y estilo de vida Vs. control	0,96	(0,43-1,79)	2,31	(0,13-10,31)
Farmacológica Vs. estilo de vida	0,60	(0,47-0,75)	1,59	(0,25- 5,48)
Farmacológica y estilo de vida Vs. estilo de vida	0,38	(0,17-0,71)	1,18	(0,05- 4,93)
Farmacológica + estilo de vida Vs. farmacológica	0,64	(0,29-1,18)	1,19	(0,03- 5,29)
DIC	167,57	125,74		

DIC: Deviation information criterion

una mejor bondad de ajuste, debido a que el indicador de desviación para este modelo resultó ser menor (125,74) en comparación con el obtenido con el modelo de efectos fijos. Se fijó una distribución uniforme para configurar *a priori* un parámetro de la heterogeneidad de los estudios, por lo que se asumió que los errores de precisión de los estudios seguían un patrón uniforme.

En el cuadro 3, se presentan las OR de los modelos del artículo de referencia (metaanálisis directo y análisis de comparación mixta de tratamientos), comparadas con los modelos estimados (efectos fijos y efectos aleatorios no correlacionados), así como las estimaciones obtenidas al modelar un ajuste según la correlación entre las comparaciones, con lo que se consideraron las diferencias directas e indirectas para cada contraste

**Cuadro 3.** Comparación de los resultados del artículo de referencia con los de los actualizados

Comparación	Metaanálisis directo		Análisis de comparaciones mixtas de tratamientos		Comparaciones mixtas de tratamientos actualizadas		Efectos aleatorios no correlacionados actualizados	
	OR	(IC <sub>95</sub> %)	OR	(IC <sub>95</sub> %)	OR	(IC <sub>95</sub> %)	OR	(IC <sub>95</sub> %)
Estilo de vida Vs. control	3,81	(2,47 - 5,88)	4,43	(2,36-9,16)	6,06	(2,55-14,23)	2,606	(1 - 5,47)
Farmacológica Vs. control	1,59	(1,04 - 2,45)	1,73	(0,73-3,80)	3,13	(1,13 - 7,71)	3,387	(0,81 - 9,99)
Farmacológica y estilo de vida Vs. control	1,14	(0,48 - 2,72)	2,16	(0,63-8,29)	2,27	(0,26 - 8,93)	2,313	(0,13 - 10,31)
Farmacológica Vs. estilo de vida	0,49	(0,20 - 1,24)	0,39	(0,16-0,90)	0,58	(0,16 - 1,45)	1,586	(0,25 - 5,48)
Farmacológica y estilo de vida Vs. estilo de vida	0,53	(0,26 - 1,06)	0,49	(0,14-1,74)	0,41	(0,04 - 1,53)	1,177	(0,05 - 4,93)
Farmacológica y estilo de vida Vs. farmacológica	1,31	(0,11-15,13)	1,25	(0,36-4,49)	0,84	(0,08 - 3,16)	1,185	(0,03 - 5,29)

Nota: El modelo de efectos aleatorios no correlacionados se compara con el metaanálisis directo del artículo de Dunkley, *et al.*, 2012.

requerido. Se observó que, en ambos casos, en el artículo de referencia, las intervenciones (estilo de vida, fármacos, y estilo de vida y fármacos en conjunto) presentaban ventajas mayores de 1, en comparación con el control, lo que confirmó el efecto positivo sobre la reversión del síndrome metabólico. Sin embargo, los intervalos de credibilidad para las intervenciones en el estilo de vida no incluyeron el 1, lo cual demostró la superioridad de este tipo de tratamiento comparado con los farmacológicos.

Por último, en el mismo cuadro 3, se reportan las OR de diez estudios resultantes del análisis de redes de evidencia y de las comparaciones mixtas de tratamientos a partir de modelos bayesianos. Se analizó la sensibilidad para valorar la bondad de ajuste del modelo completo en la estimación de las OR actualizadas, utilizando el método de comparaciones mixtas de tratamientos. El análisis consistió en excluir el estudio con los resultados más extremos en la efectividad, es decir, el de Villareal, *et al.* (38), en el cual el grupo de control no registró reversión alguna. El criterio de información de desviación del modelo en los diez estudios resultó en un valor de 126,64, pero al calcularlo eliminando los datos del estudio de Villareal, este indicador se elevó a 130,47.

### Discusión

Esta síntesis de la información permitió determinar el tipo de intervención más efectiva para revertir el síndrome. En la síntesis de Dunkley, *et al.* (12), los hallazgos no fueron suficientes para demostrar las diferencias entre los tratamientos farmacéuticos y las intervenciones en el estilo de vida; sin embargo, al añadir los estudios publicados en el 2012 por Yoo, *et al.* (24) y Siu, *et al.* (25), se encontró una efectividad significativa de las estrategias basadas en el ejercicio, la dieta y la educación.

Con base en los datos recopilados sobre la red de tratamientos relacionados con la posibilidad de reversión, se pudo trazar una trayectoria histórica en torno a los datos disponibles. Hay claridad en cuanto a que ha habido un cambio en la manera de reportar el producto de la estimación reportada para la efectividad de las intervenciones y sus efectos en personas con síndrome metabólico. Se encontraron solo dos estudios nuevos con un reporte binario del síndrome. Se excluyeron los estudios que involucraban una jerarquía mucho más compleja, al considerar los efectos en los diferentes componentes del síndrome, pues transformaban la variable de respuesta de una distribución binomial a una distribución multivariada, con una amplia gama de categorías posibles en las que se localizarían los individuos que cumplen con los criterios de clasificación del síndrome metabólico.

La comparación de los resultados de la red de tratamientos presentada en la figura 2 con la estimación actualizada de las OR mediante comparaciones mixtas de tratamientos, permitió valorar un acervo de información mucho más abundante, estimar las medidas con intervalos de credibilidad mucho más sólidos y observar de manera más detallada el tipo de patrón que se construye conforme se agrega más información relevante.

El contraste con mayor información se obtiene al comparar el estilo de vida con algún otro factor basal que sirva para conformar un grupo de control y favorezca la comparación entre los tratamientos. En este caso, se encontraron nueve estimaciones directas en los estudios analizados, después de excluir los artículos que no reportaron ningún control.

Al integrar la información indirecta de esta comparación, la probabilidad bayesiana de revertir el síndrome fue seis veces mayor cuando se involucró a las personas en procesos de aprendizaje general sobre su nutrición y la forma de ejercitarse. El elemento de comparación generalizado fueron las intervenciones de base en las que se les dio a los participantes algún consejo general sobre hábitos saludables o se les dijo que continuaran con los que tenían en el momento del estudio.

También se demuestra que las farmacoterapias tienen un efecto importante en la reversión del síndrome; esta comparación fue la segunda más informada, con cinco comparaciones directas obtenidas de la información utilizada. Sin embargo, en este caso, la intensidad del efecto de la intervención farmacéutica se reduce en 50 % con respecto a la intervención en el estilo de vida. Por lo tanto, el tratamiento basado en fármacos ofrece una efectividad tres veces mayor de revertir un diagnóstico del síndrome, considerando una variabilidad de la OR entre 1,13 y 7,71. Esto podría estar vinculado con el hecho de que no necesariamente se opta por los tratamientos farmacológicos para el manejo de los componentes del síndrome metabólico.

En cuanto a las estimaciones de la comparación basal de la intervención combinada, se encontró un efecto elevado bastante apreciable; sin embargo, dado que esta comparación fue la menos reportada, con una sola comparación directa, el intervalo de credibilidad incluyó la unidad. Por lo tanto, sería necesario agregar más información para valorar si la relación se mantiene en una efectividad más dispersa o si se confirma la necesidad de descartarla.

Ahora bien, esta es una comparación que, en la práctica clínica, siempre se va a dar en ciertos grupos de individuos con condiciones que podrían requerir medicación, como la hipertensión arterial sistémica. Es importante anotar que esta intervención debería estudiarse dadas las posibles interacciones. Las demás comparaciones no resultaron significativas, ya que, a pesar de tener más datos, los intervalos mantuvieron la amplitud que incluye la unidad, o de efecto nulo.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, está la necesidad de establecer una red de tratamientos mucho más específica y explorar los detalles de las intervenciones, para posibilitar diseños innovadores en la gestión de las políticas de salud pública. Además, debería hacerse un análisis de sesgo de publicación, con el fin de observar si estas estimaciones merecen un nuevo ajuste.

En conclusión, al comparar los resultados de estos 15 artículos con el de Dunkley, *et al.*, el cual incluyó 13 estudios (12), se demostró que, en ambos casos, el uso de cualquiera de las intervenciones o tratamientos ayudó a revertir el síndrome metabólico. Sin embargo, la actualización permite demostrar una superioridad en la efectividad de las intervenciones por estilo de vida.

## Referencias

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16:1-12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, *et al.* Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabet Metab.* 2002;28:364-76.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:351-75. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.005>
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, *et al.* Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: Results from a population-based survey. *Diabetes Care.* 2003;26:1635. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1635>
- Villegas R, Perry IJ, Creagh D, Hinchion R, O'Halloran D. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. *Diabetes Care.* 2003;26:3198-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3198-a>
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9. <https://doi:10.1001/jama.287.3.356>
- Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diab Res Clin Pract.* 2003;61:69-76. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(03\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(03)00085-8)
- Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: A realistic view. *Diabet Med.* 2003;20:693-702. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01052.x>
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: Current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008;31:1898-904. <https://doi.org/10.2337/dc08-0423>
- Dunkley AJ, Charles K, Gray LJ, Camosso-Stefinovic J, Davies MJ, Khunti K. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:616-25. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01571.x>
- García-Perdomo HA, Tobías A. Metanálisis en red: comparaciones indirectas y mixtas, un nuevo método al servicio de la epidemiología clínica y la salud pública. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2016;33:149-53. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.1889>
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Bucher H, Guyatt GH, Griffith L, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-91. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8)
- Coleman CI, Phung OJ, Cappelleri JC, Baker WL, Kluger J, White CM, *et al.* Use of mixed treatment comparisons in systematic reviews. 2012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17:279-301. <https://doi.org/10.1177/0962280207080643>

18. Gutiérrez-Pulido H, Gutiérrez-González P. Fundamentos y aplicaciones de la estadística Bayesiana. México: Universidad de Guadalajara; 2013.
19. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* 2001;10:277-303. <https://doi.org/10.1177/096228020101000404>
20. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: Empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003;326:472. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.472>
21. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007;335:925. <https://doi.org/10.1136/bmj.39343.511389.BE>
22. Cooper NJ, Sutton AJ, Morris D, Ades AE, Welton NJ. Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. *Stat Med.* 2009;28:1861-81. <https://doi.org/10.1002/sim.3594>
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:264-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
24. Yoo S, Kim H, Cho HI. Improvements in the metabolic syndrome and stages of change for lifestyle behaviors in Korean older adults. *Osong Public Health Res Pespect.* 2012;3:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2012.04.007>
25. Siu PM, Angus PY, Benzie IF, Woo J. Effects of 1-year yoga on cardiovascular risk factors in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: A randomized trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:40. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0034-3>
26. Anderssen S, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: Results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2007;17:687. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00631.x>
27. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Peletidou A, Kleta D, *et al.* Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism.* 2005;54:1065-74. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.03.010>
28. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, *et al.* Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1695-703. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0399-6>
29. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, *et al.* Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1440>
30. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, *et al.* Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:1071-6. <https://doi.org/10.2337/dc05-2174>
31. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL, Bakker SJ, de Jong PE, Zijlstra F. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: A substudy of the PREVENT intervention trial. *Eur Heart J.* 2005;26:1314-20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi253>
32. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, *et al.* Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *Am J Cardiol.* 2007;100:1759-66. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.027>
33. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, *et al.* The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00009>
34. Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Cato RK, *et al.* Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes.* 2007;31:1442-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803606>
35. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome does not increase the risk of conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: Result of Indian diabetes prevention programme. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:215-8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.009>

36. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, *et al.* Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med.* 2005;28:9-18. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2004.09.006>
37. van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365:1389-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66374-X)
38. Villareal DT, Miller BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1317-23. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.6.1317>

Artículo original

## Mortalidad por desnutrición en el adulto mayor, Colombia, 2014-2016

Magda Ginnette Rodríguez, Elba Giomar Sichacá

Grupo de Vigilancia Nutricional, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** En el contexto de la salud pública y la nutrición, las personas mayores se consideran un colectivo vulnerable. Los programas de atención en salud dan prioridad a los hábitos alimentarios y a la vigilancia del estado nutricional para mejorar su pronóstico vital.

**Objetivo.** Estimar los casos de muerte por desnutrición de la población mayor de 65 años en Colombia entre el 2014 y el 2016, para contribuir al análisis y la toma de decisiones en salud encaminadas a mejorar la situación nutricional de esta población.

**Materiales y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el cual se analizaron los certificados de defunción de los años 2014 a 2016, cuya causa básica de muerte fuesen las deficiencias y anemias nutricionales. Se estimaron las tasas de mortalidad por sexo y departamento de residencia, y las frecuencias de distribución según las variables demográficas.

**Resultados.** Las defunciones por desnutrición en Colombia para el adulto mayor en el periodo de estudio, fueron 3.275 (0,5 % del total de muertes). La tasa de mortalidad varió entre 5,4 y 108,3 por cada 100.000 adultos mayores. La mayor mortalidad se presentó en los mayores de 80 años, especialmente en hombres.

**Conclusión.** La desnutrición proteico-calórica en los adultos mayores es la causa más frecuente de muerte por desnutrición, seguida de las anemias nutricionales. La mayor mortalidad se presentó en el grupo de edad de mayores de 80 años, y en los departamentos de Amazonas, Guainía y Vaupés, los cuales tienen las mayores tasas para todos los grupos de edad.

**Palabras clave:** desnutrición; anciano, mortalidad; certificado de defunción; fenómenos fisiológicos de la nutrición; causas de muerte.

### Mortality due to malnutrition in older adults, Colombia, 2014-2016

**Introduction:** Older people are positioned within the context of public health and nutrition as a vulnerable group. The priorities of the attention programs focus on eating habits and monitoring their nutritional status to improve their vital prognosis.

**Objective:** To estimate the cases of death due to malnutrition of the population over 65 years old in Colombia for 2014 to 2016 to contribute to the analysis and decision-making in health to improve the nutritional situation of this population.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study was carried out analyzing death certificates from 2014 to 2016, whose basic cause of death was nutritional deficiencies and anemias. Mortality rates were estimated by sex and department of residence, and distribution frequencies were built based on demographic variables.

**Results:** There were 3,275 deaths due to malnutrition in Colombia for the elderly in the study period (0.5% of total deaths). The mortality rate varied between 5.4 and 108.3 per 100,000 older adults. The highest mortality occurred in those over 80 years of age, especially in men.

**Conclusion:** Caloric protein malnutrition in older adults is the most frequent cause of death due to malnutrition, followed by nutritional anemias. The highest mortality occurs in the age group over 80 years of age and the Amazonas, Guainía and Vaupés departments have the highest rates for all age groups.

**Key words:** Malnutrition; aged; mortality; death certificates; nutritional physiological phenomena; cause of death.

El envejecimiento es un fenómeno natural y no se debe al aumento de la esperanza de vida. En consecuencia, este proceso se enmarca en posibles limitaciones de las funciones, modificaciones biológicas, funcionales, psicológicas y sociales a lo largo de la vida, desde el nacimiento y hasta la muerte (1,2).

Los cambios sensoriales, como los del gusto, el olfato y la visión, los problemas dentales, y los problemas gástricos, así como la disminución

**Recibido:** 19/09/18  
**Aceptado:** 28/03/19  
**Publicado:** 04/04/19

#### Citación:

Rodríguez MG, Sichacá EG. Mortalidad por desnutrición en el adulto mayor, Colombia, 2014-2016. *Biomédica*. 2019;39:663-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4733>

#### Correspondencia:

Magda Ginnette Rodríguez, Grupo de Vigilancia Nutricional, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (571) 220 7700, extensión 1431  
[magy1282@hotmail.com](mailto:magy1282@hotmail.com)

#### Contribución de los autores:

Ambas autoras participaron en el diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los datos, y la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

No se necesitó financiación para la elaboración de este manuscrito.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

de la secreción de ácido gástrico, entre otros, pueden modificar o alterar el estado alimentario de los adultos mayores. Esto implica un deterioro del estado nutricional y de salud, por carencias de energía, de macronutrientes y de micronutrientes, como vitaminas y minerales esenciales. Además, se debe tener en cuenta el deterioro de la función cognitiva, el de la capacidad para cuidar de sí mismo y la mayor dependencia, que conllevan cambios psicosociales y ambientales, como aislamiento, soledad y depresión; estos, junto con las carencias nutricionales, podrían incrementar diferentes enfermedades degenerativas y, en algunos casos, llevar a la muerte (3,4).

La desnutrición en la vejez a menudo no se diagnostica. Son pocas las evaluaciones exhaustivas sobre la prevalencia mundial de las diferentes formas de desnutrición y su posible relación directa con la mortalidad en esta etapa de la vida (5).

La desnutrición se entiende como el estado patológico debido a una dieta insuficiente de uno o varios nutrientes esenciales o malabsorción de los alimentos (6). En el adulto mayor se pueden identificar tres clases de desnutrición:

- 1) la calórica, que produce pérdida muscular crónica generalizada y ausencia de grasa subcutánea;
- 2) la proteica, que es un proceso agudo en el que se disminuyen los depósitos de proteína visceral, y
- 3) la mixta, en la cual coexisten las dos anteriores (7,8).

Otros términos que se utilizan para el diagnóstico nutricional en el adulto mayor son la deficiencia nutricional y la anemia. La deficiencia nutricional es el desequilibrio de los nutrientes necesarios para una salud óptima (9). La anemia nutricional se caracteriza por la falta de suficientes glóbulos rojos, que son los encargados de transportar una cantidad adecuada de oxígeno a los tejidos (10,11).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las primeras causas de muerte en los mayores de 60 años en la región de las Américas y en el mundo, en el 2012, fueron las enfermedades isquémicas del corazón (14,51 %), las enfermedades cerebrovasculares (7,67 %), y la demencia y la enfermedad de Alzheimer (6,21 %) (12). Aun así, cuando se analizan otras causas de muerte, se encuentran las relacionadas con la nutrición, las cuales debe ser tenidas en cuenta por su relación con otras enfermedades que provocan un deterioro significativo en los adultos mayores hasta llevarlos a la muerte.

Para el 2014, en los Estados Unidos, el 0,21 % de los mayores de 65 años murieron por deficiencias nutricionales, el 0,20 %, por desnutrición, y el 0,25 %, por anemia (13). En Colombia, en el año 2008, la tasa de mortalidad por deficiencias nutricionales fue de 34,5 defunciones por 100.000 habitantes (14).

Por lo anterior, en los adultos mayores es de vital importancia tener en cuenta la vigilancia del estado nutricional con el fin de mejorar su pronóstico vital y su calidad de vida. Además, esta población va en crecimiento por el aumento de la esperanza de vida, lo que la convierte en un reto para la salud pública y la nutrición comunitaria a nivel nacional y mundial.

Se propuso como objetivo estimar los casos de muerte por desnutrición de la población mayor de 65 años en los departamentos de Colombia del

2014 al 2016, y su situación sociodemográfica, incluyendo estado civil, ocupación, sexo y nivel educativo, para contribuir al análisis y la toma de decisiones en salud encaminadas a mejorar su situación nutricional

### **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo para caracterizar la situación epidemiológica de la mortalidad por desnutrición en los adultos mayores de 65 años en el periodo de 2014 a 2016 en Colombia.

Para la estimación de los casos de muerte por desnutrición, se estudiaron las causas de muerte consignadas en el certificado de defunción; se tomaron los certificados en los que se encontraran la anemia y las deficiencias nutricionales como causa básica, de acuerdo con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (cuadro 1) (15).

Las variables tenidas en cuenta para el análisis fueron: edad del fallecido, sexo, pertenencia étnica, estado civil, departamento de residencia, nivel educativo, área y sitio de defunción, afiliación a la seguridad social en salud y ocupación.

Se calcularon las tasas de muerte por desnutrición según sexo y departamento de residencia, utilizando las proyecciones de población estimadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) y publicadas en los censos de población. Para la estimación de la tasa de mortalidad por desnutrición, se consideró la población adulta mayor por grupos quinquenales registrada en el mismo año, y se calcularon las medidas descriptivas para las variables cuantitativas.

### **Consideraciones éticas**

De acuerdo con la Resolución 08430 de 1993, se realizó un estudio sin riesgo, teniendo en cuenta que se emplearon técnicas y métodos documentales retrospectivos. No se hizo ninguna intervención ni modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales.

### **Resultados**

Las defunciones por desnutrición en Colombia para el adulto mayor en el periodo de estudio, fueron 3.275 (0,5 % del total de muertes). La mayor mortalidad se presentó en el grupo de edad de mayores de 80 años (68,5 %), seguido del grupo de 75 a 79 años (15,5 %). Los hombres mayores de 80 años fueron en quienes se registró la mayor tasa de mortalidad (112 por cada 100.000 adultos mayores) en promedio.

**Cuadro 1.** Enfermedades seleccionadas como causas de muerte por desnutrición, con base en la Clasificación internacional de enfermedades, CIE 10

<b>Código</b>	<b>Descripción de la enfermedad</b>
D50	Anemias por deficiencia de hierro
D52	Anemia por deficiencia de folatos
D53	Otras anemias nutricionales
E40	Kwashiorkor
E41	Marasmo nutricional
E42	Kwashiorkor marasmático
E43	Desnutrición proteico-calórica grave no especificada
E63	Otras deficiencias nutricionales
E64.0 a .9	Secuelas de la desnutrición y otras deficiencias nutricionales

Tomado de: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas, Dirección de Censos y Demografía. Grupo de Estadísticas Vitales

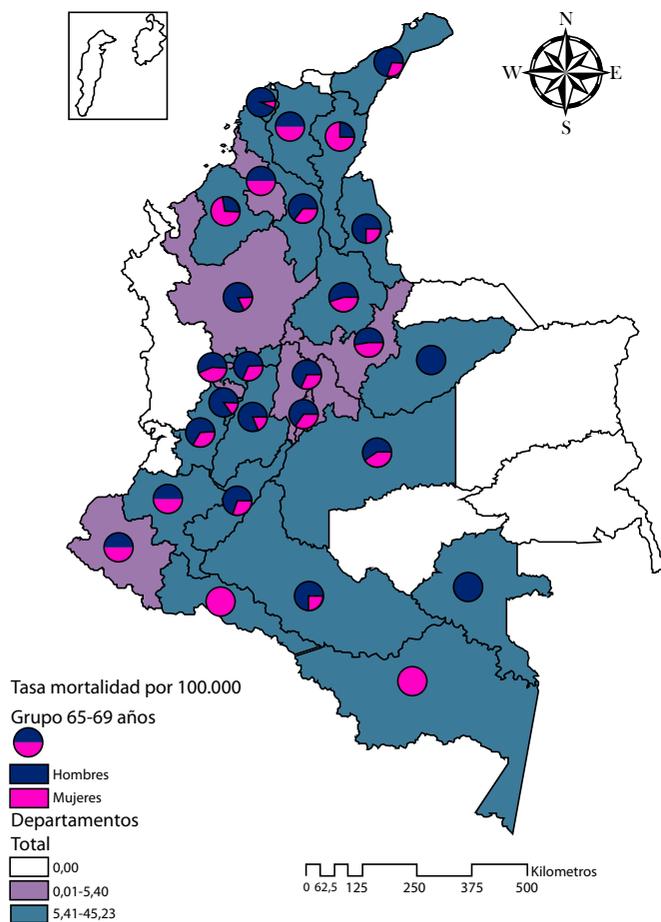
Tabla de consistencia CIE 10-MAE2 2006

**Grupo de 65 a 69 años**

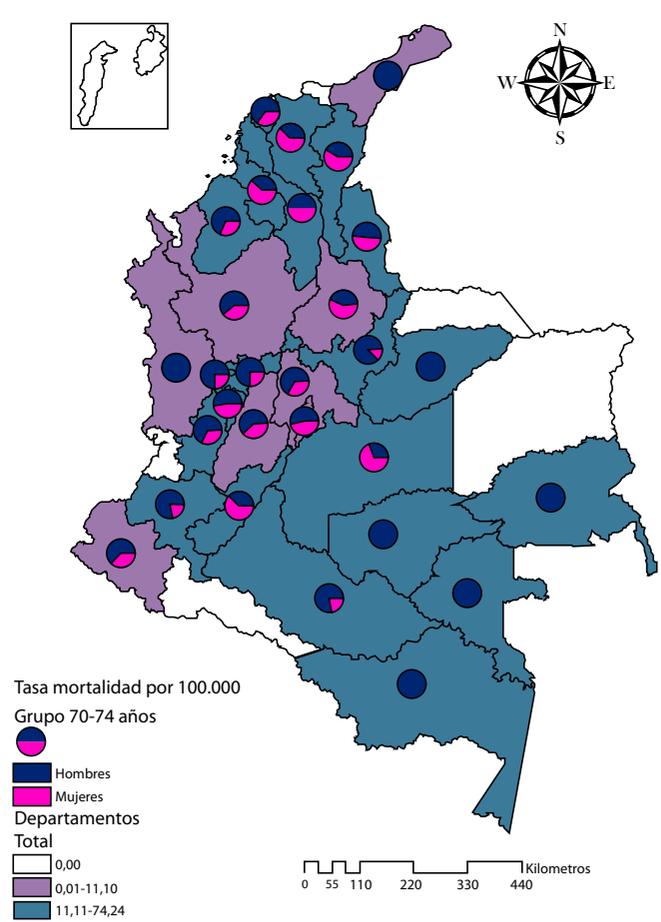
La tasa de mortalidad fue de 5,4 por 100.000 adultos mayores (hombres: 7,3; mujeres: 3,7). Los departamentos con una tasa por encima de la tasa nacional fueron: Vaupés, Amazonas, Casanare, Caquetá, Bolívar, Cesar, Norte de Santander, Huila, Quindío, Tolima, Meta, Atlántico, Magdalena, Valle del Cauca, La Guajira, Caldas, Córdoba, Cauca, Santander y Putumayo. En los departamentos de Casanare y Vaupés se registraron muertes solo en hombres y, en el Amazonas, solo en mujeres. En los departamentos de Arauca, Chocó, Guainía, Guaviare, Vichada y San Andrés y Providencia no se registraron muertes para este grupo de edad (figura 1).

**Grupo de 75 a 74 años**

La tasa de mortalidad por desnutrición fue de 11,1 (hombres: 14; mujeres: 8). Los departamentos con una tasa superior a la nacional fueron: Guainía, Vaupés, Amazonas, Sucre, Guaviare, Caquetá, Quindío, Meta, Boyacá, Caldas, Huila, Valle del Cauca, Norte de Santander, Cauca, Cesar, Atlántico, Córdoba, Casanare, Risaralda, Magdalena y Bolívar. En los departamentos de Amazonas, Guainía, Guaviare, Vaupés, La Guajira y Chocó, se presentaron muertes solo en hombres. En los departamentos de Arauca, Putumayo, San Andrés y Providencia, y Vichada no se registraron muertes en este grupo de edad (figura 2).



**Figura 1.** Tasa de mortalidad por desnutrición de 65 a 69 años según sexo



**Figura 2.** Tasa de mortalidad por desnutrición de 70 a 74 años según sexo

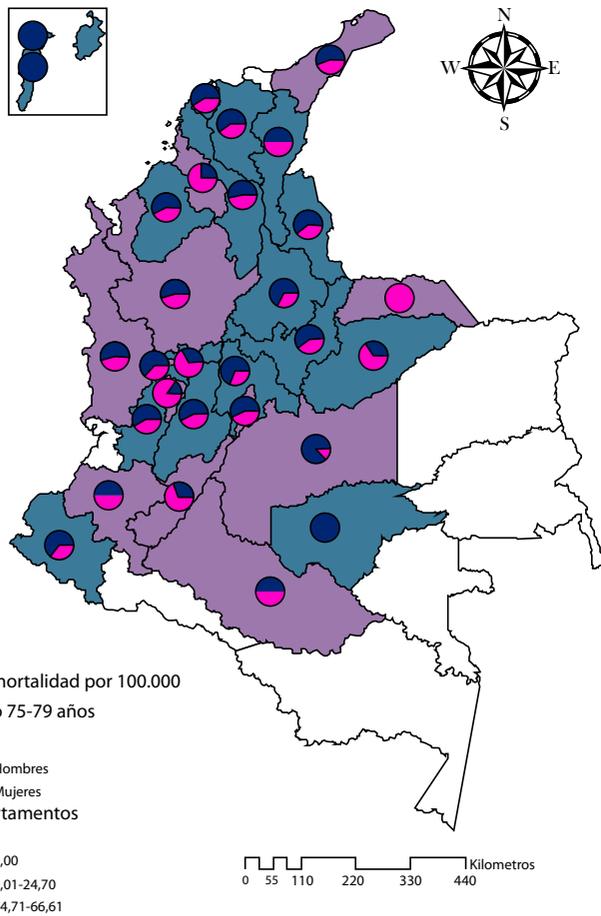
**Grupo de 75 a 79 años**

La tasa nacional fue de 24,7 (hombres: 28; mujeres: 22). Los departamentos de Guaviare, Bolívar, Boyacá, Norte de Santander, Cesar, San Andrés y Providencia, Magdalena, Atlántico, Casanare, Valle del Cauca, Córdoba, Nariño, Cundinamarca, Caldas, Tolima y Santander estuvieron por encima de la tasa nacional. En los departamentos de Amazonas, Guainía, Vaupés y Vichada no se registraron muertes en este grupo de edad (figura 3).

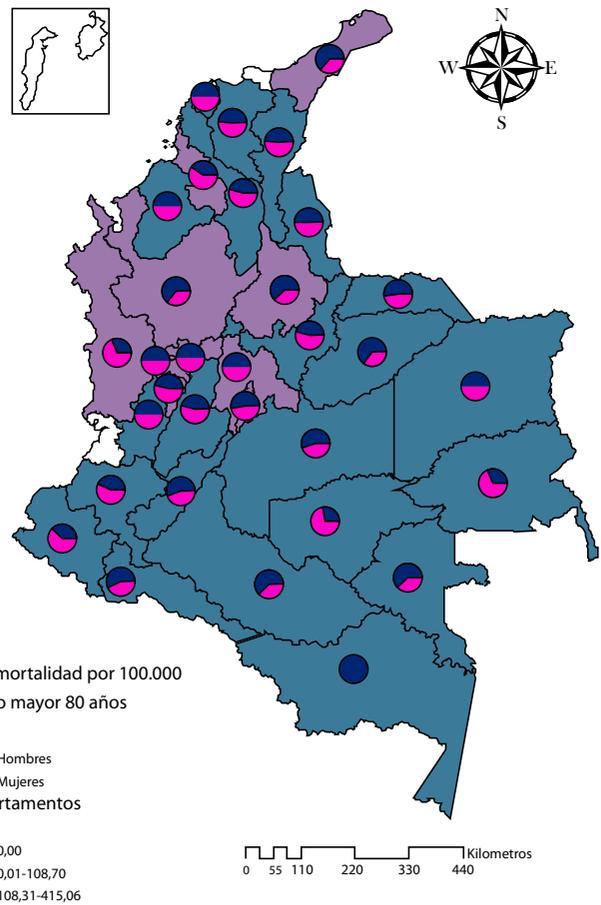
**Grupo 80 años y más**

La tasa nacional fue de 108,3 por 100.00 adultos mayores de 65 años (hombres: 112; mujeres: 106). Los departamentos con tasas por encima de la nacional fueron: Guainía, Casanare, Amazonas, Norte de Santander, Bolívar, Huila, Vaupés, Cesar, Guaviare, Atlántico, Putumayo, Nariño, Magdalena, Vichada, Cauca, Arauca, Tolima, Valle del Cauca, Córdoba, Boyacá, Caquetá y Meta. En el departamento de San Andrés y Providencia no se registraron muertes por desnutrición en este grupo de edad (figura 4).

Más del 80 % de los adultos mayores estaban casados en los años 2014 (n=1.047) y 2015 (n=993), y la mayor proporción se encontraban viudos en el 2016 (n=460). La mayoría de ellos pertenecía a ‘otros grupos étnicos’ (n=3.024), seguidos de los afrocolombianos con cerca del 5 %. La mayor proporción de los



**Figura 3.** Tasa de mortalidad por desnutrición de 75 a 79 años por sexo



**Figura 4.** Tasa de mortalidad por desnutrición mayores de 80 años por sexo

adultos mayores de ambos sexos alcanzó el nivel de primaria (n=1228), y residía principalmente en la cabecera municipal, seguida del área rural dispersa. El 60 % (n=1.965) falleció en instituciones de salud y el 30 % (n=983) en el domicilio. En su mayoría, estaban asegurados con el régimen subsidiado (n=1422) y el 5 % (n=64) no se encontraban asegurados al momento del fallecimiento (cuadro 2).

Más del 50 % (n=2.352) de los adultos mayores realizaba labores en su hogar, y les seguían las ocupaciones de agricultura (10 %) (n=28) en cultivos transitorios); el 4.3 % (n=141) eran pensionados; otras ocupaciones fueron: vendedor ambulante, cocinero, trabajador doméstico, limpiabotas y obrero de construcción, las cuales correspondieron a menos del 1 %.

**Cuadro 2.** Características demográficas por sexo de las defunciones por deficiencias nutricionales de adultos mayores Colombia, 2014-2016

Características	2014 (n=1.158)		2015 (n=1.079)		2016 (n=1.038)	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Grupos de edad (años)						
65-69	4,5	2,5	4,6	2,0	3,3	2,4
70-74	6,4	4,1	5,6	4,3	4,7	3,4
75-79	8,3	7,8	8,2	7,6	6,9	7,9
>80	27,6	38,8	29,8	37,9	30,1	41,3
Estado civil						
Unión libre >2 años	0,9	1,1	0,5	0,5	4,8	2,2
Unión libre <2 años	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,3
Separado/divorciado	0,1	0,1	0,0	0,2	1,6	1,0
Viudo	0,0	0,0	0,0	0,2	10,7	29,0
Soltero	3,8	2,9	3,1	3,3	8,0	9,5
Casado	41,6	48,8	44,5	47,5	9,8	4,1
Sin información	0,4	0,4	0,1	0,2	9,9	8,8
Pertenencia étnica						
Indígena	0,9	1,2	0,5	0,5	0,9	1,2
Rom/gitano	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1
Raizal	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
Palenquero	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
Afrocolombiano	2,2	3,1	3,1	3,3	2,2	3,1
Ninguno	42,0	50,5	44,5	47,5	42,0	50,5
Sin información	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0
Nivel educativo						
Preescolar	0,6	0,9	1,5	1,0	0,7	0,9
Primaria	16,0	19,9	18,0	19,6	17,1	22,0
Secundaria	2,3	2,9	1,3	3,0	2,1	2,2
Media académica	0,8	1,0	1,1	1,2	1,2	0,7
Media técnica	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,3
Normalista	0,0	0,3	0,0	0,3	0,1	0,1
Técnica profesional	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
Tecnológica	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
Profesional	0,4	0,5	0,4	0,1	0,8	1,0
Especialización	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0
Maestría	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Doctorado	0,1	0,0	9,3	12,6	0,0	0,0
Ninguno	9,7	13,5	0,0	0,0	9,3	12,1
Sin información	16,5	13,9	16,0	13,9	13,5	15,5
Área de defunción						
Cabecera municipal	42,9	48,2	43,3	48,6	41,0	49,7
Centro poblado	0,6	1,6	2,2	1,1	1,1	1,7
Rural disperso	3,3	3,5	2,7	2,1	2,9	3,5

En los años 2014 y 2015, como causa de muerte por desnutrición predominó la proteico-calórica no especificada (n=381, n=1.079, respectivamente). Esta fue de 4,3 % (2014, n=45; 2015, n=46) en el grupo de 65 a 69 años, de 5 % y 6,2 % (2014, n=52; 2015, n=67) en el grupo de 70 a 74 años, de 8,6 % (2014, n=89) a 10,3 % (2015, n=111) en el grupo de 75 a 79 años, y de 46,5 % a 44,8 % (2014, n=400; 2015, n=483) en el de los mayores de 80 años. En el año 2016, como causa de muerte por desnutrición predominaron la proteico-calórica grave (n=359) y la anemia nutricional (n=22) para todos los grupos etarios; las enfermedades respiratorias se registraron como causa antecedente a la desnutrición.

### Discusión

La mortalidad por desnutrición para el periodo analizado fue diferente entre hombres y mujeres, en todos los grupos de edad; fue mayor en los hombres y en el grupo de 80 y más años. Al revisar este resultado y compararlo con el estudio de envejecimiento demográfico para Colombia 1951-2020, se podría relacionar con el proceso de transición demográfica, en el cual la mayor longevidad de las mujeres es evidente a lo largo de todo el proceso de envejecimiento de la población, con incrementos sostenidos desde los años 70 hasta la proyección para el 2020. Esto podría significar que hay más mujeres mayores que hombres y que la expectativa de vida de las mujeres es mayor que la de los hombres (16).

Este resultado coincide con lo relacionado en el informe de mortalidad evitable en Colombia, en el cual, al comparar el trienio 1998-2000 con el trienio 2009- 2011, se evidenció que, en general, las tasas de mortalidad en hombres fueron más altas que las de mujeres para todos los rangos de edad (58,6 % en hombres y 41,4% en mujeres); estas aumentaron a medida que la edad se incrementaba (17).

El que las tasas de mortalidad sean mayores en hombres que en mujeres podría implicar que, por su viudez y el hecho de vivir solas, las mujeres mayores enfrentan problemas específicos relacionados con la edad y el sexo. Cuando estas generaciones de mujeres atravesaron las edades escolares y laborales, no estaba generalizada la educación formal ni tampoco la participación laboral femenina. Por tanto, el nivel educativo de estos adultos mayores es bajo, lo que podría llevar a que la mayoría de las mujeres mayores no cuenten con una actividad laboral productiva, a pesar de haber trabajado durante toda su vida en el hogar, como se relaciona en este análisis (16).

Las diferencias en la mortalidad por sexo podrían estar afectadas por el índice de masculinidad que, en el año 2010, descendió progresivamente a lo largo del ciclo de vida, incrementándose constantemente la proporción de mujeres, al pasar de 104 hombres por cada 100 mujeres en el grupo de los menores de 15 años, a 73 hombres por cada 100 mujeres en el grupo de 80 y más años (2). Además, en el estudio de mortalidad evitable para Colombia, se encontró en hombres un riesgo de casi el doble de morir por una causa de muerte evitable, al compararlos con las mujeres (17).

El 66 % (n=22) de los departamentos está por encima de la tasa de mortalidad nacional para todos los grupos de edad, y los departamentos de Amazonas, Guainía y Vaupés son los que tienen las mayores tasas, prevaleciendo la mortalidad en hombres de la región de la Amazonía. Colombia se encuentra en una etapa intermedia del proceso demográfico, al igual que el resto de Latinoamérica. Esto se podría explicar por el envejecimiento

poblacional que no es homogéneo en todo el territorio nacional, lo cual se observa en departamentos como Vaupés, Vichada y Guainía (2).

En este sentido, el informe de desigualdades sociales en salud en Colombia refiere que el departamento del Amazonas tiene una tendencia a la disminución de la esperanza de vida en ambos sexos (18).

También, se encontró que la tasa de mortalidad aumenta con la edad cuando se superan los 80 años; en esta edad, la desnutrición podría llevar a la pérdida de masa grasa corporal asociada a una cierta pérdida de masa magra, lo cual constituye uno de los problemas nutricionales más importantes en la vejez (19), pero no está necesariamente ligada al propio proceso de envejecimiento (20), sino a otros factores asociados.

La mitad de los adultos mayores tenía como ocupación las labores del hogar, lo cual se podría relacionar con la pobreza como fenómeno multicausal que afecta de manera distinta a mujeres y hombres. De acuerdo con el análisis de resultados de pobreza monetaria del Departamento Nacional de Planeación, las mujeres presentan condiciones que las hacen más vulnerables al fenómeno de la pobreza, tales como la invisibilidad del trabajo doméstico no remunerado y las restricciones de tiempo que este impone, la discriminación laboral reflejada en menores tasas de participación, las mayores tasas de desempleo y menores salarios, la falta de autonomía económica y la violencia de género, entre otras (21).

El nivel educativo predominante es la primaria. De acuerdo con el diagnóstico de los adultos mayores en Colombia, se encuentra que, a partir de los 60 años, el promedio es de cinco años estudiados; este es menor en las mujeres y desciende progresivamente hasta ser de alrededor de dos en los más viejos. Respecto a las tasas de analfabetismo, se ha visto que los mayores de 60 años presentan las tasas más altas (23,4 %) (21).

La Política Nacional de Envejecimiento y Vejez, 2007-2019, propuesta por el Ministerio de la Protección Social, tiene entre sus retos el envejecimiento demográfico y el envejecimiento femenino, especialmente, además de la erradicación del hambre y de la pobreza extrema en la población de personas mayores (22). Estos aspectos deben resaltarse con los resultados obtenidos sobre la viudez femenina, especialmente en el año 2016, el bajo nivel educativo y la dedicación a las labores del hogar, que convierten a los adultos mayores en un grupo social de especial vulnerabilidad.

Se concluye que la mortalidad por desnutrición en todos los grupos de edad analizados es mayor en los hombres que en las mujeres, y que la tasa de mortalidad se incrementa a medida que aumenta la edad.

El departamento de San Andrés y Providencia es el que tiene el menor número de muertes por desnutrición, y las mayores tasas corresponden a los departamentos de Vaupés, Guainía y Vichada.

El comportamiento de la mortalidad por desnutrición se muestra acorde con el envejecimiento demográfico del país, con diferencias entre hombres y mujeres reflejadas, especialmente, en el grupo de 80 y más años.

Se recomienda un análisis a nivel departamental, con el fin de estudiar posibles factores relacionados con la mortalidad por desnutrición del adulto mayor, la inseguridad alimentaria y nutricional, las limitaciones en el acceso a

los servicios de salud y el envejecimiento demográfico, de forma que permita brindar información útil para la acción en beneficio de este grupo poblacional.

Como limitación del estudio, se indica que la información analizada proviene directamente de cada hecho vital, teniéndose una cobertura de registro de hechos vitales para el país cercana al 90 %, por lo que puede haber una adecuada validez de dichos resultados. Sin embargo, es importante mencionar que se requiere ampliar este estudio con metodología de ajuste de tasas para reducir un posible subregistro de la información.

## Referencias

1. Albala C, Lebrao ML, León EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni M, *et. al.* Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;17:307-22.
2. Arango VE, Ruiz IC. Diagnóstico de los adultos mayores en Colombia. SF. Fundación Saldarriaga Concha. Fecha de consulta: 26 de mayo de 2018. Disponible en: <http://www.sdp.gov.co/portal/page/portal/PortalSDP/SeguimientoPoliticasyPoliticasy%20Poblacionales/Envejecimiento%20y%20Vejez/Documentacion/A31ACF931BA329B4E040080A6C0A5D1C>
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
4. Ministerio de la Protección Social. Política colombiana de envejecimiento humano y vejez 2014-2024. Fecha de consulta: 15 de mayo de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/POCEHV-2014-2024.pdf>
5. Aranceta J, Muñoz M, Guijarro J. Libro blanco de la alimentación de los mayores. Primera edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación. Programa especial para la seguridad alimentaria (PESA), conceptos básicos. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.fao.org/in-action/pesa-centroamerica/temas/conceptos-basicos/es/>
7. London School of Hygiene and Tropical Medicine. The use of epidemiological tools in conflict – affected populations: Open-access educational resources for policy-makers. Types of malnutrition. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2019. Disponible en: [http://conflict.lshtm.ac.uk/page\\_115.htm](http://conflict.lshtm.ac.uk/page_115.htm)
8. Aicart MD, Tramontano A. Desnutrición en el anciano. Fecha de consulta: 15 de febrero de 2019. Disponible en: [http://www.edu.xunta.gal/centros/ieschapela/system/files/desnutricion-en-el-anciano%5B1%5D\\_0.pdf](http://www.edu.xunta.gal/centros/ieschapela/system/files/desnutricion-en-el-anciano%5B1%5D_0.pdf)
9. Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrición y dietoterapia de Krause. 12ª. edición. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 388.
10. American Society of Hematology. Anemia and older adults. Fecha de consulta: 15 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.hematology.org/Patients/Anemia/Adults.aspx>
11. Mayo Clinic. Anemia. Fecha de consulta: 14 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/anemia/symptoms-causes/syc-20351360>
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Estado de salud de la población. Salud del adulto mayor. Fecha de consulta: 28 de mayo de 2018. Disponible en: [https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post\\_t\\_es=salud-del-adulto-mayor&lang=es](https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=salud-del-adulto-mayor&lang=es)
13. National Vital Statistics Reports. Deaths: Final data for 2014. June 30, 2016;65:4. Fecha de consulta: 29 de mayo de 2018. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr65/nvsr65\\_04.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr65/nvsr65_04.pdf)
14. Cardona AD, Segura CA, Espinosa LA. Mortalidad de adultos mayores por deficiencias nutricionales en los departamentos de Colombia. *Rev Salud Pública.* 2012;14:584-97.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Lista 6/67 – CIE-10 OMS/OPS. Fecha de consulta: 2 de mayo de 2018. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/8.Lista\\_Mort%20OPS%20667.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/8.Lista_Mort%20OPS%20667.pdf)

16. Ministerio de Salud y Protección Social. Envejecimiento demográfico, Colombia 1951-2020. Dinámica demográfica y estructuras poblacionales, Bogotá, junio 2013. Fecha de consulta: 29 de mayo de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/Envejecimiento-demografico-Colombia-1951-2020.pdf>
17. Instituto Nacional de Salud. Observatorio Nacional de Salud. Informe 3. Mortalidad evitable en Colombia para 1998-2011. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Mortalidad-evitable-Colombia.pdf>
18. Instituto Nacional de Salud. Observatorio Nacional de Salud. Informe técnico. Desigualdades sociales en salud en Colombia. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/6to-informe-ons.pdf>
19. Casimiro C, García A, Usán L. Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico. Evaluación del riesgo nutricional en pacientes ancianos ambulatorios. Nutr Hosp. 2001;16:97-103.
20. Ricart J, Pinyol M, De Pedro E, Devant A, Benavides A. Desnutrición en pacientes en atención domiciliaria. Aten Prim. 2004;34:238-43.
21. Departamento Nacional de Planeación. Análisis resultados pobreza monetaria, 2010-2013. Fecha de consulta: 29 de mayo de 2018. Disponible en: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Desarrollo%20Social/An%C3%A1lisis%20resultados%20Pobreza%20monetaria%202010%20-%202013.pdf>
22. Ministerio de la Protección Social. Política de envejecimiento y vejez, 2007-2019, diciembre de 2017. Fecha de consulta: 29 de mayo de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/POL%C3%8DTICA%20NACIONAL%20DE%20ENVEJECIMIENTO%20Y%20VEJEZ.pdf>

Artículo original

## Estrés oxidativo en células endoteliales inducido por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido

Manuela Velásquez<sup>1</sup>, Manuel Alejandro Granada<sup>1</sup>, Julián Camilo Galvis<sup>1</sup>, Ángela María Álvarez<sup>1</sup>, Ángela P. Cadavid<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Estudio Trombosis, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Introducción.** El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y manifestaciones clínicas de trombosis o morbilidad gestacional, las cuales se asocian con estrés oxidativo y disfunción endotelial.

**Objetivo.** Evaluar los marcadores de estrés oxidativo en células endoteliales, inducidos por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido y analizar la capacidad antioxidante de los sueros.

**Materiales y métodos.** Se incluyeron 48 mujeres que fueron clasificadas así: presencia de anticuerpos antifosfolípidos y criterios clínicos de morbilidad gestacional, trombosis vascular o ambas. Como grupos control se incluyeron mujeres negativas para anticuerpos antifosfolípidos. En un modelo *in vitro* de células endoteliales estimuladas con los sueros de las mujeres del estudio, se determinaron algunos marcadores de estrés oxidativo por citometría de flujo. También, se analizó la capacidad antioxidante de los sueros incluidos.

**Resultados.** Los sueros de los grupos de mujeres con síndrome antifosfolípido que presentaban trombosis, con morbilidad gestacional o sin ella, generaron un incremento significativo ( $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ ) en los marcadores de estrés oxidativo endotelial, en contraste con el control de suero humano normal. No se observaron diferencias en el efecto de los sueros de los diferentes grupos de estudio sobre la lipoperoxidación endotelial. Tampoco se encontró diferencia en la actividad antioxidante de los sueros.

**Conclusión.** El estrés oxidativo mitocondrial en el endotelio se asocia con la presencia de trombosis. Sin embargo, cuando esta se asocia con morbilidad gestacional, también se genera estrés oxidativo intracelular.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido; estrés oxidativo; morbilidad; embarazo; trombosis; antioxidantes.

### Oxidative stress in endothelial cells induced by the serum of women with different clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome

**Introduction:** The antiphospholipid syndrome is characterized by the persistent presence of antiphospholipid antibodies and clinical manifestations of thrombosis or gestational morbidity that are associated with oxidative stress and endothelial dysfunction.

**Objective:** To evaluate markers of oxidative stress in endothelial cells induced by the serum from women with different clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome, and to analyze the antioxidant capacity of the sera.

**Materials and methods:** We included 48 women who were classified as follows: presence of antiphospholipid antibodies and clinical criteria of gestational morbidity alone, vascular thrombosis only, and gestational morbidity/vascular thrombosis. Control groups included antiphospholipid antibodies negative women. In an *in vitro* model of endothelial cells stimulated with sera from women included in the groups, some markers of oxidative stress were determined by flow cytometry. The antioxidant capacity in the sera of these women was analyzed.

**Results:** The sera from the groups of women with antiphospholipid syndrome that presented thrombosis, with or without gestational morbidity, generated a significant increase ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ ) in endothelial oxidative stress markers in contrast to the control of normal human serum. There were no differences in the effect of the sera from the different study groups on endothelial lipid peroxidation. Also, there was also no difference in the antioxidant activity of the sera.

**Conclusion:** Mitochondrial oxidative stress in the endothelium is associated with the presence of thrombosis; instead, its association with gestational morbidity generates intracellular oxidative stress.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome; oxidative stress; morbidity; pregnancy; thrombosis; antioxidants.

**Recibido:** 03/09/18  
**Aceptado:** 29/03/19  
**Publicado:** 04/04/19

#### Citación:

Velásquez M, Granada MA, Galvis JC, Álvarez AM, Cadavid AP. Estrés oxidativo en células endoteliales inducido por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. *Biomédica*. 2019;39:673-88.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4701>

#### Correspondencia:

Ángela P. Cadavid, Grupo de Reproducción, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Carrera 53 N° 61-30, Medellín, Colombia  
Teléfono: (574) 219 6476  
[angela.cadavid@udea.edu.co](mailto:angela.cadavid@udea.edu.co)

#### Contribución de los autores:

Manuela Velásquez: desarrollo y revisión de ensayos de laboratorio; búsqueda, clasificación y revisión de información; procesamiento y análisis de datos, y evaluación de la calidad metodológica  
Manuel Alejandro Granada: toma de muestras, desarrollo de estudios de laboratorio; búsqueda, clasificación y revisión de información, y procesamiento y análisis de datos  
Julián Camilo Galvis: estandarización de estudios de laboratorio  
Ángela María Álvarez: análisis de información  
Ángela P. Cadavid: consecución de cordones umbilicales, captación de pacientes, revisión de los ensayos de laboratorio, revisión de información y evaluación de la calidad metodológica.  
Todos los autores participaron en la escritura del artículo.

#### Financiación:

Este proyecto fue financiado por Colciencias (Código N° 111571249846) y CODI-UdeA (Código 2015-7495, 2015-7448). Manuela Velásquez es becaria de doctorado de Colciencias (757-2016), Manuel Alejandro Granada fue joven investigador de Colciencias (737-2015) y Ángela María Álvarez fue becaria de doctorado de Colciencias (2010).

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que esta investigación se realizó en ausencia de cualquier relación financiera o comercial que se pueda constituir como potencial conflicto de interés.

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por manifestaciones clínicas de trombosis o morbilidad gestacional y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (1). Estos se consideran responsables del 10 al 25 % de los casos de aborto recurrente y, además, su prevalencia en mujeres con diagnóstico de morbilidad gestacional es del 5 al 50 % (2). Según un estudio reciente en el cual se hizo seguimiento a 1.000 pacientes con síndrome antifosfolípido en un periodo de 10 años, las complicaciones obstétricas más frecuentes en las mujeres fueron las pérdidas gestacionales tempranas, la restricción del crecimiento intrauterino y los partos prematuros (3).

Actualmente, se sabe que los anticuerpos antifosfolípidos actúan mediante la formación de un complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de diferentes células, el cual podría inducir la activación de diferentes vías de señalización, factores de transcripción, expresión de moléculas de adhesión y expresión de proteínas procoagulantes. Estos eventos en conjunto llevan a un estado trombogénico y proinflamatorio, como se ha demostrado en los estudios *in vitro*, utilizando células endoteliales, monocitos y plaquetas (4-6). También, se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos inducen efectos en las células trofoblásticas y, como consecuencia, alteran el desarrollo placentario. En nuestro grupo, se ha estudiado el efecto directo que tienen los anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido, sobre las células trofoblásticas, las células endoteliales y la interacción trofoblasto-endotelio (7,8).

El óxido nítrico es una molécula conocida por su potente actividad antitrombótica y antiaterogénica; su disminución y el estrés oxidativo están relacionados con la patogénesis del síndrome antifosfolípido (9). Se sabe que los anticuerpos antifosfolípidos promueven una perturbación oxidativa y una disfunción mitocondrial, las cuales inducen la activación de una cascada de señalización inflamatoria (10). Lo anterior se debe a la capacidad que tienen estos anticuerpos de mediar en la producción de especies reactivas del oxígeno, lo cual podría explicar estos mecanismos patológicos involucrados en el desarrollo del síndrome. Estas moléculas actúan como potentes activadores de vías de señalización incluidas en los eventos proinflamatorios que inducen la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM) y la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 6 y la IL-1 $\beta$  (11-13).

Estos eventos, sumados a la producción de quimiocinas y de mediadores de disfunción endotelial que inducen los anticuerpos antifosfolípidos, dan cuenta de la disfunción endotelial observada en estos pacientes (10). Las especies reactivas del oxígeno incluyen formas parcialmente reducidas de oxígeno molecular, tales como el radical hidroxilo (OH), el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), los peróxidos lipídicos y el ácido hipocloroso (HClO).

En condiciones fisiológicas, las células se protegen del daño producido por las especies reactivas del oxígeno mediante mecanismos antioxidantes. El desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes, lleva al estrés oxidativo que contribuye a la disfunción endotelial (14,15). Además, el estrés oxidativo se ha asociado con la inducción de inmunogenicidad en los antígenos fosfolípidos característicos del síndrome antifosfolípido (16-18).

La importancia de entender los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo del síndrome, radica en que su comprensión permite optimizar el abordaje terapéutico que debe implementarse en este tipo de

pacientes. Por lo tanto, el estudiar el rol del estrés oxidativo como uno de los mecanismos de daño en las células endoteliales, permite aportar al conocimiento actual de la patogénesis del síndrome antifosfolípido.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar los marcadores de estrés oxidativo en las células endoteliales inducidos por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido y analizar la capacidad antioxidante en los sueros de estas mujeres.

## **Materiales y métodos**

### ***Población de estudio***

Para incluir en este estudio a las pacientes con síndrome antifosfolípido, se tuvieron en cuenta los criterios internacionales de clasificación revisados de Sapporo, que incluyen: títulos moderados o altos de anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina o anti- $\beta_2$  glucoproteína I ( $\beta_2$ GPI) o pruebas positivas para el anticoagulante lúpico, persistentes en un intervalo de 12 semanas (1).

Como criterios clínicos, se incluyeron la trombosis en cualquier territorio vascular, la morbilidad gestacional o ambas. La morbilidad gestacional se define: como una o más muertes fetales después de la semana 10 de gestación, con morfología normal detectada por ultrasonografía o examen directo; uno o más partos prematuros hasta la semana 34 de gestación como consecuencia de eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria; o tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, después de descartar otras causas conocidas de pérdida gestacional (1).

Las pacientes con síndrome antifosfolípido u otras enfermedades crónicas diferentes a la autoinmunidad, fueron excluidas del estudio.

Se incluyeron 48 mujeres con anticuerpos antifosfolípidos, las cuales fueron clasificadas en los siguientes grupos, según los criterios clínicos: morbilidad gestacional únicamente (n=10), trombosis vascular únicamente (n=4) y morbilidad gestacional más trombosis vascular (n=10). Como grupos control, se incluyeron mujeres sanas y negativas para anticuerpos antifosfolípidos, con embarazos previos sin complicaciones (n=10), con morbilidad gestacional (n=10) o con trombosis vascular (n=4).

Las pacientes se seleccionaron de la consulta médica del programa "Aborto recurrente" del Grupo de Reproducción de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, y de la Clínica de Anticoagulación del Hospital San Vicente Fundación. Las mujeres sanas se escogieron entre el personal cercano al grupo de investigación.

### ***Consideraciones éticas***

Todas las mujeres aceptaron voluntariamente participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia, siguiendo las normas establecidas en la Declaración de Helsinki del 3 de octubre de 2000, y las normas del Ministerio de la Protección Social de Colombia, Resolución 8430 de 1993, en la cual se exige el respeto de los derechos y la dignidad de los pacientes, sin manipulación ni alteración de la información en el manejo de las historias clínicas.

### **Obtención de muestras**

Mediante venopunción en el antebrazo, se recolectó sangre periférica de cada una de las mujeres en tubos secos libres de anticoagulante (Fenwal, USA). La muestra se centrifugó a 460g por 15 minutos para separar el suero y se almacenó a -80 °C hasta su uso. Dada la heterogeneidad de los anticuerpos antifosfolípidos, se elaboró un grupo (*pool*) con los sueros de cada grupo de estudio.

En los sueros de los grupos de estudio, se evaluó la presencia de anticuerpos IgG anticardiolipina con el estuche comercial Aeskulisa Cardiolipin-GM™ (Aesku Diagnostics, Germany), y de anticuerpos IgG anti-β<sub>2</sub> glucoproteína I, con el estuche Aeskulisa β<sub>2</sub>-Glyco-GM™ (Aesku Diagnostics). En el plasma de las mismas mujeres, se determinó la positividad del anticoagulante lúpico por el tiempo parcial de tromboplastina activado, usando el estuche comercial APTT-SP™ (Instrumentation Laboratory Bedford, USA), y también, el tiempo de víbora de Russell, con el estuche comercial LAC Screen™ para la tamización y el LAC Confirm™ para la prueba confirmatoria (Rochem Biocare, Colombia).

También, se evaluó la positividad de los anticuerpos IgG anticardiolipina y de otros anticuerpos antifosfolípidos 'no criterio', utilizando un ELISA estandarizado en el laboratorio a partir de la técnica publicada por Kwak, *et al.* (19).

En microplatos de poliestireno de 96 pozos con fondo en U Maxisorp Nunc™ (Thermo Fisher Scientific, USA), se cubrieron con 30 μl de una suspensión de 50 μg/ml de cardiolipina en etanol (Sigma-Aldrich, USA) o 50 μg/ml en metanol de los otros cinco fosfolípidos (fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, anti-fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol) (Sigma-Aldrich).

Los platos se dejaron secar a 4 °C durante 18 horas, luego se lavaron con solución tampón PBS (*Phosphate Buffered Saline*) 1X y se bloquearon con una solución de PBS y suero de bovino adulto (SBA) al 20 % (Gibco, USA) durante 90 minutos a temperatura ambiente, protegidos de la luz.

Después de otro lavado con solución tampón PBS, se agregaron por duplicado 50 μl de los sueros de las pacientes a una dilución de 1:50 en suero de bovino adulto al 20 %, se incubaron dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad y, después, se lavaron tres veces con solución PBS.

Se agregaron 50 μl del segundo anticuerpo anti-IgG humana conjugado con fosfatasa alcalina (Invitrogen, USA) a una dilución 1:1.000 en suero de bovino adulto al 20 %, se incubaron por 90 minutos y se lavaron como se indicó anteriormente.

Se agregaron 50 μl de la solución reveladora de paranitrofenilfosfato (Sigma-Aldrich) a 1 mg/ml en solución sustrato (dietanolamina al 10 %, MgCl<sub>2</sub> al 0,005 % y azida de sodio al 0,02 %, pH 9,8). La reacción se paró con 50 μl de una solución 3M de NaOH.

La densidad óptica de cada pozo se determinó usando un lector de microplatos para ELISA (Multiskan FC™, Thermo Scientific, USA) a una longitud de onda de 405 a 410 nm. En cada plato se incluyó un blanco con solución de revelado y solución de parada, un control positivo y un control negativo para cada uno de los antígenos. Además, se incluyó un control de unión inespecífica de los sueros, colocando cada uno de los sueros en un pozo sin antígeno, cuyo valor se resta del promedio de las densidades ópticas de las muestras.

Se consideraron positivos los valores de densidad óptica iguales o mayores del 25 % de la densidad óptica del control positivo.

Para clasificar a las mujeres como positivas para cualquiera de los anticuerpos antifosfolípidos, ellas debían ser positivas en dos ocasiones, con un intervalo mínimo de 12 semanas.

### ***Cultivo de células endoteliales***

Las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano se aislaron a partir de cordones umbilicales de mujeres con un embarazo normal, como se describió previamente (8).

Brevemente, se perfundió la vena umbilical con una aguja pericraneal para adicionar colagenasa de tipo I (Invitrogen) y se incubó a 37 °C por 20 minutos. El contenido de la vena umbilical se centrifugó a 300g por cinco minutos y a 22 °C. El botón de células se cultivó en frascos de 75 cm<sup>2</sup> con filtros Nunc™ (Thermo Fisher Scientific), con medio de cultivo basal de células endoteliales con suplemento (Promocell, Germany) al 2% de suero bovino fetal (Gibco). Finalmente, se removieron los detritos para optimizar el cultivo.

Las células endoteliales se utilizaron en los pases 1 y 2. En platos de 24 pozos, se adicionaron 5 x 10<sup>5</sup> células endoteliales de vena de cordón umbilical humano por pozo y se estimularon por 24 horas con 10 % de suero de los grupos de mujeres del estudio, para determinar su efecto sobre la producción de especies reactivas del oxígeno intracelulares, anión superóxido mitocondrial y lipoperoxidación de membrana por citometría de flujo.

Las células se desprendieron con 0,025 % de tripsina (Sigma-Aldrich), la cual fue inactivada con Opti-MEM™ (Gibco) en suero de bovino adulto al 10 %. Todas las lecturas se hicieron en el citómetro de flujo LSR Fortessa™ (Becton Dickinson, USA). Se obtuvieron 10.000 eventos en cada una de las lecturas realizadas.

### ***Determinación de la pureza de las células endoteliales***

A los cuatro días de cultivo, se evaluó la pureza de las células endoteliales mediante la detección de la expresión de la molécula de adhesión CD31 o PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1). La molécula CD31 es útil para evaluar la pureza de las células endoteliales, debido a que es una glucoproteína característica de estas células, que proporciona estabilidad a la monocapa y adhesión intercelular, por lo cual se ha empleado como herramienta para detectar o aislar células endoteliales (12,13).

La expresión de la molécula CD31 se evaluó por citometría de flujo y por microscopía de fluorescencia. Para ambas técnicas, las células se marcaron con la CD31 conjugada con fluoresceína FITC™ (Thermo Fisher Scientific), adicionada a las células en una dilución de 1:100 de solución tampón PBS e incubación durante 40 minutos, y los núcleos se tiñeron con yoduro de propidio (Thermo Fisher Scientific).

La citometría se realizó como se describió anteriormente en el citómetro de flujo LSR Fortessa™ (Becton Dickinson); para la microscopía de fluorescencia, las células se permeabilizaron utilizando Cytifix™ y la solución tampón Perm/Wash™ (Biosciences BD, USA), y la autofluorescencia fue bloqueada utilizando 50 mM de cloruro de amonio.

Finalmente, la monocapa de células se visualizó en un microscopio de fluorescencia invertido Zeiss Axio Vert.A1™ (Carl Zeiss Microscopy, Germany) con el filtro GFP, con una excitación BP 475/40 y una emisión BP 530/50, y con el filtro RFP, con una excitación BP de 572/25 y una emisión BP 629/62. El microscopio estaba adaptado con una cámara DS-fi1™ (Nikon Corporation, Japón) y se utilizó un aumento de 20X.

### ***Detección de especies reactivas del oxígeno***

La detección de especies reactivas del oxígeno intracelulares, como el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, se hizo con el compuesto diacetato de diclorofluoresceína (Sigma-Aldrich). Este compuesto es desacetilado por las esterasas celulares a diclorofluoresceína (DCFH) que no es fluorescente, pero, cuando interactúa con las especies reactivas del oxígeno, se transforma en el compuesto fluorescente DCF.

Las células se lavaron por centrifugación a 580g por cinco minutos con 600 µl de solución tampón PBS (Amresco, USA) y se les adicionaron 0,05 µM de DCFH-DA y 0,5 µM de yoduro de propidio, (Thermo Fisher Scientific). Como control positivo para detectar especies reactivas del oxígeno intracelulares, se estimularon las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano con peróxido de hidrógeno (Sigma-Aldrich) a concentraciones de 0,5 y 1 mM. La lectura se hizo en el citómetro, como se indicó anteriormente.

### ***Producción del anión superóxido***

El anión superóxido se acumula en el interior de la mitocondria como resultado del metabolismo celular de la cadena transportadora de electrones y presenta un fuerte potencial negativo que permite su interacción con el compuesto lipofílico de carga positiva trifenilfosfonio, disponible de manera comercial como MitoSOX™ (Invitrogen) (20). La sonda MitoSOX se adicionó a las células endoteliales en una concentración de 0,02 µM. Para evaluar la viabilidad de las células productoras de anión superóxido, se usó la sonda eFluor™ (Thermo Fisher Scientific) en una concentración de 0,1 µM. La lectura se hizo en el citómetro.

### ***Evaluación de lipoperoxidación***

El BODIPY C11™ (Life Technology, USA) es una molécula lipofílica que posee un grupo 4-fenil-1,3-butadienilo unido a un pirrol; el butadienilo puede someterse a oxidación por lípidos oxidados, lo que resulta en un desplazamiento del pico de emisión de fluorescencia de ~590 nm a ~510 nm (21,22). El BODIPY C11™ se adicionó a las células en una concentración de 0,825 µM en 1.200 µl de solución tampón PBS (Amresco). La lectura se hizo en el citómetro.

### ***Cuantificación de actividad antioxidante en los sueros de las pacientes***

La enzima paraoxonasa 1 es una arilesterasa, organofosfatasa, que se encuentra localizada en la superficie de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y tiene la capacidad de disminuir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL); además, participa en la prevención y el equilibrio del estrés oxidativo (23).

La actividad de esta enzima se evaluó usando el estuche comercial EnzCheck™ de estudio fluorométrico de paraoxonasa (Invitrogen). El estudio

presenta un límite de detección, aproximadamente, de 50 mU/ml y es 10 veces más sensible que los métodos colorimétricos clásicos (24).

La intensidad de la luz emitida se determinó usando el Varioskan Flash Multimode Reader™ (Thermo Fisher Scientific) en los filtros de 360 y 450 nm para excitación y emisión, respectivamente, cada 15 minutos por una hora a 37 °C.

La actividad enzimática se calculó restando la fluorescencia de los controles negativos a las muestras y se utilizó la ecuación de la curva estándar para determinar la cantidad de producto fluorescente de cada muestra. Finalmente, la cantidad del producto fluorescente formado se transformó en unidades de paraoxonasa, donde cada unidad de paraoxonasa genera un nmol de producto fluorescente por minuto a 37 °C.

La capacidad antioxidante total también se evaluó con el reactivo 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) (Sigma-Aldrich) que dona un hidrógeno a los antioxidantes presentes (25). El reactivo DPPH se mezcló con metanol para obtener una solución 0,1 mM y se almacenó en la oscuridad a -80 °C. A los sueros se les eliminaron las proteínas, como se ha descrito previamente (26), y se almacenaron a -80 °C, hasta su uso. A las muestras se les adicionó el DPPH y se colocaron en un mezclador de vórtice (*vortex mixer*); posteriormente, se incubaron en la oscuridad durante una hora a temperatura ambiente.

La absorbancia se detectó a 515 nm por espectrofotometría en el lector de barrido espectral Varioskan Flash™. La capacidad antioxidante total fue proporcional a la disminución de la absorbancia del reactivo DPPH por las muestras.

### **Análisis estadístico**

Los resultados de la citometría se analizaron en el programa FlowJo™ (TreeStar, Inc. USA); los valores se indican como intensidad mediana de fluorescencia y fueron normalizados con respecto al control de mujeres con embarazo previo sin complicaciones. A los datos obtenidos se les hizo la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y, según su distribución, se determinó la significancia estadística ( $p < 0,05$ ) con una un análisis de varianza (ANOVA) de una vía y un 'post-test' de Holm-Sidak, o con una prueba de Kruskal-Wallis y un 'post-test' de Dunns.

Los análisis estadísticos se hicieron en el programa GrandPad Prism 6™ (Graph Pad Software, Inc. USA).

### **Resultados**

El grupo de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos tuvieron positivas todas las pruebas de laboratorio incluidas en los criterios de Sapporo (1). En el grupo de mujeres con morbilidad gestacional y anticuerpos antifosfolípidos se detectaron anticuerpos anticardiolipina persistentes mediante ELISA estandarizada en el laboratorio, pero no por los estuches comerciales. A pesar de esto, se decidió incluir a estas pacientes en el estudio, ya que también eran positivas para otros anticuerpos 'no criterio' dirigidos a fosfolípidos cargados negativamente y evaluados también por ELISA estandarizada en el laboratorio. La inclusión de estos anticuerpos como criterios de clasificación, aún se encuentra en discusión (27).

En trabajos previos de nuestro grupo de investigación, hemos encontrado efecto de los sueros de este grupo de pacientes sobre diferentes funciones

de las células trofoblásticas (7,8,28). Las mujeres del grupo con morbilidad gestacional sin anticuerpos antifosfolípidos y las mujeres sanas con embarazo previo sin complicaciones del grupo control, fueron negativas para todas las pruebas de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos (cuadro 1).

### **Cultivo de células endoteliales de vena de cordón umbilical humano**

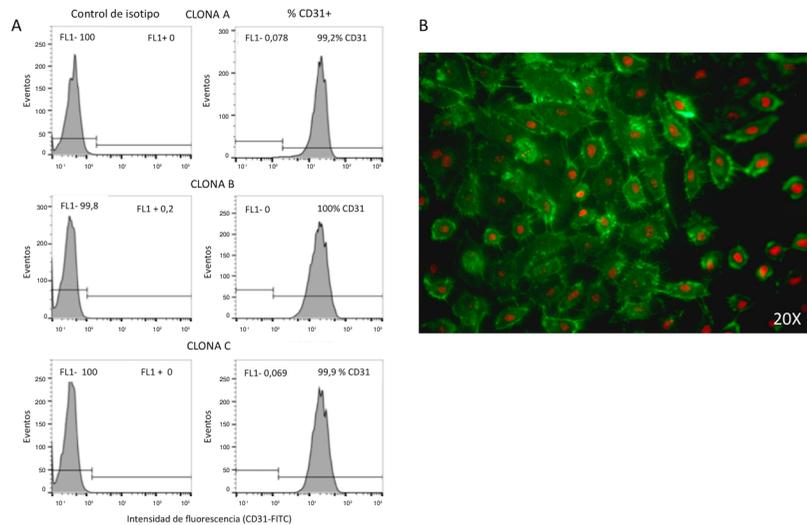
En este estudio, las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano se obtuvieron a partir de cordones umbilicales provenientes del parto de mujeres con un embarazo normal, como se describió previamente. Después del aislamiento y, aproximadamente, de cuatro días de cultivo, se evaluó la pureza de las células endoteliales mediante la detección de la expresión de la molécula de adhesión CD31.

En las imágenes representativas de tres cordones umbilicales, se puede observar que la expresión de la CD31 en las células provenientes de diferentes mujeres, se mantuvo estable en más del 99 % de las células (figura 1A). Por microscopía de fluorescencia, también se encontró positividad de la CD31 en los cultivos de células endoteliales de vena de cordón umbilical humano purificados para los estudios posteriores (figura 1B).

**Cuadro 1.** Características de las mujeres incluidas en el estudio.

Parámetro	SHN (n=10)	MG/aAFL- (n=10)	TV/aAFL- (n=4)	MG/aAFL+ (n=10)	TV/aAFL+ (n=4)	MG/TV/aAFL+ (n=10)
Edad (media de años ± DE)	35,5 ± 1,7	30,9 ± 1,9	35,0 ± 7,4	34,8 ± 2,4	29,7 ± 7,2	37,2 ± 1,8
Pérdidas gestacionales (media y rango)						
≤10 semanas de gestación	0	1,9 (1-3)	0	1,2 (1-2)	0	1,3 (1-5)
>10 semanas de gestación	0	0,7 (1-3)	0	0,9 (1-4)	0	1,7 (1-5)
Preeclampsia <34 semanas (número de pacientes)	0	0	0	0	0	6
Restricción del crecimiento intrauterino (número de pacientes)	0	0	0	1	0	1
Trombosis arterial/venosa (número de pacientes)	0	0	4	0	4	10
Anticoagulante lúpico (promedio ± DE)						
Valor positivo >1.2	1,06 ± 0,05	1,13 ± 0,01	1,12 ± 0,04	1,17 ± 0,13	2,32 ± 0,31	2,38 ± 0,28
Anti-β2 glucoproteína I (U/ml)						
Valor positivo >15 U/ml	10,42	4,21	5,04	6,12	63,4	100,7
Anticardiolipina por el ELISA comercial Aesku						
Valor positivo >15 GPL/ml	5,63	4,91	8,53	8,30	156,7	300,2
Anticardiolipina por ELISA estandarizado en el laboratorio (% del control)						
Valor positivo >25 %	24,0	19	9,6	100	60,2	49,1
Anticuerpos antifosfolípidos 'no criterio' (% del control)						
Valor positivo >25 %						
GPG	17,0	24,0	10,0	176,9	63,6	66,5
GPA	0,9	3,7	0	23,0	60,5	114,8
GPS	0,9	4,6	0,8	20,5	28,9	18,2
GPE	4,3	16,8	0	25,5	21,1	3,6
GPI	4,9	8,9	1	18,7	17,4	15,1

SHN: mujeres negativas para anticuerpos antifosfolípidos (aAFL) y con embarazos previos sin complicaciones; MG/aAFL-: mujeres con morbilidad gestacional, negativas para anticuerpos antifosfolípidos; TV/ aAFL-: mujeres con trombosis vascular, negativas para anticuerpos antifosfolípidos; MG/aAFL+: mujeres con morbilidad gestacional sola y anticuerpos antifosfolípidos no-criterio positivos. TV/ aAFL+: mujeres con trombosis vascular sola y anticuerpos antifosfolípidos positivos; MG/TV/ aAFL+: mujeres con trombosis vascular y morbilidad gestacional, positivas para anticuerpos antifosfolípidos. DE: desviación estándar; GPL: unidades estándar de inmunoglobulina G anticardiolipina, GPG: inmunoglobulina G anti-fosfatidilglicerol, GPA: inmunoglobulina G anti-ácido fosfatídico, GPS: inmunoglobulina G anti-fosfatidilserina, GPE: inmunoglobulina G anti-fosfatidiletanolamina, GPI: inmunoglobulina G anti-fosfatidilinositol



**Figura 1.** La expresión de la molécula de adhesión CD31 se conservó estable en las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano provenientes de diferentes cordones umbilicales. (A) La molécula CD31 se expresó en más del 99 % de las células endoteliales de diferentes cordones umbilicales. Se muestran tres clonas representativas de diferentes cordones umbilicales utilizados en los estudios. La detección de la molécula CD31 se evaluó en el pase 1. Los gráficos se obtuvieron con el programa de análisis de datos de citometría *Flowjo X*. (B) Se observa la expresión de la CD31 conjugada con fluoresceína (FITC) en células endoteliales de vena de cordón umbilical humano. Los núcleos se detectaron con yoduro de propidio color rojo). Las fotografías se adquirieron con una ampliación de 20X.

### ***Efecto de los sueros de los grupos de estudio sobre la viabilidad celular***

En todos los estudios de estrés oxidativo, se incluyó yoduro de propidio o e-Fluor™ para excluir las células muertas de los análisis de detección de producción de especies reactivas del oxígeno intracelulares, anión superóxido y peroxidación lipídica. Se observó que los sueros de los grupos de mujeres del estudio no afectaron la viabilidad celular (figura 2).

### ***Producción de especies reactivas del oxígeno intracelulares***

En las células estimuladas con el suero de los diferentes grupos de pacientes, se encontró que, específicamente, el suero del grupo de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos provoca un aumento significativo ( $p=0,044$ ) en la concentración de especies reactivas del oxígeno intracelulares en comparación con el suero del grupo control (figuras 3A y B).

El control implementado de peróxido de hidrógeno incrementó la intensidad mediana de fluorescencia del compuesto DCFH-DA en las células endoteliales, en contraste con las células cultivadas con Opti-MEM™ (Gibco), lo que indica que este sistema logra detectar el aumento de especies reactivas del oxígeno intracelulares en contraste con la producción basal (figuras 3B y C).

### ***Detección del anión superóxido y peroxidación lipídica***

El control positivo de peróxido de hidrógeno provocó un aumento de la intensidad mediana de fluorescencia del MitoSOX, en contraste con la producción basal de anión superóxido (figura 4A)

El suero de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos y el de mujeres con trombosis venosa y

anticuerpos antifosfolípido indujo un incremento significativo en la intensidad mediana de fluorescencia del MitoSOX, en comparación con el control de mujeres con embarazo previo sin complicaciones ( $p=0,011$  y  $p=0,0007$ , respectivamente) (figuras 4 B, C y D).

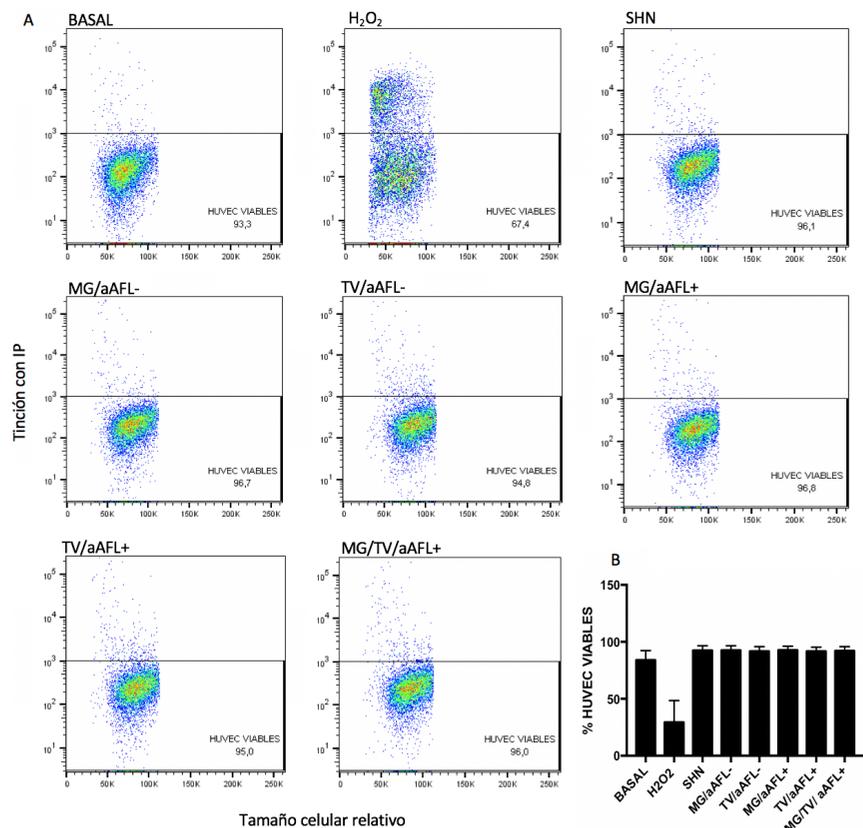
No se observó diferencia en la inducción de lipoperoxidación de las membranas de las células endoteliales, entre los diferentes grupos de estudio (figuras 5 A y B).

### Capacidad antioxidante en los sueros de los pacientes

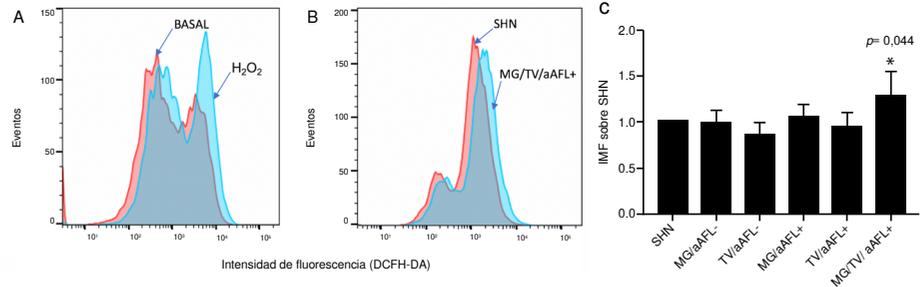
No se encontró diferencia en la actividad basal de la enzima PON-1 ni en el porcentaje de la capacidad antioxidante total de los sueros de los diferentes grupos de estudio, comparados con el grupo de control (figuras 6 y 7).

### Discusión

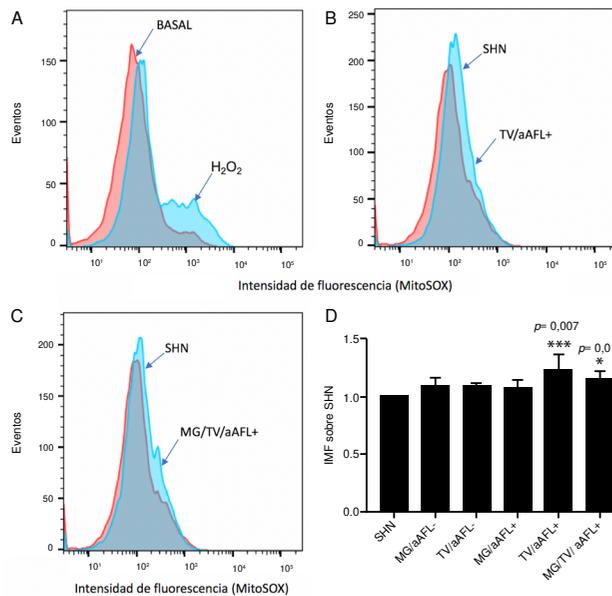
Se ha descrito que en la inmunopatogénesis del síndrome antifosfolípido obstétrico, el daño placentario puede producirse por la activación del sistema del complemento inducida por los anticuerpos antifosfolípidos en los neutrófilos, los cuales, en consecuencia, producen especies reactivas del oxígeno que actúan sobre las células endoteliales, causando daño y activación lo que favorece la pérdida fetal (29,30).



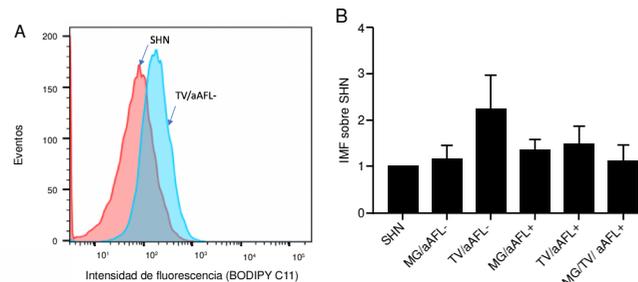
**Figura 2.** Viabilidad de las células endoteliales por citometría de flujo. El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) disminuye la viabilidad celular, sin embargo, la producción de ERO se evaluó únicamente en las células negativas para yoduro de propidio. (A) No se observó efecto del suero de los diferentes grupos de mujeres incluidas en el estudio sobre la viabilidad celular como se observa en las imágenes representativas. (B) Los resultados se obtuvieron de cinco experimentos independientes. Los datos se indican como la media  $\pm$  la desviación estándar.



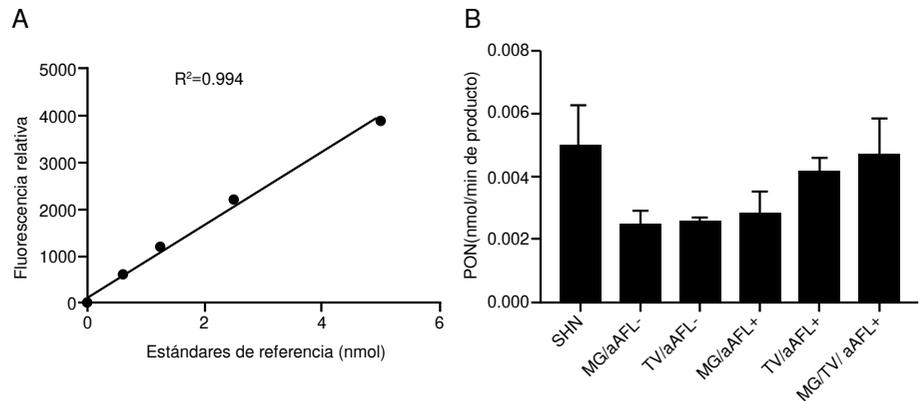
**Figura 3.** Producción de especies reactivas del oxígeno intracelulares por citometría de flujo. (A) Se observó un incremento de la intensidad mediana de fluorescencia del diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA) en las células tratadas con peróxido de hidrógeno. (B) Imagen representativa del efecto inducido por el suero del grupo de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos en el incremento de las especies reactivas del oxígeno intracelulares. (C) Comparación entre los grupos de estudio. Se utilizaron un ANOVA de una vía y un 'post-test' de Holm-Sidak ( $p < 0,05$ )\*. Los resultados se obtuvieron de cinco experimentos independientes. Los datos se indican como la media  $\pm$  la desviación estándar.



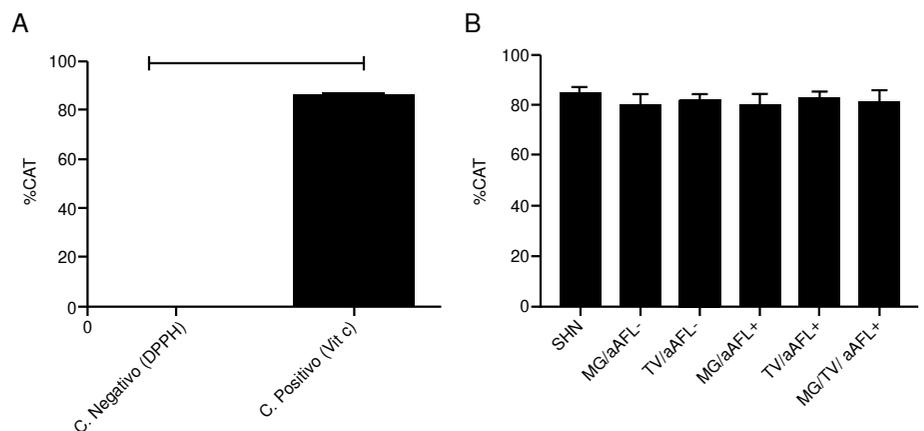
**Figura 4.** Producción de anión superóxido mitocondrial por citometría de flujo. (A) Se observó un incremento en la intensidad mediana de fluorescencia del MitoSOX en las células tratadas con peróxido de hidrógeno (B y C). Imágenes representativas del efecto de los sueros de los grupos de morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos y los de trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos en el incremento del anión superóxido. (D) Comparación entre los grupos de estudio. Se realizó un ANOVA de una vía y un 'post-test' de Holm-Sidak ( $p < 0,05$ )\* y ( $p < 0,001$ )\*\*\*. Los resultados se obtuvieron de cinco experimentos independientes. Los datos se indican como la media  $\pm$  la desviación estándar.



**Figura 5.** Lipoperoxidación endotelial por citometría de flujo. (A) Imágenes representativas del efecto de los diferentes sueros de las pacientes del estudio en la lipoperoxidación endotelial. (B) Comparación entre los grupos de estudio. Se hizo un análisis ANOVA de una vía y un 'post-test' de Holm-Sidak. Los resultados se obtuvieron de cuatro experimentos independientes. No se observaron diferencias en la lipoperoxidación de la membrana de las células endoteliales. Los datos se indican como la media  $\pm$  la desviación estándar.



**Figura 6.** Actividad basal de la enzima PON1 en los sueros de los grupos de estudio. (A) Curva estándar del ensayo. (B) Comparación de la actividad basal de la PON1 entre los diferentes grupos de estudio con relación al grupo de control. Se hizo un ensayo por duplicado. Se hicieron un análisis de Kruskal-Wallis y un 'post-test' de Dunns.



**Figura 7.** Porcentaje de capacidad antioxidante total (%CAT) de los sueros de los grupos de estudio. (A) Porcentaje de capacidad antioxidante total del control negativo con el reactivo DPPH y del control positivo con vitamina C. (B) Evaluación del porcentaje de capacidad antioxidante total de los diferentes grupos de estudio en comparación con el grupo de control. Se hicieron tres ensayos independientes. Para comparar los grupos de estudio, se realizaron un análisis de Kruskal-Wallis y un 'post-test' de Dunns; para los controles del ensayo, se utilizó la prueba t de Student ( $p < 0,001$ )\*\*\*.

En el síndrome antifosfolípido, la producción de especies reactivas del oxígeno también provoca disfunción endotelial que es determinante para desencadenar los eventos trombóticos al provocar un estado proadhesivo y activar las vías de señalización que involucran a la proteína cinasa activada por mitógenos (MAKP) p38 que, a su vez, controla la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1, lo cual favorece el estado inflamatorio por la adhesión de monocitos al endotelio (12).

En este trabajo se evaluó el efecto directo del suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido sobre las células endoteliales, lo cual contribuye al entendimiento del mecanismo patológico de los anticuerpos antifosfolípidos asociado a las características de las pacientes. Por el contrario, en trabajos previos de otros autores, se ha evidenciado un incremento de las especies reactivas del oxígeno inducida por los anticuerpos antifosfolípidos, pero no es clara su asociación con las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido (12).

En el presente trabajo, se encontró que el suero de ambos grupos de pacientes con trombosis, con morbilidad gestacional o sin ella (trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos y morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos), induce un incremento del anión superóxido mitocondrial. Sin embargo, el suero del grupo de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos también provoca la producción intracelular de especies reactivas del oxígeno.

En la gestación, se requiere la producción de especies reactivas del oxígeno para el desarrollo placentario, porque puede regular la activación de factores de transcripción involucrados en la proliferación, la invasión trofoblástica y la angiogénesis (31). Las especies reactivas del oxígeno también regulan la autofagia y la apoptosis, necesarias para la homeostasis placentaria (31). Sin embargo, en contextos patológicos, un desequilibrio en la producción de dichas especies puede ser la causa de una placentación defectuosa que genera morbilidad gestacional. En reportes recientes, se ha planteado que, en los diferentes grupos de pacientes con síndrome antifosfolípido y con anticuerpos antifosfolípidos positivos, se producen manifestaciones clínicas de trombosis, morbilidad gestacional o ambas, según la concentración de dichos anticuerpos (32).

En el presente trabajo, específicamente en el grupo de mujeres con morbilidad gestacional, trombosis venosa y anticuerpos antifosfolípidos, se presentaron mayores niveles de anti- $\beta_2$ GPI y de anticardiolipina (cuadro 1), y mayor inducción de estrés oxidativo, lo que indica que los altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos y la presencia de ambas manifestaciones clínicas desencadenan importantes efectos deletéreos sobre el endotelio.

Se ha demostrado que la generación del anión superóxido incrementa la activación de los receptores de tipo *toll* 7 y 8 (TLR-7 y 8) que, a su vez, aumentan la producción de citocinas inflamatorias (33). Además, en los monocitos deficientes de NADPH oxidasa 2, estos mismos autores evidenciaron una enzima que produce superóxido y que no se incrementaba la producción del factor tisular como reacción a los anticuerpos antifosfolípidos (33,34). La producción del factor tisular se incrementa en los pacientes con síndrome antifosfolípido en un estado de hipercoagulabilidad (35). Sin embargo, no es claro si estas vías intracelulares varían con las presentaciones clínicas del síndrome antifosfolípido que, como se observó en este trabajo, pueden provocar estrés oxidativo por diferentes mecanismos.

En los modelos en ratón, se encontró que la inyección de anticuerpos antifosfolípidos anti- $\beta_2$ GPI induce estrés oxidativo, el cual se detecta en el ventrículo izquierdo por disminución de la relación entre el glutatión reducido y el oxidado, asociada con el incremento de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM) y de la selectina E soluble (CD62E), y disminución de la relajación dependiente del endotelio y de la expresión de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) en las arterias mesentéricas (36).

Lo anterior sugiere que el incremento del estrés oxidativo inducido por los anticuerpos antifosfolípidos de los pacientes con síndrome antifosfolípido, altera la funcionalidad de la sintasa endotelial de óxido nítrico; sin embargo, no es claro si estos eventos se asocian con trombosis (36). No obstante, se sabe que, en el endotelio tratado con anticuerpos antifosfolípidos de pacientes con trombosis, se reduce la fosforilación de dicha sintasa endotelial, dependiendo del receptor 2 de la apolipoproteína E (37). En estudios posteriores, podría considerarse la evaluación de una posible

relación del estrés oxidativo y la disminución de la activación de la sintasa endotelial de óxido nítrico, ya que ambos eventos son inducidos por anticuerpos antifosfolípidos de pacientes con síndrome antifosfolípido que tienen trombosis, como se encontró en este trabajo y en otros reportes (37).

Por otra parte, no se evidenciaron diferencias en la actividad de la enzima PON1 en los sueros de los grupos de mujeres incluidas que, según otros reportes, se disminuye en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y en modelos en ratón inyectados con anticuerpos antifosfolípidos (38,39). Tampoco se observaron alteraciones en la capacidad antioxidante total, lo que indica que el estrés oxidativo endotelial en este síndrome no estaría asociado con un desequilibrio entre oxidantes y los mecanismos antioxidantes evaluados en este trabajo, como se ha planteado en otros contextos (40).

Los resultados encontrados permiten concluir que el estrés oxidativo mitocondrial en el endotelio se asocia con la presencia de trombosis; sin embargo, cuando esta se presenta con morbilidad gestacional, también se genera estrés oxidativo intracelular, lo que sugiere que, en las pacientes con síndrome antifosfolípido que presentan trombosis y morbilidad gestacional, los anticuerpos antifosfolípidos podrían tener efectos más nocivos.

Aún no se ha esclarecido el efecto que puedan tener las especies reactivas del oxígeno inducidas por los anticuerpos antifosfolípidos de los pacientes con síndrome antifosfolípido que presentan trombosis, en la activación de vías intracelulares en el endotelio.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Clínica Universitaria Bolivariana, al Hospital San Vicente de Paúl y a las mujeres que colaboraron en el estudio.

### Referencias

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
2. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev Clin Esp.* 2016;216:135-45. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.003>
3. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1011-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>
4. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:330-9. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.52>
5. Chighizola CB, Raschi E, Borghi MO, Meroni PL. Update on the pathogenesis and treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:476-82. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000200>
6. Ripoll VM, Pregnolato F, Mazza S, Bodio C, Grossi C, McDonnell T, *et al.* Gene expression profiling identifies distinct molecular signatures in thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2018;93:114-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.002>
7. Álvarez AM, Balcázar N, San Martín S, Markert UR, Cadavid AP. Modulation of antiphospholipid antibodies-induced trophoblast damage by different drugs used to prevent pregnancy morbidity associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77:77(4):e12634. <https://doi.org/10.1111/aji.12634>
8. Velásquez M, Álvarez AM, Cadavid AP. Cuantificación sistematizada de la remodelación vascular *in vitro* en la morbilidad gestacional asociada al síndrome antifosfolípido. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81:455-64 <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000600002>

9. Sacharidou A, Shaul PW, Mineo C. New insights in the pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:475-82. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597286>
10. López-Pedrerá C, Barbarroja N, Jiménez-Gómez Y, Collantes-Estévez E, Aguirre MA, Cuadrado MJ. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: New therapeutic approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2096-108. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew054>
11. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C719-41. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.C719>
12. Simoncini S, Sapet C, Camoin-Jau L, Bardin N, Harle JR, Sampol J, *et al*. Role of reactive oxygen species and p38 MAPK in the induction of the pro-adhesive endothelial state mediated by IgG from patients with anti-phospholipid syndrome. *Int Immunol*. 2005;17:489-500. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh229>
13. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res*. 2001;88:245-50
14. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: Pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;43:562-71.
15. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci*. 2008;13:5323-44.
16. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1112830>
17. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu DM, *et al*. Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2774-82. <https://doi.org/10.1002/art.30383>
18. Pérez-Sánchez C, Barbarroja N, Messineo S, Ruiz-Limón P, Rodríguez-Ariza A, Jiménez-Gómez Y, *et al*. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1441-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204600>
19. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Beer AE. Autoantibodies in women with primary recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *J Reprod Immunol*. 1992;22:15-31. [https://doi.org/10.1016/0165-0378\(92\)90003-M](https://doi.org/10.1016/0165-0378(92)90003-M)
20. Robinson KM, Janes MS, Beckman JS. The selective detection of mitochondrial superoxide by live cell imaging. *Nat Protoc*. 2008;3:941. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.56>
21. Drummen GP, Makkinje M, Verkleij AJ, den Kamp JAO, Post JA. Attenuation of lipid peroxidation by antioxidants in rat-1 fibroblasts: Comparison of the lipid peroxidation reporter molecules cis-parinaric acid and C11-BODIPY 581/591 in a biological setting. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1636:136-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2003.10.013>
22. Nicolescu AC, Li Q, Brown L, Thatcher GR. Nitroxidation, nitration, and oxidation of a BODIPY fluorophore by RNOS and ROS. *Nitric Oxide*. 2006;15:163-76. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.01.010>
23. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: Biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
24. Furlong CE, Richter RJ, Seidel SL, Costa LG, Motulsky AG. Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase. *Anal Biochem*. 1989;180:242-7. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(89\)90424-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90424-7)
25. MacDonald-Wicks LK, Wood LG, Garg ML. Methodology for the determination of biological antioxidant capacity *in vitro*: A review. *J Sci Food Agric*. 2006;86:2046-56. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2603>
26. Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Nutr*. 1998;128:1003-7. <https://doi.org/10.1093/jn/128.6.1003>

27. Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, Binder WL, de Laat B, Forastiero R, *et al.* 'Non-criteria' aPL tests: Report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus*. 2011;20:191-205. <https://doi.org/10.1177/0961203310397082>
28. Álvarez AM, Mulla MJ, Chamley LW, Cadavid AP, Abrahams VM. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:488-97. <https://doi.org/10.1002/art.38934>
29. Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118:3453-61. <https://doi.org/10.1172/JCI36089>
30. Weiler H. Tracing the molecular pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118:3276-8. <https://doi.org/10.1172/JCI37243>
31. Wu F, Tian FJ, Lin Y. Oxidative stress in placenta: Health and diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:293271. <https://doi.org/10.1155/2015/293271>
32. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:433-40. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0032-6>
33. Prinz N, Clemens N, Canisius A, Lackner KJ. Endosomal NADPH-oxidase is critical for induction of the tissue factor gene in monocytes and endothelial cells. Lessons from the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2013;109:525-31. <https://doi.org/10.1160/TH12-06-0421>
34. Dikalov SI, Nazarewicz RR, Bikineyeva A, Hilenski L, Lassegue B, Griending KK, *et al.* Nox2-induced production of mitochondrial superoxide in angiotensin II-mediated endothelial oxidative stress and hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:281-94. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4918>
35. Roubey RA. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15:217-20. <https://doi.org/10.1006/jaut.2000.0397>
36. Benhamou Y, Miranda S, Armengol G, Harouki N, Drouot L, Zahr N, *et al.* Infliximab improves endothelial dysfunction in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced oxidative stress. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:93-101. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.014>
37. Sacharidou A, Chambliss KL, Ulrich V, Salmon JE, Shen YM, Herz J, *et al.* Antiphospholipid antibodies induce thrombosis by PP2A activation via apoER2-Dab2-SHC1 complex formation in endothelium. *Blood*. 2018;131:2097-110. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814681>
38. Delgado-Alves J, Ames P, Donohue S, Stanyer L, Noorouz-Zadeh J, Ravirajan C, *et al.* Antibodies to high-density lipoprotein and  $\beta$ 2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2686-94. <https://doi.org/10.1002/art.10542>
39. Delgado-Alves J, Mason L, Ames P, Chen P, Rauch J, Levine J, *et al.* Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1238-44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh722>
40. Fenzl V, Flegar-Mestric Z, Perkov S, Andrisic L, Tatzber F, Zarkovic N, *et al.* Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:19-24. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2502-4>

Artículo original

## Prevalencia de colonización vaginorrectal por *Streptococcus agalactiae* y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel

César Hernán Campo<sup>1</sup>, María Fernanda Martínez<sup>2</sup>, Juan Carlos Otero<sup>3</sup>, Giovanna Rincón<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación de Inmunología y Epidemiología Molecular, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

**Introducción.** *Streptococcus agalactiae* es el principal agente etiológico causante de infección invasiva del recién nacido con cuadros clínicos que pueden cursar con septicemia, neumonía o meningitis con prevalencias hasta del 50 % a nivel mundial, donde se viene presentando un incremento en su resistencia antibiótica.

**Objetivo.** Estimar la prevalencia de colonización vaginorrectal por *S. agalactiae* y su perfil de sensibilidad, en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel.

**Materiales y métodos.** Se muestrearon 121 mujeres gestantes mediante hisopado vaginal y rectal. Los cultivos se desarrollaron siguiendo la metodología recomendada por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y se agregó el agar chromID Strepto B. Las colonias sugestivas se identificaron bioquímicamente y se determinaron los perfiles de sensibilidad según el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

**Resultados.** La prevalencia de colonización por *S. agalactiae* en las mujeres gestantes fue del 20,66 %. Se obtuvieron 40 aislamientos del total de muestras analizadas, de los cuales, el 12,5 % no presentó sensibilidad a la penicilina. La sensibilidad a la levofloxacina, la clindamicina y la eritromicina fue de 100 %, 92,5 % y 87,5 %, respectivamente; no se encontró sensibilidad a la tetraciclina. El fenotipo iMLS<sub>B</sub> se encontró en tres y, el M, en dos de los 40 aislamientos.

**Conclusiones.** La prevalencia de colonización vaginorrectal por *S. agalactiae* en la población de estudio, fue de 20,66 %. Se obtuvieron aislamientos no sensibles a la penicilina, y con resistencia a los macrólidos y las lincosamidas mediante el método de Kirby-Bauer. Por ello, es importante la búsqueda activa en las mujeres gestantes colonizadas por estreptococos del grupo B y la vigilancia epidemiológica constante para detectar cambios en los perfiles de sensibilidad de los aislamientos.

**Palabras clave:** *Streptococcus agalactiae*; mujeres embarazadas; sepsis neonatal; profilaxis antibiótica.

### Vagino-rectal colonization prevalence by *Streptococcus agalactiae* and its susceptibility profile in pregnant women attending a third-level hospital

**Introduction:** *Streptococcus agalactiae* is the main etiological agent causing invasive infection of the newborn with symptoms that may be associated with septicemia, pneumonia or meningitis and prevalences up to 50% worldwide where there is an increase in antibiotic resistance.

**Objective:** To estimate the prevalence of vagino-rectal colonization by *S. agalactiae* and its sensitivity profile in pregnant women attending a third-level hospital.

**Materials and methods:** One hundred and twenty one pregnant women were sampled by vaginal and rectal swabs. The cultures were carried out following the methodology recommended by the CDC, and chromID Strepto B agar was added. The suggestive colonies were identified biochemically and the sensitivity profiles according to CLSI were determined. As control, *S. pneumoniae* ATCC 49619 and *S. agalactiae* ATCC 12403 were used.

**Results:** Pregnant colonization prevalence by *S. agalactiae* was 20.66%, with a total of 40 isolates of which 12.5% were non-sensitivity to penicillin. Sensitivity to levofloxacin, clindamycin and erythromycin was 100%, 92.5% y 87.5%, respectively, with the phenotypes iMLSB (3/40) and M (2/40). No sensitivity to tetracycline was found.

**Conclusions:** The prevalence of vagino-rectal colonization by *S. agalactiae* in the study population was 20.66%, obtaining isolates not sensitive to penicillin and resistance to macrolides and lincosamidas by the Kirby-Bauer technique, so the importance of carrying out active active in pregnant women colonized by *Streptococcus agalactiae* and to perform constant epidemiological surveillance to detect changes in the sensitivity profiles of the isolates.

**Key words:** *Streptococcus agalactiae*; pregnant women; neonatal sepsis; prophylaxis antibiotic.

**Recibido:** 17/05/18  
**Aceptado:** 24/04/19  
**Publicado:** 30/04/19

#### Citación:

Campo CH, Martínez MF, Otero JC, Rincón G. Prevalencia de colonización vaginorrectal por *Streptococcus agalactiae* y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel. Biomédica. 2019;39:689-98. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4514>

#### Correspondencia:

Cesar Hernán Campo, Calle 14 N° 35-125, Edificio Quinta Alejandra, apartamento 302, Bucaramanga, Colombia  
Teléfono: (313) 315 1663  
[camposuarez@gmail.com](mailto:camposuarez@gmail.com)

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el desarrollo de los procesos del proyecto, el análisis de los resultados y la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

El trabajo no contó con recursos de financiación externa.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

*Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B coloniza habitualmente las vías genitourinarias y gastrointestinales del humano. Esta bacteria se considera de gran importancia por ser el principal agente etiológico de la infección invasiva del recién nacido (1-4), pues se adquiere en el momento del nacimiento a través del canal vaginal.

Generalmente, la colonización materna es asintomática y muestra prevalencias variables, entre el 5 y el 30 %, a nivel mundial (4,5). Las mujeres gestantes colonizadas pueden transmitir esta bacteria a sus hijos, lo cual favorece el desarrollo de infección neonatal temprana en 1 a 2 % de los neonatos (3-7).

En los Estados Unidos, se ha descrito que la infección por *S. agalactiae* es la principal causa de mortalidad y morbilidad neonatal. En la década de 1970, alcanzó una tasa de letalidad de 50 %, aproximadamente, la cual ha disminuido a partir del año 1990 hasta el 5 %, gracias a la implementación de las medidas de prevención por parte del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (4).

Estas medidas están basadas en la tamización mediante cultivos vaginorrectales en mujeres embarazadas con 35 a 37 semanas de gestación y en la profilaxis antibiótica intraparto (2,4,8). Los CDC sugieren el uso de medios de cultivo selectivos y específicos, para aumentar significativamente las tasas de detección de *S. agalactiae* (8); para la profilaxis, recomiendan administrar penicilina G y, en las mujeres gestantes alérgicas a los betalactámicos, se debe usar clindamicina como antibiótico de segunda línea (2).

En Colombia, son pocos los estudios de prevalencia de colonización por estreptococo del grupo B; se han encontrado tasas variables: de 5,7 %, 8,6 % y 17,6 % en Medellín (1,2,7), de 0,38 %, 16,4 % y 15,2 % en Bogotá (3,5,9), de 36,6 % en Cartagena (10), y de 3,9 % en Cali (11). En el departamento de Santander, no se encontraron reportes sobre la prevalencia de colonización y los perfiles de sensibilidad de este microorganismo en mujeres gestantes, y es importante la realización de estudios en la región, no obstante, en el futuro se espera tener tasas de prevalencia globales de colonización en Colombia, al encontrarse la tamización de búsqueda de *S. agalactiae*, dentro de los lineamientos de obligatorio cumplimiento de la ruta materno-perinatal y en la Ruta Integral de Atención en Salud (RIAS).

La tamización y la vigilancia de los perfiles de sensibilidad a los antibióticos son cruciales para una prevención adecuada en las mujeres con alto riesgo de anafilaxis y, especialmente, por el aumento de cepas no sensibles a la penicilina, la cual se usa empíricamente. La falta de atención médica y el uso abusivo de estos fármacos, han incrementado el número de aislamientos resistentes que reducen las alternativas de profilaxis (2).

Considerando lo anterior y teniendo en cuenta la falta de datos en Santander, el objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de colonización vaginorrectal de *S. agalactiae* y establecer su perfil de sensibilidad antimicrobiana en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel.

## **Materiales y métodos**

### ***Tipo de estudio***

El estudio es de tipo observacional, descriptivo y de corte transversal.

### **Población y muestra**

Se muestrearon 121 mujeres con 35 a 37 semanas de gestación, atendidas en los servicios de consulta externa o urgencias de un hospital de tercer nivel. El 68,5 % de las pacientes provenía de Bucaramanga y de otros municipios del área metropolitana, y la edad promedio era de 25,09 años, con una mediana de 23 años. Se incluyeron pacientes adultas y menores de edad que cumplían con los criterios de inclusión, previa firma del consentimiento informado.

Como criterio de exclusión, se tuvieron en cuenta: ruptura prematura de membranas; infección bacteriana vaginal o rectal; infección urinaria o bacteriuria asintomática diagnosticada en los ocho días anteriores a la toma de la muestra, administración de antibiótico en el mes previo a su valoración y tratamiento local tópico con óvulos o cremas vaginales al momento de tomar la muestra.

### **Aislamiento e identificación**

Se tomó un hisopado del introito vaginal y uno de la región anorrectal, los cuales fueron transportados en medio Amies Portagerm™ (bioMerieux, France). Las muestras se cultivaron directamente en caldo selectivo de Todd-Hewitt (bioMerieux, France), con suplemento de los antibióticos gentamicina (8 µg/ml) y ácido nalidíxico (15 µg/ml). Se incubaron durante 18 a 24 horas a 37±2 °C en condiciones de aerobiosis.

Posteriormente, se cultivaron en medio cromogénico ChromID Strepto B™ (bioMerieux, France) y en agar sangre de cordero al 5 % (Agar Columbia, bioMerieux, France). Las placas se incubaron de 18 a 24 horas, las de agar sangre, en atmósfera con 5 % de CO<sub>2</sub> y, aquellas con medio cromogénico ChromID Strepto B™ en atmósfera aerobia y protegidas de la luz.

Se consideraron colonias indicativas de *S. agalactiae* las de color rosa pálido o rojo en el medio cromogénico, colonias medianas o pequeñas β-hemolíticas en agar sangre o ambas. Se identificaron mediante tinción de Gram, prueba de catalasa, prueba de CAMP con *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, y mediante el panel de pruebas bioquímicas automatizadas BD Phoenix™ (Becton Dickinson, USA).

### **Cepas control**

Se utilizaron las cepas de *S. agalactiae* ATCC 12403 para el control de calidad del medio cromogénico y del agar sangre, y *S. pneumoniae* ATCC 49619, como control de los antibiogramas por el método de Kirby-Bauer.

### **Sensibilidad antimicrobiana**

El antibiograma se obtuvo mediante el método de difusión en disco en medio de Mueller-Hinton con 5 % de sangre, y se emplearon sensidiscos con 10 U de penicilina G, 15 µg de eritromicina, 2 µg de clindamicina, 30 µg de tetraciclina y 5 µg de levofloxacin (Oxoid, UK), siguiendo las normas establecidas por el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2016).

Se practicó el test D usando discos de 15 µg de eritromicina y 2 µg de clindamicina, a una distancia de 12 mm uno del otro, siguiendo la guía del CLSI para determinar los fenotipos de resistencia a los antibióticos MLS<sub>B</sub>.

### **Análisis estadístico**

La base de datos se generó en Microsoft Office Excel 2013 y se analizó en Stata 12.1™. Se hizo un análisis univariado para la descripción de las características sociodemográficas, los antecedentes ginecoobstétricos, la gestación actual y los resultados de laboratorio clínico, con intervalos de confianza del 95 %.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) y del Hospital Universitario de Santander. Esta investigación fue considerada de riesgo mínimo para las pacientes, según lo establecido en el artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

### **Resultados**

De las 121 mujeres muestreadas, en 25 mujeres gestantes se obtuvo, al menos, un cultivo positivo para *S. agalactiae*, lo que corresponde a una prevalencia global de 20,66 %. Del total de mujeres gestantes con cultivos positivos, 19 (15,7 %) eran portadoras de *S. agalactiae* en la vagina, 21 (17,36 %), en la zona anorrectal y, 15 (12,4%), tanto en la región anorrectal como la vaginal. Se obtuvieron 40 aislamientos de *S. agalactiae*, entre los cuales se encontró una cepa con fenotipo no hemolítico, la cual se detectó en el agar cromogénico y se identificó posteriormente como *S. agalactiae*.

El análisis de las variables sociodemográficas de las pacientes colonizadas por *S. agalactiae*, no mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con la población no colonizada. En este estudio, no se observó una relación significativa entre las pacientes con antecedentes ginecoobstétricos de riesgo de colonización y las pacientes colonizadas, lo cual concuerda con la guía de los CDC, donde refieren que la mayoría de las mujeres colonizadas no tienen factores de riesgo. Las características de las mujeres gestantes a quienes se les practicó el cultivo, se resumen en el cuadro 1.

Frente a los resultados obtenidos según el perfil de sensibilidad, se encontró que el 87,5 % fueron sensibles a la penicilina, mientras que el 12,5 % no lo fueron. La sensibilidad a la levofloxacina, la clindamicina y la eritromicina fue de 100 %, 92,5 % y 87,5 %, respectivamente (figura 1).

El fenotipo iMLS<sub>B</sub> se expresó en tres aislamientos y el M en dos (cuadro 2). No se encontró sensibilidad a la tetraciclina en las cepas estudiadas.

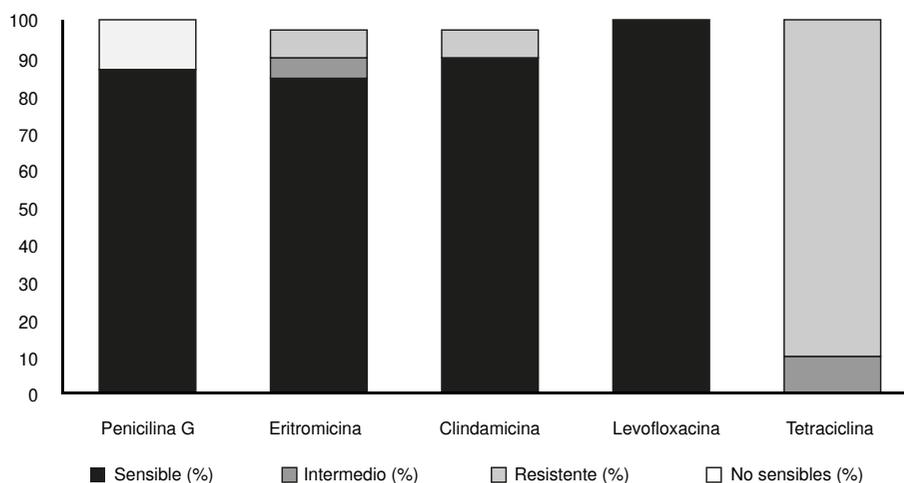
### **Discusión**

*Streptococcus agalactiae* puede producir infección intrauterina o infección neonatal de instalación temprana o tardía. La infección se adquiere de manera vertical por contacto del feto con secreciones vaginales en el momento del parto o por ascenso de la bacteria a través de las membranas ovulares rotas (4,12,13). Se hace importante detectar mujeres portadoras mediante el cultivo vaginorrectal entre las semanas 35 y 37 de gestación, ya que permite una aproximación más real al estado de colonización de la mujer en el momento del parto (4,5).

**Cuadro 1.** Características de las pacientes con muestras positivas o negativas para colonización por *Streptococcus agalactiae*

Característica	Positivas (n=25) n %	Negativas (n=96) n %	P
Edad (años)	Media: 25,1; IC95% (21,5-28,7)	Media: 25; IC95% (23,7-26,5).	0,9576
Procedencia			
Bucaramanga	9 (36)	41 (42,7)	
Floridablanca	4 (16)	10 (10,4)	
Girón	3 (12)	9 (9,4)	
Piedecuesta	2 (8)	5 (5,2)	
Otros	7 (28)	31 (31,3)	0,680
Estado civil			
Soltera	2 (8)	15 (15,6)	
Casada	3 (12)	15 (15,6)	
Unión libre	20 (80)	66 (68,8)	0,269
Paridad			
Primigestante	8 (32)	29 (30,2)	
Multigestante	17 (68)	67 (69,8)	0,863
Estrato bajo	20 (80,0)	89 (92,7)	0,058
Antecedente de RPM	0 (0)	25 (100,0)	0,164
Antecedente de parto prematuro	1 (4)	12 (12,5)	0,222
Antecedente de enfermedad de transmisión sexual	1 (4)	11 (11,5)	0,266
Antecedente de infección neonatal temprana	0 (0)	2 (2,1)	0,467
Edad gestacional			
Semana 35-35 6/7	7 (28)	37 (38,5)	
Semana 36-36 6/7	5 (20)	17 (17,7)	
Semana 37-37 6/7	13 (52)	42 (43,8)	0,461
Buen control prenatal	3 (12)	24 (25,5)	0,151

RPM; ruptura prematura de membranas



**Figura 1.** Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Streptococcus agalactiae*

**Cuadro 2.** Fenotipos de *Streptococcus agalactiae* con resistencia a los antibióticos de tipo macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B

Fenotipo	Interpretación		n (%)	Mecanismo de resistencia
	ERI	CLI		
cMLS <sub>B</sub>	R	R	0	Metilasas por ARN ribosómico
iMLS <sub>B</sub>	R	S*	3 (7,5)	Metilasa inducibles por ARN ribosómico
M	R	S	2 (5)	Bombas de expulsión
L	S	R	0	Inactivación del antibiótico

cMLS<sub>B</sub>: fenotipo constitutivo; iMLS<sub>B</sub>: fenotipo inducible; ERI: eritromicina; CLI: clindamicina; R: resistente; S: sensible; \*: sensible con achatamiento del halo

Se reporta que el cultivo sistemático de tamización ofrece mayor efectividad en la prevención de la transmisión vertical, en comparación con la prevención basada solo en factores de riesgo, como el embarazo de menos de 37 semanas, la ruptura prematura de membranas de más de 18 horas y la fiebre por encima de los 38 °C (1,4). En el estudio de Scharg, *et al.* (2002), se encontró que hasta el 18 % de las mujeres gestantes portadoras no presentaban factores de riesgo. Por esta razón, esta metodología permitiría la identificación precoz en estas pacientes (14).

Para la tamización, los CDC recomiendan el cultivo en caldo de Todd-Hewitt con suplemento de antibióticos, y sugiere el uso de medios cromogénicos para aumentar la detección de portadoras de *S. agalactiae* (4).

Siguiendo esta metodología, se estimó una prevalencia de colonización del 20,66 % en este estudio, similar a la encontrada en varios países de Europa y en los Estados Unidos (15-18). En países como Argentina, Perú, Uruguay, Venezuela, Brasil, México y Chile, se han reportado prevalencias que oscilan entre 1,4 % y 62,7 % (19-29).

La mayor prevalencia hallada en este trabajo, en comparación con otros reportes del país (1-3,5,7,9-11), puede explicarse por el sitio de toma de la muestra (rectal, vaginal o ambas), la población estudiada y el uso de medios de cultivos específicos, ya que se ha reportado que un escaso porcentaje de *S. agalactiae* (menor del 2 %) no produce beta-hemólisis (30). Además, al usar solo medios convencionales, se pasarían por alto estos aislamientos que pueden ser de difícil identificación, como se confirmó en este estudio al encontrar *S. agalactiae* de un fenotipo no hemolítico y que solo pudo ser detectado con el medio cromogénico.

Asimismo, el cultivo fue positivo para *S. agalactiae* en la muestra anorrectal del 17,36 % de las mujeres gestantes y, a su vez, en 71 % de ellas, el cultivo de la muestra vaginal fue positivo; por lo tanto, se hace importante hacer cultivos de ambos sitios para disminuir el riesgo de transmisión con una profilaxis oportuna (9).

En el presente estudio, no se hizo seguimiento a los recién nacidos de madres colonizadas, para determinar el grado de transmisión y colonización neonatal.

Del total de mujeres gestantes con el antecedente de parto prematuro, solamente en una (4 %) el cultivo fue positivo para *S. agalactiae* (cuadro 1).

Se ha reportado que entre el 40 y el 70 % de las mujeres gestantes colonizadas por *S. agalactiae* transmiten el microorganismo a sus hijos durante el parto y que 1 a 2 % de los recién nacidos colonizados desarrollan la infección neonatal (4,6,7). Es así que los CDC recomiendan que toda mujer con el antecedente de un hijo con diagnóstico de enfermedad invasiva por *S. agalactiae*, reciba profilaxis (4).

La profilaxis intraparto se ha convertido en una estrategia eficaz que ha logrado disminuir la infección neonatal temprana por *S. agalactiae*. Cabe destacar que el 12,5 % las cepas encontradas no fueron sensibles a la penicilina (figura 1); debe tenerse en cuenta que los estreptococos siempre se han considerado sensibles a los antibióticos betalactámicos (31) y que, hasta el momento, no se han establecido criterios de resistencia de este microorganismo contra estos fármacos por parte del CLSI.

La presencia de aislamientos fenotípicamente no sensibles a la penicilina, crea la necesidad de llevar a cabo estudios de vigilancia epidemiológica, de caracterizar los cinco aislamientos encontrados en este trabajo, determinar el serogrupo y la concentración inhibitoria mínima (CIM) a la penicilina, y practicar las pruebas moleculares para dilucidar la razón del perfil encontrado.

Se ha informado *S. agalactiae* con tolerancia o sensibilidad disminuida a la penicilina desde 1994 (32). En un estudio en Japón, se identificaron cepas de aislamientos clínicos de *S. agalactiae* con una CIM por encima de los criterios establecidos por el CLSI ( $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ ) (33), lo cual demostró que la reducción de la sensibilidad se debía a la sustitución de aminoácidos en la proteína fijadora de penicilina, PBP2X (33); y, en otro estudio más reciente en el noroeste de Etiopía, se encontró una sensibilidad de 89,6 % a este antimicrobiano (34). Sin embargo, aún predominan las cepas sensibles y, por ello, no se hace necesario verificar de forma rutinaria la sensibilidad a este antibiótico.

Por otra parte, se han reportado algunas mujeres gestantes que pueden presentar procesos alérgicos a la penicilina, por lo cual se recomienda la clindamicina como tratamiento hasta finalizar el parto (4). Entre los aislamientos analizados en este estudio, 3 (7,5 %) cepas presentaron sensibilidad *in vitro* a la clindamicina y fueron positivas con el test D, por lo cual se reportaron como resistentes y su fenotipo fue iMLS<sub>B</sub>.

La capacidad de estas cepas para adquirir este tipo de resistencia radica en la presencia de metilasas, enzimas que están codificadas por los genes *erm* (*Erythromycin Ribosome Methylase*), cuya producción se ve favorecida por inductores fuertes, como la eritromicina, o por inductores débiles, como la clindamicina (35,36).

Teniendo en cuenta que la clindamicina se considera un inductor débil a largo plazo, se hace muy importante detectar este mecanismo de resistencia en estos aislamientos, antes de administrarla, pues podría tener como consecuencia la falla terapéutica (37).

En este trabajo se encontró una prevalencia de colonización vaginorrectal por *S. agalactiae* del 20,66 %, lo cual evidencia la importancia de su búsqueda activa en mujeres embarazadas para establecer la profilaxis durante la gestación. Asimismo, se resalta la importancia de la utilización de medios cromogénicos, ya que permite detectar cepas *S. agalactiae* con fenotipo no hemolítico.

Las cepas aisladas presentaron fenotipo con sensibilidad a la penicilina y resistencia a los macrólidos y lincosamidas. Esto demuestra la necesidad de la vigilancia epidemiológica, pues estos antibióticos se emplean como tratamiento en la profilaxis intraparto y, a su vez, la necesidad de caracterizar las cepas aisladas en este estudio.

## Agradecimientos

Al hospital de tercer nivel, al Departamento de Ginecoobstetricia de la Escuela de Medicina y al personal técnico del laboratorio, por su incondicional apoyo, y a la Escuela de Microbiología de la Universidad Industrial de Santander, por el préstamo de sus instalaciones para desarrollar el proyecto.

## Referencias

1. Ceballos C, Loaiza N, Romero J, Ospina M, Vásquez EM. Caracterización de las gestantes tamizadas para *Streptococcus agalactiae* y su relación con sepsis neonatal temprana, en la Clínica del Prado de Medellín (Colombia), año 2010. *Infectio*. 2014;18:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2013.12.002>
2. Duque CM, Gómez B, Uribe OI, Gutiérrez M, Ruiz E, Leudo GA, *et al*. Comparación de métodos para la recuperación y determinación de la prevalencia de *Streptococcus agalactiae* en mujeres gestantes de Medellín. *Infectio*. 2010;14:105-11. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70098-9](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70098-9)
3. García DA, Mojica ME, Méndez IA, Pachón DP, Prieto AC, Santamaría EV, *et al*. Prevalencia del *Streptococcus agalactiae* en maternas usuarias del Hospital Militar Central, Bogotá (Colombia) año 2010. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2011;62:302-7. <https://doi.org/10.18597/issn.0034-7434>
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1-32.
5. Restrepo N, Alarcón C, Reveiz L, Morales O, Martínez O, Isaza M, *et al*. Prevalencia de la colonización vaginal y rectovaginal por estreptococo del grupo B en gestantes usuarias de la Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia. *Revista Médica Sanitas*. 2009;12:8-15.
6. Alós JI, Domingo A, Arribas L, Cabero L, Cueto M, López J, *et al*. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/ SEMFYC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:159-72. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.013>
7. Restrepo A, Serna L, Vanegas C, Sarria C, Durango H, Zapata C, *et al*. Prevalencia de *Streptococcus agalactiae* en gestantes con factores de riesgo y sus recién nacidos. *Hospital Universitario San Vicente de Paúl*. 2002. *Infectio*. 2003;7:147-52.
8. Valdés E, Pastene C, Morales A, Gutiérrez B, Canales A, Martínez P, *et al*. Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) durante el embarazo pesquisado en medio de cultivo selectivo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004;69:132-5. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262004000200008>
9. Rojas JL, Pérez MP, Otálora EP. Prevalencia del *Streptococcus B* en el tracto genital inferior en embarazadas entre 35 y 37 semanas. *Hospital San José. Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2010;19:141-6.
10. Amaya JP, Bello AM, Mendivil C, Correa O, Reyes N. Prevalencia de colonización vaginal y rectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes con trabajo de parto pretérmino en clínica maternidad Rafael calvo entre agosto 2011 y enero 2012. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2013;4:20-30.
11. Crespo MP, Henao EA, Espitia LM, Herrera MH. Colonización por *Streptococcus agalactiae* en mujeres gestantes de los centros de atención de la ESE Norte en Cali. *Ciencia y Salud*. 2012;1:23-31.
12. Beitune P, Duarte G, Leite CM. Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: Maternal and perinatal prognosis. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:276-82. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000400002>
13. Winn H. Group B Streptococcus infection in pregnancy. *Clin Perinatol*. 2007;34:387-92. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2007.03.012>
14. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, *et al*. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002;347:233-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020205>
15. Müller-Vranjes A, Puntarić D, Curzik D, Sijanović S, Topolovec Z, Kasac Z, *et al*. Prevalence and significance of vaginal group B streptococcus colonization in pregnant women from Osijek, Croatia. *Coll Antropol*. 2011;35:21-6.

16. Busetti M, D'Agaro P, Campello C. Group B streptococcus prevalence in pregnant women from North-Eastern Italy: Advantages of a screening strategy based on direct plating plus broth enrichment. *J Clin Pathol*. 2007;60:1140-3. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.043489>
17. Joachim A, Matee MI, Massawe FA, Lyamuya EF. Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: Prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*. 2009;9:437. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-437>
18. Rausch A, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek D. Group B *Streptococcus* colonization in pregnancy: Prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis. *J Perinat Med*. 2009;37:124-9. <https://doi.org/10.1515/JPM.2009.020>
19. Nomura ML, Passini R, Moraes U, Calil R. Group B streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31:397-403. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000800005>
20. Reyna J, Ortiz FJ, Arredondo JL, Beltrán M. Asociación entre la colonización materna de *Streptococcus* del grupo B serotipo III y la rotura prematura de membranas. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2006;33:140-5.
21. Abarzúa F, Argomedo C, Meissner A, Díaz T, Garrido P, Fariña S, *et al*. Prevalencia de portación vaginal-anal de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre de gestación y susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas, en mujeres embarazadas de Clínica Alemana Temuco, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:305-8. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000300009>
22. Laufer J, Scasso S, Sosa C, Rodriguez-Cuns G, Justo A, Pons J. Group B streptococcus colonization among pregnant women in Uruguay. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:242-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.10.020>
23. Larcher JS, Capellino F, Giusto R, Travella C, Gómez F, Kreiker G, *et al*. Colonización por estreptococo beta hemolítico del grupo B durante el embarazo y prevención de enfermedad neonatal. *Medicina (Buenos Aires)*. 2005;65:201-6.
24. Marconi C, Rocchetti TT, Rall VL, Carvalho LR, Borges VT, Silva MG. Detection of *Streptococcus agalactiae* colonization in pregnant women by using combined swab cultures: Cross-sectional prevalence study. *Sao Paulo Med J*. 2010;128:60-2. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802010000200003>
25. Costa A, Lamy F, Da Costa MB, Oliveira LM, Carvalho Z, Lima K. Prevalence of colonization by group B Streptococcus in pregnant women from a public maternity of Northwest region of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:274-80. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000600002>
26. Zusman A, Baltimore R, Fonseca S. Prevalence of maternal group B Streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:242-6. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702006000400005>
27. Tamariz JH, Obregón M, Jara JC, Díaz J, Cortez J, Guerra H. Vaginal and anorectal colonization by *Streptococcus agalactiae* among pregnant patients from Cayetano Heredia and Arzobispo Loayza Hospitals. *Rev Medica Hered*. 2004;15:144-50.
28. Díaz de R, Nieves B, Vegas L. Rectovaginal colonization by group B streptococcus in pregnant women with gynecobstetrics complications. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2002;22:12-17.
29. Amesty JG, Lares A, Sandra L, Piña-Reyes E, Rojas P, Salas A, *et al*. Colonización de *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en gestantes en trabajo de parto y sus neonatos. *Acta Cient Soc Venez Bioanalistas Esp*. 2007;10:27-32.
30. Bosch-Mestres J, Martín-Fernández RM, Jiménez MT. Estudio comparativo de tres medios de cultivo para detectar la colonización por estreptococo del grupo B en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:346-9. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72961-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72961-9)
31. Kimura K. Series of studies concerning group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS). *Nihon Saikingaku Zasshi*. 2014;69:547-55. <https://doi.org/10.3412/jsb.69.547>
32. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, *et al*. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2890-7. <https://doi.org/10.1128/aac.00185-08>

33. Betriu C, Gómez M, Sánchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazo JJ. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:2183-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.9.2183>
34. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Adefris M, Tigabu Z, Tessema B. Newborn colonization and antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus agalactiae* at the University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2018;18:378. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1350-1>
35. Tamariz JH, Cruz J, Atencia AI, Figueroa J, Horna G, Guerra H. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. *Acta Médica Peruana.* 2009;26:12-6.
36. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis.* 2002;34:482-92. <https://doi.org/10.1086/324626>
37. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:325-32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>

Artículo original

## Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda mediante botellas de hemocultivo

Adriana Jiménez<sup>1,2</sup>, Andrés Sánchez<sup>2,3</sup>, Andrés Rey<sup>2,3</sup>, Claudia Fajardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Prevención y Control de Infecciones, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Cirugía, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La apendicitis aguda es la primera causa de abdomen agudo; sin embargo, poco se conoce sobre las bacterias asociadas y su perfil de sensibilidad.

**Objetivo.** Identificar y determinar el patrón de resistencia de las bacterias aerobias y anaerobias aisladas en cultivo de líquido periapendicular tomado de los pacientes con apendicitis aguda, y establecer la proporción de bacterias según la fase clínica.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio descriptivo y prospectivo en el Hospital Universitario de San José de Bogotá (Colombia), en pacientes mayores de 16 años sometidos a apendicectomía abierta. Se tomaron muestras de líquido periapendicular, las cuales se sembraron directamente en botellas de hemocultivos para aerobios y anaerobios.

**Resultados.** Se incluyeron 154 pacientes. Del total de cultivos, el 87 % (n=134) fueron positivos: 77 % (n=118) para aerobios y 51 % (n=79) para anaerobios. La proporción de cultivos positivos fue inferior en los casos de apendicitis no complicada, en comparación con aquellos de apendicitis complicada (80 % (66/83) Vs. 95 % (67/71); p=0,003). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: *Escherichia coli* (53 %) (n=84), *Bacteroides* sp. (25 %) (n=25), *Propionibacterium acnes* (21 %) (n=21), *Staphylococci* coagulasa negativo (17 %) (n=27), *Enterococcus* sp. (10 %) (n=15) y *Fusobacterium* sp. (11 %) (n=11). La sensibilidad de *E. coli* a la ampicilina sulbactam fue de 30 %. La sensibilidad de *Bacteroides* spp. a la clindamicina y la ampicilina sulbactam fue de 91 %. El 100 % de los anaerobios fueron sensibles a piperacilina tazobactam, ertapenem, meropenem y metronidazol.

**Conclusiones.** Los cultivos intraoperatorios son pertinentes en la apendicitis para determinar el patrón epidemiológico local, y establecer los antibióticos profilácticos y terapéuticos para esta enfermedad. Su siembra directa en botellas de hemocultivo permite una gran recuperación de microorganismos.

**Palabras clave:** bacterias anaerobias; bacterias aerobias; apendicitis; apendicectomía; líquido ascítico; pruebas de sensibilidad microbiana; *Bacteroides fragilis*.

### Recovery of aerobic and anaerobic bacteria from patients with acute appendicitis using blood culture bottles

**Introduction:** Acute appendicitis is the first cause of acute abdomen, however, there is a little information about the associated bacteria and its sensibility profile.

**Objective:** To identify and to determine the resistance pattern of aerobic and anaerobic bacteria isolated in periapendicular fluid cultures taken in patients with acute appendicitis and to establish the proportions of isolates according to the clinical phase.

**Materials and methods:** A descriptive and prospective study was undertaken at the *Hospital Universitario de San José* (Bogotá, Colombia) of patients older than sixteen years of age, undergoing an open appendectomy. A sample of periappendiceal fluid was taken, which was deposited directly into aerobic and anaerobic blood culture bottles.

**Results:** One hundred and fifty-four patients were included. The overall positivity of cultures was 87% (n=134); 77% (n=118) for aerobes and 51% (n=79) for anaerobes. The proportion of positive cultures was lower in the uncomplicated appendicitis cases as compared to the complicated ones (80% (66/83) vs. 95%(67/71), p = 0.003). The microorganisms isolated most frequently were: *Escherichia coli* (53%) (n=84); *Bacteroides* spp. (25%) (n=25); *Propionibacterium acnes* (21%) (n=21); coagulase negative *Staphylococci* (17%) (n=27); *Enterococcus* spp. (11%) (n=15), and *Fusobacterium* spp. (11%) (n=11). The sensitivity of *E.coli* to ampicillin/sulbactam was 30%. The sensitivity of *Bacteroides* spp. to clindamycin and ampicillin/sulbactam was 91%. All anaerobe isolates were sensitive to piperacillin/tazobactam, ertapenem, meropenem and metronidazole.

**Conclusions:** Intraoperative cultures in acute appendicitis are relevant in order to determine the local epidemiological pattern and to establish prophylactic and therapeutic antibiotics for this pathology; direct inoculation in blood culture bottles allows a high recovery of microorganisms.

**Key words:** Bacterias, anaerobic; bacteria, aerobic; appendicitis; appendectomy; ascitic fluid; microbial sensitivity tests; *Bacteroides fragilis*

**Recibido:** 18/11/18

**Aceptado:** 06/05/19

**Publicado:** 07/05/19

#### Citación:

Jiménez A, Sánchez A, Rey A, Fajardo C. Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda mediante botellas de hemocultivo. *Biomédica*. 2019;39:699-706. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4774>

#### Correspondencia:

Adriana Jiménez, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Carrera 19 N°. 8A-32, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (571) 353 8000, extensión 424  
[amjimenez@fucsalud.edu.co](mailto:amjimenez@fucsalud.edu.co)

#### Contribución de los autores:

Adriana Jiménez: diseño del estudio y análisis estadístico  
Andrés Sánchez, Andrés Rey y Claudia Fajardo: recolección de datos  
Todos los autores participaron en el análisis de los datos y en la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

Este estudio fue financiado por la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este estudio.

La apendicitis aguda es la primera causa de abdomen agudo en nuestro país y en el mundo, con una incidencia estimada de 7 a 14 % a lo largo de la vida (1).

El manejo integral de los pacientes con apendicitis aguda requiere del conocimiento de las variables clínicas, de la técnica quirúrgica y de los agentes patógenos asociados con sus correspondientes perfiles de sensibilidad antibiótica, para optimizar el manejo antibiótico profiláctico y terapéutico, e incluso, para considerar la opción no quirúrgica.

La efectividad de la profilaxis antibiótica fue demostrada por un estudio danés de los 80, en el cual se estableció la incidencia de infección del sitio operatorio en la apendicitis aguda en fase inflamatoria, con profilaxis y sin ella en 1,9 y 7 %, y en apendicitis gangrenosa en 8,3 y 30,6 %, respectivamente (2). Para la elección apropiada del antibiótico profiláctico y el terapéutico, se deben conocer los microorganismos implicados y su patrón de sensibilidad; sin embargo, en las últimas décadas, decayó la toma rutinaria de cultivos en los casos de apendicitis debido a la presunción de que se aislarían los microorganismos usuales. Actualmente, debido al aumento de la resistencia a los antibióticos, en particular, al aumento de la resistencia a la ampicilina sulbactam en las enterobacterias (3) y a la clindamicina (4) en *Bacteroides* spp., esta práctica ha recobrado su pertinencia.

En Latinoamérica, Colombia incluida, se han llevado a cabo algunos estudios sobre los agentes etiológicos asociados a las infecciones intrabdominales, pero no específicamente en los casos de apendicitis, ni se han establecido los agentes patógenos anaerobios implicados y su sensibilidad (5,6).

El cultivo de las bacterias anaerobias constituye un reto microbiológico pues estas pierden rápidamente su viabilidad por errores en la fase preanalítica y, si bien los equipos automatizados pueden identificarlas, no pueden ejecutar las pruebas de sensibilidad, las cuales deben hacerse necesariamente con un método manual.

Debido a dicho vacío del conocimiento, se diseñó este estudio con el propósito de identificar y determinar el patrón de resistencia de las bacterias aerobias y anaerobias aisladas en los cultivos de líquido periapendicular de aquellos pacientes con apendicitis aguda y, además, establecer la relación con la fase clínica, con el fin de brindar el sustento teórico para la creación de protocolos regionales de uso de antibióticos en la infección intraabdominal.

### **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, llevado a cabo entre junio de 2014 y enero de 2015 en el Hospital de San José (Bogotá, Colombia), una institución universitaria de atención privada con 300 camas y, aproximadamente, 15.000 egresos al año.

Se incluyeron los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de apendicitis y que fueron sometidos a apendicectomía abierta. Se extrajeron las variables demográficas y clínicas de la historia clínica (fase clínica de la apendicitis de acuerdo con los hallazgos macroscópicos en el periodo intraoperatorio, el tipo y la duración del tratamiento antibiótico, las complicaciones posoperatorias a los 30 días y la clasificación definitiva de la apendicitis según el diagnóstico histopatológico).

### **Métodos de microbiología**

De cada paciente se obtuvo una muestra de 10 ml de líquido periapendicular según las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America* (7). Inmediatamente y en las salas de cirugía, la muestra se sembró en botellas de hemocultivos para aerobios y anaerobios, las cuales se procesaron en un equipo automatizado BacT/ALERT 3D™ (bioMérieux).

Los cultivos positivos se recuperaron en agar sangre, MacConkey o agar *Brucella* con 5 % de sangre de cordero, enriquecido con hemina y vitamina K<sub>1</sub> para anaerobios.

La identificación de los microorganismos aislados, aerobios y anaerobios, se realizó con el equipo MicroScan™ (Beckman Coulter). Las pruebas de sensibilidad para aerobios se ejecutaron con el mismo equipo automatizado y, para anaerobios, se empleó la prueba de la tira de gradiente exponencial (Etest™, bioMérieux, Marcy, l'Etoile, France) en agar *Brucella* con suplemento, depositado en jarras de anaerobiosis con generador de GasPack EZ Pouch™ (Becton Dickinson).

Los antibióticos analizados para los anaerobios fueron ampicilina-sulbactam (AS), metronidazol (MZ), clindamicina (CLI), piperacilina-tazobactam (TZP), ertapenem (ETP) y meropenem (MEM). Se emplearon los puntos de corte estipulados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (8) y se emplearon las cepas de *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 y *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 2974, como control de calidad.

### **Análisis estadístico**

Se empleó el programa estadístico Statsdirect™, versión 3.1, para estimar el tamaño de la muestra; se tuvieron en cuenta una positividad esperada de 48 % de los cultivos (9), una desviación del 7 % y un intervalo de confianza del 95 %.

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas, por medio de medias y desviaciones estándar; para comparar las proporciones, se usó la prueba de ji al cuadrado.

### **Consideraciones éticas**

Esta investigación se clasificó como sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación con Seres Humanos de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

### **Resultados**

Se analizaron 154 pacientes, 83 (54 %) hombres y 71 (46 %) mujeres. La media de la edad fue de 29,3 años (desviación estándar, DE= 13,0), con un rango entre 16 y 84 años.

La distribución según la fase de la apendicitis fue: edematosa, 24 % (n=37); fibrinopurulenta, 30 % (n=46) (consideradas como no complicadas); gangrenosa, 22 %, (n=34) y perforada, 24 % (n=37) (consideradas como complicadas).

Se obtuvieron cultivos positivos para aerobios, anaerobios o ambos en el 87 % (n=134) de los pacientes y, aerobios y anaerobios simultáneamente, en

el 41 % (n=63); el 77 % (n=118) de los cultivos fueron positivos para aerobios y, el 51 % (n=79), para anaerobios. En la mayoría (81 %) (n=109) de los cultivos positivos, se aislaron dos o más bacterias.

Las cepas de bacterias aerobias y anaerobias identificadas según la fase clínica de la apendicitis, se presentan en los cuadros 1 y 2. La proporción de cultivos positivos fue inferior en la apendicitis no complicada, en comparación con la complicada (80 % (66/83) Vs. 95 % (67/71); p=0,003). Las bacterias aerobias y anaerobias aisladas con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* (50 %) (n=79) y *Bacteroides* spp. (25 %) (n=25). La especie de *Bacteroides* más identificada fue *B. thetaiotaomicron*. De los cultivos aerobios, la proporción de aquellos con bacterias Gram negativas fue superior a la de aquellos con Gram positivas (60 % (n=94) Vs. 40 % (n=63); p=0,0002). Los microorganismos aerobios *Staphylococci* coagulasa negativa fueron los segundos en frecuencia y se aislaron en mayor proporción en los casos de apendicitis no complicada que en los de apendicitis complicada (24 % (n=20) Vs. 9,8 % (n=7); p=0,02). En la mitad de los cultivos en que se aisló una bacteria coagulasa negativa, se identificó un segundo microorganismo. En todos los aislamientos con *Enterococcus faecalis*, se aisló un segundo microorganismo y, en el 88 % de ellos, se trataba de *E. coli*.

En los estudios de histopatología, se diagnosticaron siete casos de apendicitis grave, en seis de los cuales se identificó *E. coli*; ninguno de estos casos se asoció con bacterias coagulasa negativas.

Todas (n=79) las cepas de *E. coli* aisladas fueron sensibles a carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, ceftriaxone, cefepime y amikacina; el 94 % (n=74), a gentamicina, el 90 % (n=71), a ciprofloxacina, y el 30% (n=24), a ampicilina sulbactam. El 6 % (n=5) de las cepas de *E. coli* encontradas eran productoras  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

El 50 % (n=4) de las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a la meticilina con 75% de sensibilidad a la clindamicina y el 75 % fueron sensibles a la clindamicina .

**Cuadro 1.** Distribución de aislamientos de aerobios según la fase clínica de la apendicitis

	Edematosa	Fibrino- purulenta	Gangrenosa	Perforada	Total	
	n	n	n	n	n	%
<i>Escherichia coli</i>	11	19	18	31	79	50
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	9	11	4	3	27	17
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2	2	4	8	5
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	1	0	6	1	8	5
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	1	0	5	6	4
<i>Streptococcus</i> Grupo <i>Viridans</i>	2	1	1	1	5	3
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0	1	2	5	3
<i>Escherichia coli</i> (BLEE)	1	2	0	2	5	3
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	0	0	1	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	1	2	1
<i>Vibrio</i> sp.	0	2	0	0	2	1
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	0	1	0	0	1	1
<i>Aeromonas hydrophyla</i>	0	1	0	0	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	1	1	1
<i>Enterobacter intermedius</i>	0	1	0	0	1	1
<i>Enterococcus avium</i>	1	0	0	0	1	1
<i>Enterococcus raffinossus</i>	0	0	0	1	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	0	0	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	0	0	1	1
Total	28	43	33	53	157	100

**Cuadro 2.** Distribución de aislamientos de anaerobios según la fase clínica de la apendicitis

	Edematosa	Fibrino-purulenta	Gangrenosa	Perforada	Total	
	n	n	n	n	n	%
<i>Bacteroides</i> spp.	0	8	3	14	25	25
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	7	8	2	21	21
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	4	1	5	11	11
<i>Clostridium</i> spp.	3	2	1	3	9	9
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	5	0	1	7	7
<i>Eubacterium</i> sp.	0	2	2	2	6	6
<i>Parabacteroides distasonis</i>		2	1	4	7	7
<i>Lactobacillus</i> sp.	2	0	1	2	5	5
<i>Bifidobacterium dentium</i>	1	0	1	1	3	3
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	1	2	3	3
<i>Porphyromona asaccharolytica</i>	0	0	0	3	3	3
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	0	0	0	1	1
<i>Veillonella parvula</i>	0	0	0	1	1	1
Total	13	30	19	40	102	100

En todos los cultivos de anaerobios, la proporción de sensibilidad se distribuyó así: a meropenem, 100 % (n=97); a metronidazol, 10 % (n=10); a ertapenem, 96 % (n=93); a piperacilina-tazobactam, 99 % (n=96); a ampicilina-sulbactam, 93 % (n=90), y a clindamicina, 90 % (n=87). Se detectó resistencia al ertapenem en cepas pertenecientes al género *Fusobacterium*.

Todas las especies (n=33) (100 %) de *Bacteroides* spp. fueron sensibles a metronidazol, piperacilina-tazobactam, ertapenem y meropenem, y el 91% (n=30), a clindamicina y ampicilina-sulbactam.

En total, se presentaron 7 reingresos, de los cuales 5 correspondieron a infección superficial del sitio operatorio y 1 a infección de órgano o espacio del sitio operatorio y, por último, hubo un caso de evisceración que requirió tratamiento quirúrgico.

## Discusión

En Colombia, se han llevado a cabo muy pocas investigaciones para evaluar las bacterias identificadas en la peritonitis secundaria, a saber: el estudio para vigilar las tendencias de la resistencia bacteriana, SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) (9), estudio multicéntrico internacional patrocinado por la industria farmacéutica; el estudio prospectivo en infección intraabdominal complicada realizado por Vallejo, *et al.* (5), y el estudio retrospectivo sobre peritonitis secundaria de Díaz, *et al.* (6). En estos estudios, se evaluaron únicamente aislamientos de aerobios. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en Latinoamérica en el que se analizan los aislamientos de anaerobios y su sensibilidad en los casos de apendicitis.

Se eligió el líquido periapendicular como muestra para el cultivo ya que, en este fluido, se pueden identificar los microorganismos con capacidad de 'traslocar' la mucosa intestinal y que podrían estar más implicados en la patogénesis del proceso inflamatorio. Las muestras de la luz intestinal podrían estar más correlacionadas con el microbioma intestinal.

La proporción de cultivos positivos (87 %) (n=134) es superior a la descrita por otros investigadores, quienes reportan cifras en un rango de 18 a 98 % (6, 10-15). Estas variaciones pueden obedecer a los criterios de inclusión empleados, como el tipo de apendicitis, el medio de transporte,

las demoras en la siembra y las técnicas de recuperación. El alto porcentaje de recuperación en este estudio puede obedecer, en parte, a la siembra inmediata en las salas de cirugía y a la inoculación directa en los botellas de hemocultivos. En el 81 % (n=109) de los cultivos positivos, se identificó más de un microorganismo, porcentaje superior al 60 % descrito por Guillet-Caruba, *et al.* (12), y al 18 % encontrado por Jeon, *et al.* (13). Las proporciones de cultivos positivos encontradas en los casos de apendicitis no complicada (80 %, 66/83) y de la complicada (95 %, 67/71), son superiores al 24,3 % y al 59 %, respectivamente, reportadas en el estudio español de García-Marín, *et al.* (16).

En este estudio, la bacteria aerobia aislada con mayor frecuencia (53 %) (n=84) fue *E. coli*; este hallazgo es constante en todos los estudios sobre infección intrabdominal, con una frecuencia que oscila entre 66,7 % y 81 % (12,13,17). El 6 % (5/84) de las cepas de *E. coli* fueron productoras de BLEE, cifra que está dentro del rango publicado de 3,5 % a 16,3 % (5,10,13). La resistencia encontrada a ampicilina-sulbactam para esta enterobacteria fue de 70 %, porcentaje superior al informado por García-Marín, *et al.* (16), (2,4 %), al de Vallejo, *et al.*, en Colombia en pacientes con infección intrabdominal de cualquier origen, (34 %) (5), al de la red de vigilancia multicéntrica en Colombia de *E. coli* de cualquier origen, (39 %) (3) y al del SMART, (58,6 %). La resistencia a ciprofloxacina fue de tan solo 10 % (n=8), frecuencia inferior a la del SMART (30 %), lo que podría explicarse por la restricción que existe a nivel nacional del uso intrahospitalario de la ciprofloxacina como parte de los programas de optimización de antimicrobianos.

Entre las bacterias aerobias, *Staphylococci* coagulasa negativa ocupan el segundo lugar en frecuencia; hacen parte de la microbiota intestinal y, si bien podrían considerarse contaminantes de los cultivos, su papel en la patógenesis de la infección intraabdominal se ha evidenciado en los últimos años y, además, se ha demostrado su capacidad de inducir necrosis de coagulación en el intestino (18). Llama la atención que el número de aislamientos de estas bacterias es mayor en las fases de apendicitis no complicada, lo cual puede estar reflejando el papel preponderante de bacterias más virulentas en las fases complicadas. No hay estudios previos que reporten esta bacteria en los casos de apendicitis.

Dejando de lado las cepas coagulasa negativas, los Gram positivos más frecuentes fueron *Streptococci* (12 %) y *Enterococci* (6,3 %), resultados concordantes con los obtenidos por otros investigadores (14,15). El hallazgo, aunque en un bajo porcentaje (4 % de los aerobios), del grupo *anginosus* de *Streptococcus* ratifica el papel de este agente patógeno en la generación de abscesos en diferentes localizaciones; Boueil, *et al.*, en su estudio de Nueva Caledonia, lo consideran el segundo microorganismo en frecuencia, solo superado por *E. coli* (19).

A pesar de que la virulencia de *Enterococci* está establecida, su baja incidencia en la infección intraabdominal condujo a que la *Infectious Diseases Society of America* recomendara su cubrimiento antibiótico empírico únicamente en las infecciones intraabdominal intrahospitalarias, en pacientes críticamente enfermos, en pacientes con válvulas protésicas y en adultos mayores (7). En los casos de apendicitis, esto justificaría el empleo de algunos antibióticos con poca afinidad por este microorganismo, como carbapenémicos, aminoglucósidos diferentes de gentamicina, cefalosporinas, clindamicina y metronidazol.

Solo en dos casos (1%) se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, en estudios previos, la frecuencia de esta bacteria es muy variable, en el estudio multicéntrico de Coccolini su frecuencia fue también baja (3,3%) (17). Sin embargo, otros autores de diferentes latitudes ubican a este microorganismo en un segundo lugar entre los Gram negativos, con proporciones entre el 10 y el 16 % (9,15,16,19).

No se encontraron factores de riesgo, como antecedentes de hospitalizaciones o prescripción de antibióticos, en los pacientes en los cuales se aisló *S. aureus* resistente a la meticilina o cepas de *E. coli* productoras de BLEE, lo cual podría sugerir un cambio en la microbiota intestinal de la comunidad, debido a la exposición a alimentos contaminados con estas cepas.

El porcentaje de recuperación de anaerobios (51 %) (n=79) es muy superior a lo reportado, con un rango entre 4,2 % y 20 % (11,12,14,15). En esta serie, el anaerobio más aislado fue *Bacteroides* spp., lo cual concuerda con todos los estudios; no obstante, el hallazgo de *B. thetaiotaomicron* como la especie más frecuente, difiere de lo reportado en otras latitudes. La frecuencia de *Propionibacterium acnes* (21 %, n=21) es superior a la notificado y, aunque muchas cepas exhiben resistencia al metronidazol, en esta muestra todos los aislamientos fueron sensibles.

La resistencia a la clindamicina en 9 % (3/33) de las cepas aisladas de *Bacteroides* spp. es menor a la descrita por otros investigadores, con porcentajes del 10 % al 40 % (5); en un estudio español, se encontró 30,8 % de resistencia (16). De forma similar, la resistencia a ampicilina-sulbactam de 9 % (n=3/33), es inferior al 26 % reportado por la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (20).

Este estudio tiene como limitante que fue realizado en un solo centro y que no se contó con técnicas de biología molecular o de espectrometría de masas que permitirían mayor precisión en la determinación de especies.

A pesar de que la práctica de tomar muestras para cultivo en casos de apendicitis cayó en desuso en las dos últimas décadas por considerarse que los microorganismos aislados eran usualmente los mismos; en el momento actual de emergencia de bacterias multirresistentes, esta práctica retoma su pertinencia con el fin de establecer el patrón epidemiológico y el protocolo de antibioticoterapia regional, particularmente, en los casos de apendicitis complicada.

Debido a la resistencia de *E. coli* y de *Bacteroides* spp. a la ampicilina-sulbactam, no se recomienda su empleo en el tratamiento de la infección intraabdominal. En los esquemas terapéuticos que incluyen varios antibióticos, se debe preferir el metronidazol sobre la clindamicina como anaerobicida y se deben llevar a cabo estudios epidemiológicos locales para establecer la frecuencia de *P. aeruginosa*, con el fin de incluir a este no fermentador en los protocolos antibióticos dirigidos.

En los centros donde no se cuente con medios de transporte apropiados, la inoculación directa del líquido periapendicular en botellas de hemocultivos en las salas de cirugía, permite una alta recuperación de bacterias aerobias y anaerobias.

## Referencias

1. Flum D. Acute appendicitis --Appendectomy or the "Antibiotics first" strategy. N Engl J Med. 2015;372:1937-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1215006>
2. Bauer T, Vennits B, Holm B, Hahn-Pedersen J, Lysen D, Galatius H, et al. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. The Danish Multicenter Study Group III. Ann Surg. 1989;209:307-11.

3. Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO). Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2015 – Componente pediátrico y adulto. Boletín Informativo Número 8. Bogotá, D.C.: GREBO; 2016. Fecha de consulta: 9 de febrero de 2017. Disponible en: [http://www.grebo.org/grebo\\_site/jgrebo/documentos/Boletin\\_informativo\\_2015\\_2016.pdf](http://www.grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin_informativo_2015_2016.pdf)
4. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother*. 2016;22:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.010>
5. Vallejo M, Cuesta DP, Flórez LE, Correa A, Llanos C, Isaza B, *et al*. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. *Rev Chil Infectol*. 2016;33:261-7. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000300002>
6. Diaz S, Ríos D, Solórzano F, Calle C, Penagos D, Matallana R, *et al*. Microbiología de la peritonitis secundaria adquirida en la comunidad, Clínica CES. *Rev Colomb Cir*. 2012;27:40-5.
7. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, *et al*. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133-64. <https://doi.org/10.1086/649554>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second informational supplement. Document M100-S22. Wayne, PA: CLSI; 2012.
9. Lob SH, Badal RE, Bouchillon SK, Hawser SP, Hackel MA, Hoban DJ, *et al*. Epidemiology and susceptibility of Gram-negative appendicitis pathogens: SMART 2008-2010. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14:203-8. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.034>
10. Soffer D, Zait S, Klausner J, Kluger Y. Peritoneal cultures and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis. *Eur J Surg*. 2001;167:214-6.
11. Gladman MA, Knowles CH, Gladman LJ, Payne JG. Intra-operative culture in appendicitis: Traditional practice challenged. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86:196-201. <https://doi.org/10.1308/003588404323043346>
12. Guillet-Caruba C, Cheikhelard A, Guillet M, Bille E, Descamps P, Yin L, *et al*. Bacteriologic epidemiology and empirical treatment of pediatric complicated appendicitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69:376-81. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.003>
13. Jeon HG, Ju HU, Kim GY, Jeong J, Kim MH, Jun J. Bacteriology and changes in antibiotic susceptibility in adults with community-acquired perforated appendicitis. *PLoS ONE*. 2014;9:e111144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111144>
14. Chen CY, Chen YC, Pu HN, Tsai CH, Chen WT, Lin CH. Bacteriology of acute appendicitis and its implication for the use of prophylactic antibiotics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13:383-90. <https://doi.org/10.1089/sur.2011.135>
15. Song DW, Park BK, Suh SW, Lee SE, Kim JW, Park JM, *et al*. Bacterial culture and antibiotic susceptibility in patients with acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:441-7. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-2992-z>
16. García-Marín A, Pérez-López M, Martínez-Guerrero E, Rodríguez-Cazalla L, Compañ-Rosique A. Microbiologic analysis of complicated and uncomplicated acute appendicitis. *Surg Infect*. 2018;19:83-6. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.210>
17. Coccolini F, D'Amico G, Sartelli M, Catena F, Montori G, Ceresoli M, *et al*. Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis; report of 1431 consecutive worldwide patients: A cohort study. *Int J Surg*. 2016;26:6-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.12.063>
18. Akinkunmi EO, Adeyemi OI, Igbeneghu OA, Olaniyan EO, Omonisi AE, Lamikanra A. The pathogenicity of *Staphylococcus epidermidis* on the intestinal organs of rats and mice: An experimental investigation. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:126. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-126>
19. Boueul A, Guegan H, Colot J, D'Ortenzio E, Guerrier G. Peritoneal fluid culture and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis in a Pacific Island. *Asian J Surg*. 2015;38:242-6. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.03.005>
20. Gil-Tomás J, Jover-García J, Colomina-Rodríguez J. Vigilancia de la sensibilidad antibiótica de anaerobios gramnegativos: RedMiVa 2010-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:200-1. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.001>

Artículo original

## Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016

Angie Zabaleta, Claudia Llerena

Grupo de Micobacterias, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR) es el resultado de deficiencias en la administración del tratamiento y en la prevención de la transmisión de la enfermedad; además, es un reto para los programas nacionales de control de la tuberculosis.

**Objetivo.** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de TB-XDR diagnosticados en Colombia.

**Materiales y métodos.** Se trata de un estudio de serie de casos, de pacientes con diagnóstico de TB-XDR, de 2006 a 2016 en Colombia. Las fuentes de información fueron el formato único de vigilancia y la base de datos del Laboratorio Nacional de Referencia. Se analizaron las variables: entidad territorial de procedencia, sexo, edad, régimen de afiliación, forma de tuberculosis, coinfección tuberculosis-HIV, patrón de sensibilidad a los fármacos de segunda línea y resultado (vivo o muerto).

**Resultados.** En el período de estudio, se diagnosticaron 51 casos de TB-XDR, 28 hombres y 23 mujeres, con un promedio anual de cinco casos. En los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca y Atlántico, se presentaron 46 (90 %) de los casos. El rango de edad fue de 5 a 81 años y, la mediana, de 40 años. De los 51 pacientes, 32 (63 %) estaban afiliados al régimen subsidiado de salud y 46 (90 %) presentaron tuberculosis pulmonar; de los 22 a quienes se les practicó la prueba para HIV, en tres (13,6 %) había coinfección con HIV, y 29 (57 %) murieron. Los fármacos a los cuales hubo mayor resistencia, fueron ofloxacina en 45 (88 %) casos y amikacina en 43 (84 %).

**Conclusión.** La TB-XDR se presentó principalmente en formas pulmonares, lo cual aumenta la probabilidad de transmisión en la comunidad y se refleja en la aparición de tuberculosis resistente en menores de 15 años. La población más afectada es la económicamente activa, con una gran mortalidad.

El Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis debe generar estrategias para evitar la propagación de cepas resistentes.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis extremadamente resistente a drogas; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; tuberculosis pulmonar; Colombia.

### Extensively resistant tuberculosis, Colombia, 2006-2016

**Introduction:** Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is a result of deficiencies in the administration of treatment and transmission of the disease, being a challenge for national programs of tuberculosis control.

**Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of the cases diagnosed in Colombia.

**Materials and methods:** Case series study, performed on people diagnosed with XDR-TB during 2006 to 2016 in Colombia. Information source: unique surveillance format and database of the national reference laboratory. The variables territorial entity of origin, gender, age, affiliation regime, form of tuberculosis, tuberculosis-HIV coinfection, sensitivity pattern to second line drugs and live/dead outcome were analyzed.

**Results:** In this period, 51 XDR-TB cases have been diagnosed, with an annual average of five cases. Antioquia, Valle del Cauca and Atlántico present 90% (46) of cases. Age range: 5 to 81 years, median: 40 years. There were 28 men (55%) of the cases. Subsidized affiliation regime: 63% (32/51). Pulmonary form: 90% (46/51). TB-HIV coinfection: 13.6% (3/22). The drugs with greater resistance: ofloxacin 90% (45/51) and amikacin 86% (43/51). Dead unlink: 57% (29/51).

**Conclusion:** XDR-TB occurred mainly in pulmonary forms increasing the probability of transmission in the community, which is reflected in the appearance of resistance in children under 15 years of age. The most affected population is economically active, with high mortality. The national program of tuberculosis control must generate strategies to avoid the spread of resistance that is affecting children and the economically active population, with high mortality.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*; extensively drug-resistant tuberculosis; tuberculosis, pulmonary; tuberculosis multidrug-resistant; Colombia.

**Recibido:** 01/01/19

**Aceptado:** 14/05/19

**Publicado:** 15/05/19

#### Citación:

Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 2019;39:707-14. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4842>

#### Correspondencia:

Angie Paola Zabaleta, Grupo de Micobacterias, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (1) 220 7700 extensión 1260  
azabaleta@ins.gov.co

#### Contribución de los autores:

Ambas autoras participaron en el diseño del protocolo, la recolección y el análisis de la información, y en la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

Este trabajo se realizó con recursos del contrato 757/13 entre el Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología de Colciencias y el Instituto Nacional de Salud, Dirección Redes en Salud Pública.

#### Conflicto de intereses:

Los autores del presente artículo no tienen ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o personales, que puedan afectar la validez del estudio.

La tuberculosis resistente a múltiples medicamentos (TB-MDR) es la producida por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos isoniácida y rifampicina, con resistencia a otros fármacos de primera línea o sin ella. La tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos (TB-XDR) es la producida por *M. tuberculosis* resistente a la isoniácida y la rifampicina, y, al menos, a una fluoroquinolona y a un medicamento inyectable de segunda línea, como kanamicina, amikacina o capreomicina.

La resistencia se puede generar por deficiencias en el tratamiento de la enfermedad (adquirida) o por la transmisión de cepas resistentes en la comunidad (primaria); es una amenaza para lograr el éxito del tratamiento y, por consiguiente, el control de la enfermedad. Además, la infección concomitante con HIV u otras enfermedades que debilitan el sistema inmunológico, aumenta la probabilidad de que las personas infectadas desarrollen la enfermedad y tengan un mayor riesgo de muerte (1-4).

Los dos factores de riesgo más asociados con la aparición de TB-XDR, son el fracaso del tratamiento en pacientes que están recibiendo medicamentos como quinolonas y aminoglucósidos, y el contacto estrecho de una persona con enfermos de tuberculosis con este tipo de resistencia o que estén presentando falla terapéutica con un esquema de segunda línea (1,3).

En 2016, se notificaron 6,3 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo, de los cuales 153.119 fueron de TB-MDR y resistentes a rifampicina, y 8.014 de TB-XDR. Europa aportó el mayor número de casos, con 3.114. En las Américas, 221.008 fueron casos nuevos, de los cuales, 3.715 fueron de TB-MDR/RR y 112 de TB-XDR. En Colombia, hubo 12.439 casos nuevos, de los cuales, 150 fueron de TB-MDR/RR y cinco de TB-XDR (2,5).

En el mundo, para el 2016, se notificaron 8.014 casos de TB-XDR; sin embargo, es de resaltar que puede existir un subregistro debido a que, de los casos notificados como TB-MDR/RR, solo el 39 % accedió a pruebas de sensibilidad a los fármacos de segunda línea (quinolonas e inyectables) (2).

Llerena, *et al.*, publicaron el estudio 'Prevalencia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a quinolonas y fármacos inyectables en Colombia, 2012-2013', en el cual analizaron 489 aislamientos de cepas resistentes a la isoniácida, la rifampicina o ambas; 438 no tenían antecedentes de tratamiento antituberculoso con fármacos de segunda línea y, entre ellos, no se encontraron casos de TB-XDR; 51 casos registraban haber recibido previamente estos medicamentos, de los cuales, 7 (13,7 %) presentaron TB-XDR (6).

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de TB-XDR diagnosticados en Colombia durante el período de 2006 a 2016.

### **Materiales y métodos**

Se trata de una serie de casos, estudio llevado a cabo en pacientes con diagnóstico de TB-XDR durante un periodo de diez años en Colombia.

Las fuentes de información fueron el formato único de vigilancia de las micobacterias, el cual se recibe en el Laboratorio Nacional de Referencia y su base de datos de farmacoresistencia.

La metodología utilizada por la Red Nacional de Laboratorios para determinar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y etionamida, incluyó: proporciones múltiples en medio de Löwenstein-Jensen en los cultivos que se procesaron hasta el año 2012, y en el sistema BACTEC MGIT™, en los recibidos después de este año, cuando se implementó esta técnica en el dicho Laboratorio (7).

Se analizaron las variables: entidad territorial de procedencia, sexo, edad, régimen de afiliación, forma de tuberculosis, coinfección tuberculosis-HIV, patrón de sensibilidad a los fármacos de segunda línea y resultado (vivo o muerto).

Se calcularon las medidas de tendencia central para las variables numéricas y los porcentajes para las categóricas. Se analizó el porcentaje de resistencia a los fármacos de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y etionamida). Los datos se organizaron, tabularon y analizaron mediante las herramientas Excel™ y Epidat 3.1™.

### **Aspectos éticos**

Según la Declaración de Helsinki de 2013, el *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, esta es una investigación sin riesgo, debido a que se trabajó con fuentes secundarias de información y no se hicieron intervenciones en las personas.

### **Resultados**

En los diez años analizados, se identificaron 51 casos con TB-XDR: dos casos por año en 2006 y 2007, cuatro en 2008, ocho en 2009, siete en 2010, cuatro en 2011, seis en 2012, cuatro en 2013, seis en 2014, tres en 2015 y cinco en 2016, con un promedio de cinco casos por año.

De las 33 entidades territoriales del país y durante el periodo de estudio, en 8 (24 %), se registró, al menos, un caso de TB-XDR. El 90 % de los casos se registró en los departamentos de Antioquia [n=19 (37 %)], Valle del Cauca [n=21 (41%)] y Atlántico [n=6 (12 %)]. En el cuadro 1, se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los casos con TB-XDR.

Hubo 28 (55 %) hombres y 23 (45 %) mujeres, cuyas edades oscilaron entre los 5 y los 81 años, con una mediana de 40,28. De 2006 a 2014, no se registraron menores de 15 años y, en 2015, se identificó el primer caso en un menor de cinco años con una forma meníngea, procedente del departamento de Valle del Cauca, el cual falleció.

El régimen de afiliación a salud fue el subsidiado en 32 (63 %) casos, seguido por el contributivo en 17 (33 %).

La tuberculosis fue pulmonar en 46 (90 %) casos y extrapulmonar en 3 (6 %): pleural, meníngea y miliar; los pacientes con estas dos últimas formas, fallecieron.

El registro del resultado de la prueba para HIV solo se obtuvo en 22 (43 %) casos, de los cuales, tres (14 %) fueron positivos.

En los 51 casos, se encontró resistencia contra fármacos de segunda línea, en porcentajes de mayor a menor, así: entre las quinolonas, a la ofloxacina en 45 (90 %) casos y a la moxifloxacina en 9 (18 %), y entre los antibióticos inyectables, a la amikacina en 43 (86%) casos y a la kanamicina en 37 (74 %).

Entre los 51 casos con este tipo de resistencia en el país durante el periodo de estudio, 29 (57 %) pacientes fallecieron por la enfermedad.

**Cuadro 1.** Descripción de variables sociodemográficas y clínicas en casos de TB-XDR, Colombia, 2006 a 2016

Variable	Número de casos (N=51)	Porcentaje
Procedencia		
Valle del Cauca	21	41
Antioquia	19	37
Atlántico	6	12
Risaralda	1	2
Norte de Santander	1	2
La Guajira	1	2
Cauca	1	2
Arauca	1	2
Sexo		
Hombre	28	55
Mujer	23	45
Edad (años)		
Menor de 5	1	2
15 a 19	3	6
20 a 24	2	4
25 a 29	8	16
30 a 34	8	16
35 a 39	2	4
40 a 44	8	16
45 a 49	6	12
50 a 54	3	6
55 a 59	5	10
60 a 64	2	4
Mas de 65	2	4
Sin dato	1	2
Régimen de afiliación		
Contributivo	17	33
Subsidiado	32	63
No afiliado	1	2
Sin dato	1	2
Forma de tuberculosis		
Pulmonar	46	90
Extrapulmonar	3	6
Sin dato	2	4
Coinfección tuberculosis-HIV		
Sí	3	6
No	19	37
Sin dato	29	57
Coinfección	3/22	14
Resistencia a fármacos de segunda línea		
Kanamicina	37	74
Amikacina	43	86
Capreomicina	31	62
Ofloxacina	45	90
Levofloxacina	8	16
Moxifloxacina	9	18
Etionamida	10	20
Resultado		
Vivo	19	37
Muerto	29	57
Sin dato	3	6

## Discusión

En el 2006, en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron el primer artículo en el que se declara la emergencia sanitaria por tuberculosis resistente y en el cual se utilizó la sigla TB-XDR, debido a que encontraron que, de 3.520 aislamientos de TB-MDR, 347 (10 %) presentaban también la resistencia a la isoniacida y la rifampicina, y resistencia, al menos, a una quinolona y un inyectable (3).

En ese mismo año, en Colombia, se empezó a identificar algunos casos mediante estudios puntuales en zonas con alta prevalencia de farmacoresistencia. Posteriormente, en el 2008, el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud estandarizó las pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, con el fin de implementar la vigilancia rutinaria de los casos resistentes en el país, y confirmar aquellos que previamente se habían identificado. Por lo anterior, desde el 2010 se registra un mayor número de casos, haciendo que el comportamiento oscile en los diez años analizados.

Los departamentos donde más se registra este tipo de resistencia, son aquellos donde históricamente se ha presentado el mayor número de casos de tuberculosis y farmacoresistencia del país; estos son Antioquia, Valle y Atlántico (5,8). Sin embargo, cada año se van sumando casos de otras entidades territoriales, lo cual puede deberse a procesos migratorios internos de la población, deficiencias en las medidas básicas de aislamiento y control de infecciones, debilidades en los estudios de contactos de los casos diagnosticados y las actividades de seguimiento al tratamiento por parte de los programas de tuberculosis, así como a la presencia de factores determinantes sociales, como la pobreza y el hacinamiento, entre otros (9,10).

La tuberculosis es una enfermedad que afecta la calidad de vida de las personas, alterando de alguna manera las capacidades físicas y psicológicas para realizar actividades diarias como trabajar o estudiar. Este aspecto es importante si se tiene en cuenta que la mayoría de los casos de TB-XDR se presenta en población joven económicamente activa, situación que puede repercutir en la economía de las familias que, además de enfrentar la enfermedad, deben asumir la disminución de sus ingresos debido a la incapacidad de la persona afectada, al desplazamiento hasta la entidad de salud, a la ingestión diaria de medicamentos y a la regularidad de los controles médicos (10,11).

Durante el período de estudio, se presentó un caso de TB-XDR meníngea en un menor de cinco años, que concluyó con su deceso. Esta forma de la enfermedad se asocia con altas tasas de mortalidad (15 a 40 %) y secuelas neurológicas en 20 a 25 % de los supervivientes; además, puede ser un indicador de las bajas coberturas de la vacunación con BCG. Este caso es reflejo de que el país enfrenta una realidad que sigue subestimándose y que es preocupante debido a que la resistencia en niños se debe principalmente a la transmisión de cepas resistentes de los adultos; además, es un indicador de la transmisibilidad de la enfermedad y de las fallas en los programas de tuberculosis en todos los niveles de atención (12-15).

En cuanto al régimen de afiliación en salud, los datos son similares a lo observado en la notificación de este evento en el país (8).

La forma pulmonar es la más frecuente, similar a lo que sucede con esta enfermedad en general. Sin embargo, la aparición de un caso de TB-XDR debería generar una alerta en salud pública, debido a la probabilidad de transmisión de la micobacteria por vía aérea, y requeriría que las acciones programáticas se encaminen a priorizar y reforzar el estudio de todos los contactos de la persona afectada, las medidas de control de las infecciones en todos los ámbitos, y la administración oportuna y adecuada del esquema de tratamiento (8,9).

La prueba para HIV se registró en menos del 50 % de los casos y se observó una coinfección del 13,6 %, similar a lo reportado a nivel nacional (11,1 %) para 2017. Es de resaltar que la coexistencia de TB-XDR y HIV se convierte en un gran reto, debido a que los pacientes tienen una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas por el número de medicamentos que deben tomar diariamente, lo cual complica la observancia del tratamiento y puede aumentar las tasas de mortalidad (8,16).

En cuanto a la resistencia a los fármacos de segunda línea, el mayor porcentaje de resistencia contra las quinolonas le correspondió a la ofloxacina, con 45 (90 %) casos. Esto se debe a que, hasta 2015, solo se evaluaba esta quinolona en las pruebas de sensibilidad realizadas en el país y, a partir de 2016, se incluyeron la moxifloxacina y la levofloxacina. Con respecto a los antibióticos inyectables, el mayor porcentaje de resistencia se presentó contra la amikacina, seguida de la kanamicina. En Colombia, no se encontraron estudios similares que permitan comparar los presentes resultados. No obstante, Llerena, *et al.*, encontraron una mayor resistencia contra kanamicina y ofloxacina (6).

En Marruecos, en un estudio de 524 pacientes con TB-XDR, se encontró que el 95 % de ellos tenía tuberculosis resistente a la ofloxacina, el 81 %, a la kanamicina, y el 95 %, a la amikacina, similar a lo encontrado en el presente estudio (17).

En 2017, Sunny comparó unos casos de TB-MDR con otros de TB-XDR, y encontró una mortalidad de 16 a 25 % en los primeros, comparada con una de 50 a 60 % en los segundos, resultados similares a los obtenidos en este estudio (18).

Entre las limitaciones de este trabajo, se encontró que la base de datos de las pruebas de sensibilidad del Laboratorio Nacional de Referencia presentó un gran porcentaje de registros sin información sobre las variables: realización de la prueba para HIV, otros factores de riesgo o comorbilidades e historia de tratamiento, para determinar si fueron casos primarios o adquiridos.

Esto se debe a que, en el proceso de solicitud de la prueba, por lo general, el médico tratante no conoce el formato y, muchas veces, la información se completa porque el personal del Laboratorio de Salud Pública que la remite al Laboratorio Nacional de Referencia, la revisa; sin embargo, no existe un sistema nacional que permita obtener datos completos y confiables.

La información sobre antecedentes de tuberculosis y contactos del caso, permite saber si la resistencia es adquirida (debido a la inadecuada administración de medicamentos) o primaria (debido al contagio de la enfermedad con una persona cercana). Esto se documentó en los estudios realizados en el Perú, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue y en el Hospital PNP 'Luis N. Sáenz', donde el 98 y el 78 % de los casos con TB-XDR, respectivamente, tenían antecedentes previos de tuberculosis;

además, en el primero, se observó que el 76 % de las personas estudiadas estuvieron en contacto con pacientes con tuberculosis, en su mayoría (87 %), con formas resistentes (19,20).

La TB-XDR se presentó principalmente en las formas pulmonares, las cuales aumentan la probabilidad de transmisión en la comunidad, lo cual se refleja en la aparición de resistencia en menores de 15 años. La población más afectada es la económicamente activa, con una alta tasa de mortalidad. Por tal razón, el Programa Nacional de Control de Tuberculosis debe generar estrategias para controlar su diseminación, considerando el diagnóstico oportuno de la resistencia y el tratamiento adecuado, así como un manejo integral en salud y a nivel social y, fortalecer los estudios de los contactos de estos casos en el país.

La 'Estrategia fin a la tuberculosis' promulgada por la OPS/OMS en 2015 y adoptada por Colombia en el 'Plan estratégico hacia el fin de la tuberculosis, Colombia 2016-2025', se refiere a la atención centrada en el paciente y el acceso universal a las pruebas rápidas y con calidad (21,22). Es fundamental que el país cuente con un algoritmo diagnóstico que garantice esto en todos los casos y que, de forma programática, se garantice la vigilancia de los fármacos de segunda línea en los casos con tuberculosis farmacorresistente.

Los datos presentados evidencian que esta forma de la enfermedad afecta a niños y adultos jóvenes, acortando su expectativa de vida, en especial, al mantener la cadena de transmisión. Se requiere una directriz de manejo y seguimiento integral de los casos, acorde con las necesidades de las personas afectadas.

### Agradecimientos

A la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis del país, por las actividades de vigilancia de la resistencia realizadas.

### Referencias

1. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. Tercera edición. Santiago y Buenos Aires: Editorial Mediterráneo; 2010.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Fecha de consulta: 10 de octubre del 2018. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/)
3. Mendoza A, Gotuzzo E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): historia y situación actual. Acta Médica Peruana. 2008;25:236-46.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Eliminación de la tuberculosis extremadamente resistente (XDR TB). Fecha de consulta: noviembre 20 del 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/pdf/xdrtbspanish.pdf>
5. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento tuberculosis farmacorresistente, Colombia 2016. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%20farmacorresistente%202016.pdf>
6. Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M. Prevalencia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a quinolonas y fármacos inyectables en Colombia, 2012-2013. Biomédica. 2017;37:96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3204>
7. Organismo Andino de Salud- Convenio Hipólito Unanue. Guía técnica para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis – Parte 3: pruebas de sensibilidad. Primera edición. Lima: ORAS-CONHU; 2017.
8. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento tuberculosis, Colombia 2016. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%20%202016.pdf>

9. Navas E, Moreno S. Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. *Rev Esp Sanid Penit.* 2010;12:91-8.
10. González R, Lupercio A, Hidalgo G, León S, Salazar J. Calidad de vida relacionada con la salud y trabajo en pacientes con tuberculosis en Guadalajara (México). *Salud Barranquilla.* 2013;29:13-21.
11. Giraldo N, Valencia D, Cardona J. Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio.* 2018;22:124-30.
12. Zabaleta A, Llerena C, Valbuena A. Vigilancia por laboratorio de la tuberculosis resistente en menores de 15 años, Colombia 2010 a 2015. *Biomédica.* 2018;39. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4258>
13. Chiang C, Schaaf H. Manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:672-682.
14. Cornejo J, Pérez J. Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *latreia.* 2010;23:250-8.
15. Del Castillo H, Mendoza A, Saravia J, Somocurcio J. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: situación y propuestas para su control. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública.* 2009;26:380-6.
16. Ramírez M, Menéndez A, Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17 3-11.
17. Ennassiri W, Jaouhari S, Cherki W, Charof R, Filali-Maltouf A, Lahlou O. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Morocco. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;11:75-80. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.07.002>
18. Sunny G. Comparison of extremely drug resistant tuberculosis versus multidrug resistant-tuberculosis patients attending a tertiary care center delivering directly observed treatment short plus regime. *Int J Sci Stud.* 2017;5:189-94. <https://doi.org/10.17354/ijss/2017/293>
19. Malaver J. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con tuberculosis extremadamente resistente del hospital nacional Hipólito Unanue, Lima, 2013-2017 (tesis). Lijma: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
20. Haro F. Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar MDR y XDR en el complejo hospitalario PNP "Luis N. Sáenz" durante el periodo: julio 2016 a junio 2018 (tesis). Lima: Universidad Ricardo Palma; 2019.
21. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan estratégico "Hacia el fin de la tuberculosis", Colombia 2016-2025. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2018. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

Artículo original

## Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017

María José Sevilla-Sánchez<sup>1</sup>, Diana Mora-Obando<sup>1,2,3</sup>, Jhon Jairo Calderón<sup>1</sup>, Jimmy Alexander Guerrero-Vargas<sup>3</sup>, Santiago Ayerbe-González<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Biología, Grupo de Investigación en Ecología Evolutiva, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia

<sup>2</sup> Laboratorio de Venómica Evolutiva y Traslacional, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>3</sup> Grupo de Investigaciones Herpetológicas y Toxinológicas, Centro de Investigaciones Biomédicas-Bioterio, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

**Introducción.** El ofidismo es un relevante problema de salud pública y, en Colombia, se incluyó como un evento de notificación obligatoria desde el año 2004. Por ser un país tropical con gran diversidad ecosistémica, ocupa el tercer puesto en Latinoamérica, después de México y Brasil, en presentar el mayor número de accidentes ofídicos.

**Objetivo.** Realizar un análisis retrospectivo del accidente ofídico en el departamento de Nariño, con base en los eventos notificados entre los años 2008 y 2017 al Instituto Departamental de Salud de Nariño y al Sistema de Vigilancia en Salud Pública de Colombia.

**Materiales y métodos.** Se hizo un análisis de tipo descriptivo y retrospectivo a partir de la recopilación e interpretación de la información consignada en las fichas de notificación para accidente ofídico del Instituto Departamental de Salud de Nariño, entre los años 2008 y 2017. Se representó la frecuencia del accidente ofídico a nivel municipal mediante la elaboración de un mapa y se identificaron los géneros responsables del mismo.

**Resultados.** Se reporta un total de 1.110 casos. El 78,13 % de los municipios hizo alguna notificación. Se observa un patrón de aumento constante en el número de casos durante los 10 años, a excepción de 2017. Las características sociodemográficas se mantuvieron durante el periodo de estudio.

**Conclusiones.** El municipio de San Andrés de Tumaco, el sexo masculino y las áreas rurales son los principales afectados por el ofidismo causado, en mayor medida, por el género *Bothrops*. La mayor incidencia se presentó en el mes de julio.

**Palabras clave:** *Bothrops*; mordeduras de serpientes; enfermedades desatendidas, Colombia.

### Snakebite in the department of Nariño, Colombia: a retrospective analysis, 2008-2017

**Introduction.** Snakebite envenoming is a relevant public health problem, and, in Colombia, it was included as a mandatory notification event since 2004. Because it is a tropical country with great ecosystem diversity, it occupies third place in Latin America, after Mexico and Brazil, reaching the highest number of snakebites.

**Objective.** To carry out a retrospective analysis of snakebites in the department of Nariño based on the notifications reported to the *Instituto Departamental de Salud de Nariño* and the *Sistema de Vigilancia en Salud Pública de Colombia* between the years 2008 and 2017.

**Materials and methods.** A descriptive and retrospective analysis was carried out based on the study, and interpretation of the information contained in the notification sheets for ophidian accidents of the *Instituto Departamental de Salud de Nariño* between the years 2008 and 2017. The snakebite frequency at the municipal level was represented by the elaboration of a map and the responsible genus were identified.

**Results.** A total of 1,110 cases were reported for ophidian accidents. Seventy-eight point thirteen per cent of the municipalities made some notification. A pattern of constant increase in the case number during the 10 years is evident, with exception of 2017; the sociodemographic characteristics are maintained.

**Conclusions.** The municipality of San Andrés de Tumaco, the masculine gender and the rural areas are mostly affected by snakebites, caused mainly by the *Bothrops* genus and the highest snakebite incidence was seen in July.

**Keywords:** *Bothrops*; snake bites; neglected diseases; Colombia.

Las serpientes pertenecen a la clase Reptilia, orden Squamata y suborden Serpentes (1). Se distribuyen en todos los continentes y son animales con una gran capacidad de adaptación, los cuales habitan diversos nichos, pisos térmicos y ecosistemas (1,2). Tienen un rol fundamental en la dinámica normal de las comunidades biológicas, regulando la densidad poblacional de sus presas, como lombrices, caracoles, insectos, peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos (3).

**Recibido:** 15/11/18  
**Aceptado:** 09/05/19  
**Publicado:** 17/05/19

#### Citación:

Sevilla-Sánchez MJ, Mora-Obando D, Calderón JJ, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017. *Biomédica*. 2019;39:715-36. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4830>

#### Correspondencia:

María José Sevilla, Carrera 34 N° 5-20 San Vicente, Pasto, Colombia  
Teléfono: (315) 509 1444  
[biologist.mjss@gmail.com](mailto:biologist.mjss@gmail.com)

#### Contribución de los autores:

María José Sevilla-Sánchez: consecución, depuración, análisis e interpretación de datos, y elaboración de figuras y cuadros  
Diana Lorena Mora-Obando: análisis e interpretación de datos  
Jhon Jairo Calderón: consecución de datos  
Jimmy Alexander Guerrero-Vargas: análisis de datos y elaboración de gráficas  
Santiago Ayerbe-González: interpretación de datos y revisión crítica  
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

La presente investigación fue financiada con recursos propios.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses con la publicación de la presente investigación.

Algunas familias de serpientes han desarrollado la capacidad de producir veneno en glándulas salivales modificadas, para su defensa y alimentación, pues inmovilizan, causan la muerte y digieren a sus presas (4). Los venenos de origen animal son mezclas biológicas complejas de sales, lípidos, carbohidratos, péptidos de masa molecular baja y proteínas con actividades enzimáticas o sin ellas (5). La diversa gama de componentes incluyen: neurotoxinas, proteasas de serina, metaloproteasas de clases P-I, P-II y P-III, lectinas de tipo C, proteínas séricas ricas en cisteína, convulxina, fosfolipasas A<sub>2</sub> miotóxicas (D49 y K49), fosfolipasas B, hialuronidasas, fosfodiesterasas, factores de crecimiento neural e inhibidores de proteasas de serina, entre otros (6,7). Estos componentes pueden variar dependiendo de la familia, el género, la especie, la distribución geográfica y el estado de madurez de la serpiente (variación ontogénica), y contribuyen directamente con los síntomas fisiopatológicos, locales, sistémicos o ambos, observados durante el envenenamiento ocasionado por las especies de importancia clínica (8,9).

A nivel mundial, se han reportado 3.567 especies de serpientes, distribuidas en 465 géneros y 20 a 30 familias (10,11). En Colombia, se registran aproximadamente 309 especies de serpientes agrupadas en 8 familias, las cuales se distribuyen en todo el territorio nacional, desde los cero hasta los 3.500 msnm (3). Las familias Viperidae y Elapidae son las de mayor importancia clínica, con 19 y 30 especies, respectivamente (1,12). Las principales especies responsables de los accidentes ofídicos son las de los géneros *Bothriechis*, *Bothriopsis*, *Bothrocophias*, *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* y *Porthidium*, entre los vipéridos, y *Micrurus* e *Hydrophis*, entre los elápidos (1,11,13,14). Sin embargo, entre los colúbridos, en las subfamilias Colubrinae y Dipsadinae (14), se encuentran especies de posible importancia en salud pública, pertenecientes a los géneros *Apostolepis*, *Helicops*, *Philodryas*, *Thamnodynastes* y *Xenodon*, todas distribuidas por debajo de los 1.000 msnm (3).

El accidente ofídico u ofidismo es el cuadro clínico desencadenado por las mordeduras de las serpientes, ya sean venenosas o no, con inoculación de veneno o sin ella (12); en la actualidad, se reconoce como un relevante problema de salud pública en muchos países del mundo, especialmente los latinoamericanos (6,15). Mundialmente, se estima que cerca de cinco millones de personas han sido víctimas de accidentes por ofidios venenosos o no venenosos, cuya intoxicación o envenenamiento puede resultar en alteraciones fisiopatológicas, locales o sistémicas, con graves secuelas sociales y económicas (16). Esta cifra podría estar subestimada, ya que los pacientes no alcanzan a ser atendidos en el centro de salud, debido a la distancia a la que se encuentran o porque se niegan a recibir un tratamiento médico (15,17,18).

En Colombia, el ofidismo se incluyó como un evento de notificación obligatoria por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) desde octubre de 2004, en la Circular 092 del Ministerio de Salud; pero solo hasta el año 2007, los casos comenzaron a notificarse de manera constante, lo cual ha permitido una mejor aproximación al número de registros del ofidismo (4,18,19).

Colombia, al ser un país tropical de temperaturas cálidas y templadas, con gran diversidad ecosistémica (3,20,21), es el tercero en Latinoamérica, después de México y Brasil, en presentar el mayor número de casos de accidentes ofídicos (2). Estos accidentes disminuyen con las bajas temperaturas y el aumento de altitud debido a la reducción de la riqueza de ofidios (3). Por lo tanto, en la región Andina, por encima de los 1.500 msnm, se registran dos o tres especies de vipéridos y tres a cuatro especies

de corales, mientras que, en las regiones de la Amazonia y el Chocó biogeográfico, se pueden encontrar hasta 45 especies de serpientes (22).

Los estudios epidemiológicos disponibles muestran que, en nuestro país, se presentan entre 2.000 y 4.500 accidentes cada año, con una incidencia que varía entre 6,2 casos por 100.000 habitantes, en las regiones menos pobladas, a 20 casos por 100.000 habitantes, en las zonas más densamente habitadas, y una mortalidad que oscila igualmente entre 0,04 y 7,6 %, según las diferentes regiones del país (23).

Para el año 2016, el Instituto Nacional de Salud de Colombia mediante el Sivigila, reportó 4.636 casos, una incidencia de 9,5 casos por cada 100.000 habitantes y una letalidad de 0,4 % (24); para el año 2017, se reportaron 4.978 casos con una incidencia de 10,1 casos por cada 100.000 habitantes, lo cual indica un aumento del 6 % respecto al anterior (25); y para el año 2018, se reportaron 5.286 casos en el boletín de la semana epidemiológica 52 (26); no obstante, está pendiente la publicación del informe final del evento.

Según Gómez (2011), el 31,2 % de los casos por accidente ofídico en Colombia ocurren en la región occidental, el 23,8 %, en la Costa Atlántica, el 18,9 %, en la Orinoquia, el 18,2 %, en la región centro-oriente, y el 7,7 %, en la Amazonia (27). Aunque Nariño es catalogado como un departamento con baja frecuencia de accidentes ofídicos (19), estas cifras podrían incrementarse considerablemente, ya que muchos de los casos no son reportados a los centros de salud (28) y otros son tratados en el departamento del Cauca (3,12); además, es uno de los departamentos donde se ha registrado el mayor número de defunciones (24,25). Es evidente que, pese a la existencia de registros nacionales, factores como la falta de acceso a los servicios de salud, problemas con el diligenciamiento, flujo y reporte de la información, e incluso, el tratamiento por métodos tradicionales alternativos, conducen a un preocupante subregistro (18).

El departamento de Nariño incluye tres de las siete regiones del país, Pacífica, Andina y Amazónica, las cuales albergan un total de 239 especies de serpientes (22). Según los registros de la Colección Herpetológica del Museo de Historia Natural PSO-CZ de la Universidad de Nariño, en el departamento se encuentran especies de los géneros *Boa*, *Atractus*, *Chironius*, *Clelia*, *Dipsas*, *Erythrolamprus*, *Mastigodryas*, *Sibon*, *Imantodes*, *Leptodeira*, *Liophis*, *Spilotes*, *Tantilla*, *Helicops*, *Bothrocophias*, *Bothrops*, *Lachesis*, *Bothriopsis*, *Micrurus*, entre otros, agrupados en las familias Boidae, Colubridae, Leptotyphlopidae, Elapidae y Viperidae.

Las características ecológicas tanto de la franja del Chocó biogeográfico como del piedemonte costero del Pacífico, los Andes del norte y las estribaciones superiores de la Amazonia, le confieren a Nariño una gran riqueza biológica con representación, prácticamente, de todos los ecosistemas (alta y media montaña, bosques secos, humedales, etc.) (21) y, con ello, una gran diversidad de serpientes, lo cual incrementa el riesgo de envenenamientos.

Hasta la fecha, no se han realizado trabajos que permitan dimensionar el impacto del accidente ofídico en la región y reconocer los géneros, e incluso especies, de las serpientes responsables de los mismos. Por lo tanto, a partir de los registros del Instituto Departamental de Salud de Nariño y del Sivigila, esta investigación describe retrospectivamente la frecuencia y la incidencia de los casos por mordedura de serpiente en una década (2008-2017), teniendo en cuenta variables como la actividad desempeñada durante

el accidente, la pertenencia étnica, la edad, las características relacionadas con el agente causal y la sintomatología, entre otras. Además, determina los géneros de serpientes responsables y se referencian geográficamente en relación con los casos ocurridos en un periodo de 10 años.

### Materiales y métodos

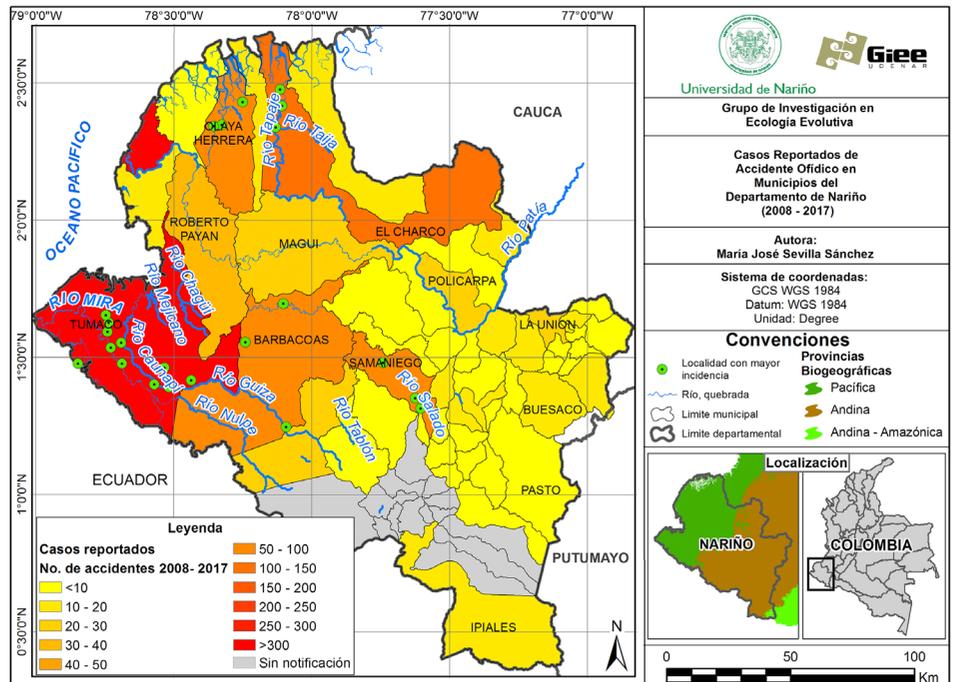
#### Área de estudio

El departamento de Nariño, localizado al suroccidente de Colombia, entre los 00°31'08" y los 02°41'08" de latitud norte, y los 76°51'19" y 79°01'34" de longitud oeste (figura 1), está conformado por 64 municipios. Limita al norte con el departamento del Cauca; al sur, con la República de Ecuador; al oriente, con los departamentos de Putumayo y Cauca, y al occidente, con el océano Pacífico (21). Tiene una extensión de 33.268 km<sup>2</sup>, aproximadamente, el 3 % del territorio colombiano, con una topografía estructurada principalmente por los Andes, valles interandinos, llanuras y piedemontes, tanto en el Pacífico como hacia la Amazonia (20,29).

Como producto de esta accidentalidad orográfica, se diferencian tres provincias biogeográficas: Pacífica, Andina y Andina-Amazónica. La provincia del Pacífico (o Chocó) corresponde a la llanura pacífica y el piedemonte occidental de la cordillera Occidental, la provincia Andina está representada por el macizo andino y la provincia Andina-Amazónica abarca el piedemonte amazónico de la cordillera centro-oriental (21).

#### Población y muestra

Se analizaron los casos de accidente ofídico notificados al Sivigila por los 64 municipios del departamento de Nariño, durante el periodo comprendido entre 2008 y 2017.



**Figura 1.** Densidad de casos de accidente ofídico en los municipios del departamento de Nariño, georreferenciación de ríos y localidades con mayor incidencia en relación con las provincias biogeográficas, en un periodo de 10 años (2008-2017)

Como criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta todos los casos de pacientes nacionales y extranjeros ocurridos en el departamento de Nariño y que fueron confirmados por la entidad de salud como accidente ofídico: pacientes con signos y síntomas o sin ellos, mordidos por una serpiente, identificada o no. Se excluyeron los casos atendidos en Nariño correspondientes a otros departamentos (por ejemplo, Putumayo y Cauca), los casos reportados por otros departamentos ocurridos en Nariño y los datos duplicados (2).

### ***Técnicas de recolección y análisis de la información***

Se hizo un análisis de tipo descriptivo y retrospectivo a partir de la recopilación e interpretación de la información (básica y complementaria) consignada en las fichas de notificación epidemiológica para accidente ofídico (código INS: 100) del Instituto Departamental de Salud de Nariño, y las bases de datos (previa autorización de la dirección), así como de los boletines semanales e informes mensuales y anuales, disponibles en la página web del Sivigila del Instituto Nacional de Salud (30).

Las variables de la ficha de notificación analizadas fueron (31):

1. Condiciones sociodemográficas del paciente: semana epidemiológica en la que ocurrió el accidente, edad y sexo del paciente, municipio de residencia, zona y cobertura de seguridad social.
2. Notificación del accidente: clasificación inicial del caso, hospitalización y condición final del paciente.
3. Caracterización del accidente: mes de ocurrencia del accidente, actividad realizada al momento del accidente, tipo de atención inicial, prácticas no médicas, localización de la mordedura, género, especie y nombre común de la serpiente, este último, en caso de que el género no hubiera sido registrado.
4. Manifestaciones del accidente y sus complicaciones: signos locales (marcas de dientes o colmillos, edema, sangrado, flictenas, equimosis); síntomas locales (dolor, disestesia, parestesia); complicaciones locales (sobreinfección, necrosis, amputación) y sistémicas (hemorragia sistémica, parálisis respiratoria, falla renal, cardíaca o multisistémica), y gravedad del accidente (sin envenenamiento, leve, moderado o grave).
5. Atención del accidente: uso de suero antiofídico, tiempo, tipo de suero empleado, dosis usada de suero, duración del tratamiento con suero antiofídico.

Los datos se analizaron estadísticamente empleando medidas de tendencia central para variables cuantitativas, frecuencias (relativas y absolutas) y porcentajes para variables cualitativas en el programa Excel™, y se representaron gráficamente en el programa Bioestat™, versión 5.3 (2). La incidencia por año y mes fue calculada como el cociente entre el número de casos y la población correspondiente a los años 2008 a 2017, según las proyecciones demográficas del censo del DANE del 2005 para el departamento de Nariño (32).

Se integró la información registrada en las fichas con la información suministrada por el Museo de Historia Natural PSO-CZ, las bases de datos relacionadas (*Global Biodiversity Information Facility*, GBIF) y el sistema de información sobre biodiversidad de Colombia, SIBColombia) (33,34), con el objetivo de georreferenciar los géneros y especies de interés clínico.

Los mapas fueron elaborados con el *software* QGIS™, 3.0.1, Girona de 1991, utilizando las planchas de Colombia, el departamento de Nariño y los municipios del departamento de Nariño, del Instituto Geográfico Agustín Codazzi (35). Se levantó un mapa de densidad con el programa arcGIS™, versión 10.1, para representar la frecuencia del accidente ofídico en los municipios, e identificar las localidades y provincias biogeográficas con mayor número de casos notificados.

El análisis de estas variables permitió establecer la relación entre municipio, localización geográfica del accidente, género de la serpiente al cual se atribuye el accidente y su distribución geográfica en el departamento de Nariño.

Además, teniendo en cuenta que los cuadros clínicos desencadenados por envenenamiento botrópico, lachésico, crotálico, elapídico o colúbico son diferenciales, se contrastaron los síntomas locales y sistémicos de cada paciente con las manifestaciones y complicaciones descritas por Ayerbe (2009) para cada tipo de envenenamiento (12). Este análisis permitió verificar la concordancia entre la serpiente causante del ofidismo y el cuadro clínico, y detectar el posible género de serpiente responsable del envenenamiento cuando la especie no fue identificada.

### **Consideraciones éticas**

Se garantizó la confidencialidad de la información, bajo la Ley 1273 del 2009 y 1266 del mismo año.

### **Resultados**

#### ***Frecuencia e incidencia de los accidentes ofídicos en el departamento de Nariño***

Se analizaron 1.110 accidentes ofídicos durante un periodo de 10 años, a partir de los cuales se determinó un promedio de 111 casos por año, una incidencia anual de 6,54 casos por cada 100.000 habitantes y 27 defunciones. El 78,13 % de los municipios notificó al Sivigila los casos de ofidismo ocurridos durante los años 2008 a 2017 (figura 1) y se resalta que los pacientes tardan en promedio 4,48 días, con un máximo de hasta 120 días, en notificar el accidente a un centro de salud. Los municipios más afectados por esta enfermedad tropical desatendida, son aquellos que hacen parte de la provincia biogeográfica Pacífica, donde se registró el 78,47 % de todos los casos. Los municipios ubicados dentro de la Provincia Andina y la Andino-Amazónica presentaron el menor número de casos (19,48 %) (figura 1, cuadro 1).

Los municipios más afectados por esta problemática fueron: San Andrés de Tumaco, donde la mayor frecuencia de notificación se registró en el corregimiento de Llorente y las veredas Candelillas, La Guayacana, Tangareal, Chilví, Imbilí, Caunapí y Zabaleta (caserío Bajo Inda), y el municipio El Charco, con mayor notificación en las veredas Taija, El Hormiguero, El Charco y La Capilla; ambos municipios están ubicados en la llanura pacífica.

El municipio de Samaniego, situado en el piedemonte andino pacífico del departamento, presentó tres localidades con mayor reporte de casos (veredas Cartagena, Piedra Blanca y Betania), sin desconocer el corregimiento de Altaquer, y las veredas Coscorrón de Pumbí y Teraimbe (en Barbacoas) y Bocas de Satinga y Bocas de Prieta (en Olaya Herrera) como localidades con alto número de casos. En estos municipios, la mayoría de los accidentes se registraron en lugares asociados a los ríos Mira, Patía, Güisa, Nulpe, Chagüí, Gualajo, Ispí, Las Juntas, Mexicano, Tablón Salado, Taija, Tapaje y Caunapí.

**Cuadro 1.** Número de casos de accidente ofídico en los municipios del departamento de Nariño con relación a las provincias biogeográficas, en un periodo de 10 años (2008-2017)

Municipio	n	Provincia biogeográfica
San Andrés de Tumaco	311	P
El Charco	133	P
Samaniego	89	P
Barbacoas	75	P
Olaya Herrera (Bocas de Satinga)	57	P
Roberto Payán (San José)	31	P
La Unión	27	A
Policarpa	27	P
Ricaurte	26	P
Magüí (Payán)	21	P
La Tola	20	P
Leiva	19	A
Santa Bárbara (Iscuandé)	17	P
Buesaco	15	AA
El Tablón de Gómez	15	AA
Linares	14	A
Colón (Génova)	12	A
Francisco Pizarro (Salahonda)	12	P
Ipiales	11	AA
La Florida	11	A
San Lorenzo	11	A
Sandoná	11	A
Taminango	11	A
El Rosario	10	P
Mosquera	10	P
Ancuya	9	A
San Pablo	9	A
Cumbitara	8	P
Chachagüí	7	A
Consacá	7	A
El Tambo	7	A
Los Andes (Sotomayor)	8	P
Santacruz (Guachavés)	7	P
Arboleda (Berruecos)	6	A
El Peñol	6	P
San Pedro De Cartago	6	A
Albán (San José)	5	AA
Providencia	4	A
Imués	3	A
Pasto	3	AA
San Bernardo	3	A
Yacuanquer	3	A
Belén	2	A
Guaitarilla	2	A
La Cruz	2	AA
La Llanada	2	P
Tangua	2	A
Funes	1	AA
Mallama (Piedrancha)	1	P
Nariño	1	A
<b>Total</b>		<b>1.110</b>

P: provincia biogeográfica Pacífica; A: provincia biogeográfica Andina; AA: provincia biogeográfica Andino-Amazónica

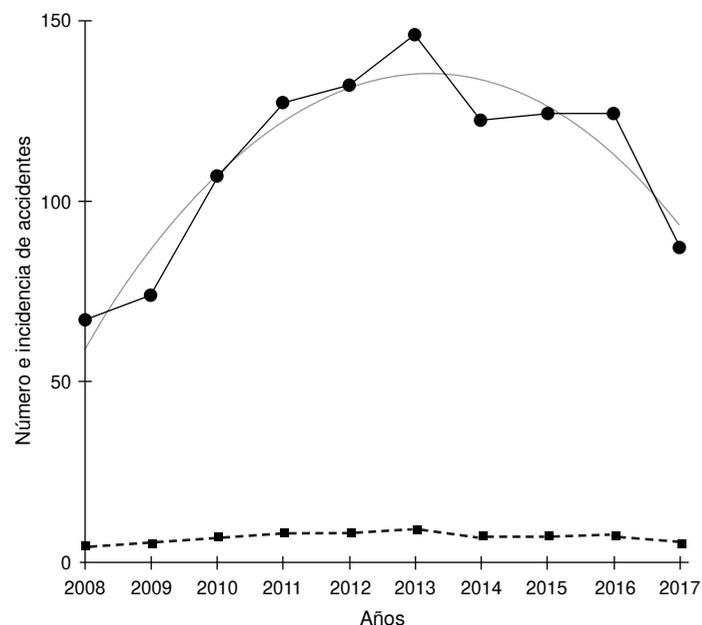
Los municipios localizados en los complejos paramunos del Nudo de los Pastos por encima de los 3.500 msnm, como Aldana, Contadero, Córdoba, Cuaspud, Cumbal, Guachucal, Gualmatán, Iles, Ospina, Potosí, Puerres, Pupiales, Sapuyes y Túquerres, no reportaron accidentes durante este periodo.

Con base en los registros del Sivigila para el departamento durante la década de análisis y la incidencia anual, se observa un incremento durante los primeros seis años, pasando de 67 casos en el año 2008 a 146 casos en el 2013. Para los años de 2014 a 2017, se observó un descenso en el número de accidentes de 122 a 87 (figura 2).

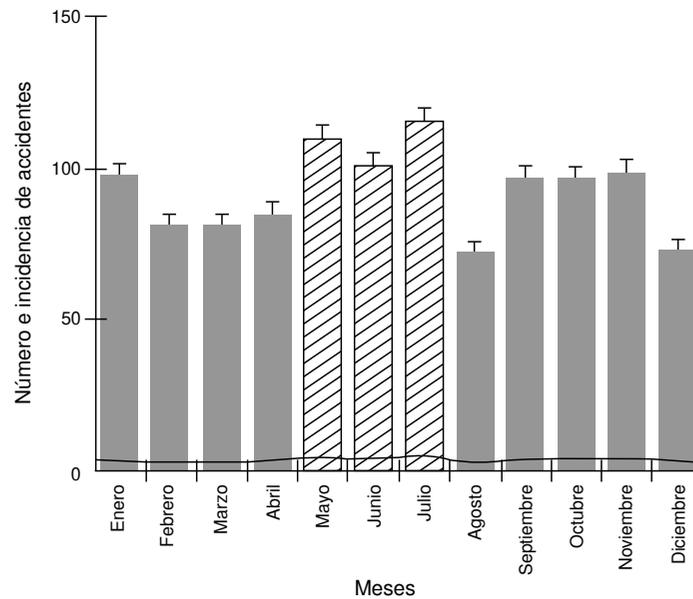
La frecuencia del accidente ofídico en el departamento de Nariño, estimada como el número de casos acumulados por mes durante los 10 años y la incidencia mensual, muestran que julio es el mes con mayor número de accidentes, con un total de 116 casos, seguido de mayo con 110 y junio con 101 casos. Los meses cuando se registró el menor número de accidentes fueron agosto con 72 notificaciones, diciembre con 73, y febrero y marzo, cada uno con 81 casos (figura 3).

Respecto al sexo, los accidentes suceden a razón de dos hombres por cada mujer. La media de edad en personas que sufrieron ofidismo fue de 33,12 años (desviación estándar, DE=18), la mediana fue de 30 años, la edad mínima un año y la máxima 84 años. El 34,86 % de los casos se presentó en la población joven activa productivamente; los grupos étnicos más afectados fueron el negro, el mulato y el afrodescendiente, y el mayor número de casos sucedieron cuando las víctimas realizaban actividades agrícolas (cuadro 2).

En el 93,88 % de los pacientes, los accidentes se presentaron en las extremidades superiores e inferiores, variable que podría estar relacionada con la actividad reportada durante el momento del accidente, y en el 78,74 % de los casos, se evidencian marcas de colmillos en la mordedura (cuadro 3).



**Figura 2.** Número de casos e incidencia anual del accidente ofídico en el departamento de Nariño durante el periodo 2008-2017. La línea gris representa la tendencia del ofidismo en el departamento y, la línea punteada, la incidencia.



**Figura 3.** Número de casos e incidencia anual del accidente ofídico en el departamento de Nariño durante el periodo 2008-2017. La línea gris representa la tendencia del ofidismo en el departamento y, la línea punteada, por la incidencia.

**Cuadro 2.** Características sociodemográficas del accidente ofídico en el departamento de Nariño, según Sivigila, 2008-2017

Variable	Característica	n	%
Sexo	Masculino	780	70,27
	Femenino	329	29,64
	No reporta	1	0,09
Rango de edad (años)	0-15	185	16,67
	16-30	387	34,86
	31-45	249	22,43
	46-60	190	17,12
	61-75	76	6,85
	76 en adelante	23	2,07
Pertenencia étnica	Indígena	66	5,95
	ROM, gitano	3	0,27
	Raizal de San Andrés y Providencia	7	0,63
	Palenquero de San Basilio	1	0,09
	Negro, mulato, afrocolombiano o afrodescendiente	581	52,34
Área procedencia	Ninguna de los anteriores	452	40,72
	Cabecera municipal	149	13,42
	Centro poblado	134	12,07
Tipo de régimen en salud	Rural / disperso	827	74,50
	Contributivo	69	6,22
	Subsidiado	814	73,33
	Excepción	4	0,36
	Especial	15	1,35
	Indeterminado	8	0,72
Actividad en el momento del accidente	No asegurado	200	18,02
	Recreación	78	7,03
	Actividad agrícola	643	57,93
	Oficios domésticos	117	10,54
	Recolección de desechos	7	0,63
	Actividad acuática	23	2,07
	Caminar por senderos abiertos o trocha	138	12,43
	Otro	79	7,12
	No determinado	25	2,25

**Cuadro 3.** Características relacionadas con el agente causal del accidente ofídico, según registros del Sivigila en el departamento de Nariño, 2008-2017

Variable	Característica	n	%
Huellas de colmillos	Sí	874	78,74
	No	233	20,99
	No reporta	3	0,27
Serpiente capturada	Sí	364	32,79
	No	744	67,03
	No reporta	2	0,18
Localización de la mordedura	Cabeza (cara)	15	1,35
	Miembros superiores	525	47,30
	Miembros inferiores	517	46,58
	Dedos de la mano	7	0,63
	Dedos de pie y de mano	2	0,18
	Tórax anterior	23	2,07
	Abdomen	6	0,54
	Espalda	7	0,63
	Cuello	2	0,18
	Genitales	1	0,09
	Glúteos	2	0,18
No reporta	3	0,27	

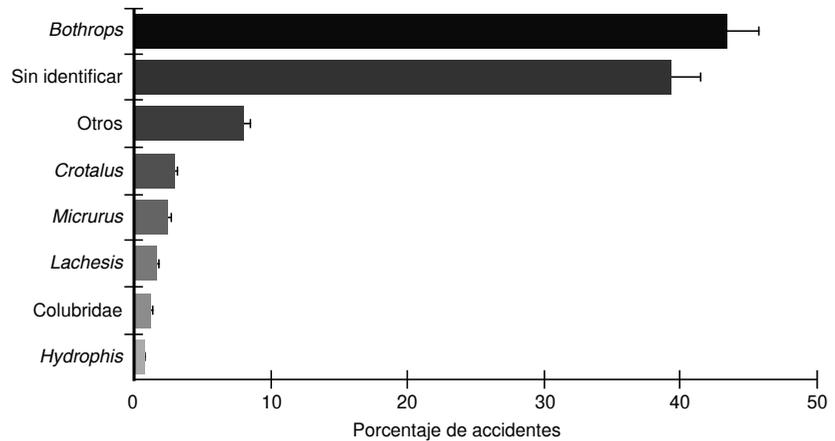
### **Serpientes responsables del ofidismo**

Los vipéridos son los responsables del mayor número de accidentes reportados en el departamento, entre los años 2008 y 2017. De un total de 1.110 casos, el 48,02 % fueron causados por esta familia, el 3,24 %, por la familia Elapidae, y el 1,26 %, por la familia Colubridae; para el 47,48 % restante, se desconoce la identificación de la serpiente. Respecto al género de las serpientes, el 43,60 % de los casos fueron atribuidos al género *Bothrops*, 2,88 % a *Crotalus*, 2,52 % a *Micrurus*, 1,53 % a *Lachesis*, 0,72 % a *Hydrophis* y 9,28 % a otros géneros que comprenden serpientes venenosas y no venenosas (figura 4); en el 39,46% de los casos, se omitió esta información.

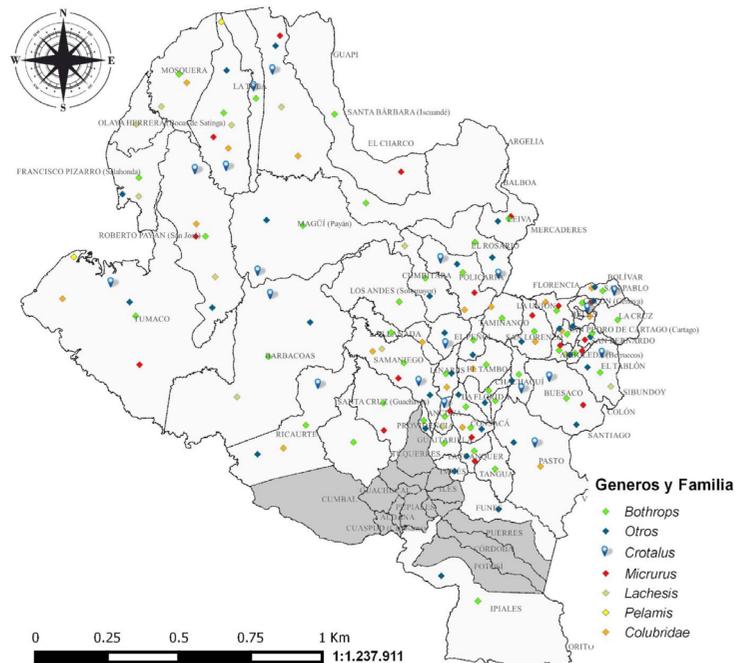
En la figura 5, se muestra la georreferenciación de los casos ocurridos en Nariño y los géneros de ofidios implicados en los mismos de acuerdo con la información consignada en las fichas de notificación, y en el cuadro 4, se presenta un listado de posibles especies de serpientes que potencialmente ocasionan o podrían ocasionar accidentes ofídicos teniendo en cuenta los registros en las bases de datos descritas en la sección de materiales y métodos.

A partir de las fichas de notificación confirmadas y en las que el agente causal fue reconocido, se extrajo la información sobre la sintomatología local y sistémica de los pacientes, y se identificaron los signos y síntomas más frecuentes. Esta información fue comparada en paralelo con descripciones previamente publicadas de las manifestaciones clínicas (locales y sistémicas) y las alteraciones paraclínicas características de cada tipo de envenenamiento (botrópico, crotálico, lachésico, elapídico) (12,36) (cuadros 5 y 6), con el objetivo de verificar la congruencia entre la especie que ocasionó el accidente y el cuadro clínico que presentaron los pacientes.

Aquellos que sufrieron envenenamiento por el género *Bothrops*, generalmente, presentan síntomas locales como abscesos, dolor, edema, celulitis, fascitis, perfusión, equimosis, flictenas, gangrena, hemorragia local, eritema, linfadenitis regional, necrosis tisular, parestesias y hematomas, y manifestaciones sistémicas, como diarrea, epistaxis, emesis, anemia aguda, alteraciones en la visión, sialorrea, cefalea, gingivorragia, hemoptisis,



**Figura 4.** Agente causal del accidente ofídico y notificaciones atribuidas a los mismos en el departamento de Nariño durante el periodo 2008-2017. En negro, se resalta el género asociado con el mayor número de casos en el departamento. Las barras indican el error estándar para el periodo analizado.



**Figura 5.** Mapa de los municipios en los que se ha notificado accidentes ofídicos y los géneros asociados, en el departamento de Nariño, 2008-2017.

melena, náuseas, hematemesis, necrosis, choque hipovolémico y séptico, debilidad muscular y hematuria.

Por otra parte, el cuadro clínico del envenenamiento elapídico se caracteriza por escasos síntomas locales (dolor, edema, parestesia y celulitis) y manifestaciones sistémicas, como alteraciones de la visión, facies neurotóxica, náuseas, sialorrea, vómito, vértigo, cianosis, fallas respiratorias, choque hipovolémico y séptico.

En los cuadros 5 y 6, se listan las principales manifestaciones clínicas de los envenenamientos producidos por los géneros de serpientes responsables del ofidismo en Nariño y su ocurrencia con base en el número de casos totales por género.

**Cuadro 4.** Familias, géneros y posibles especies asociadas con el accidente ofídico en el departamento de Nariño

Familias y subfamilias		Géneros	Especies
Viperidae		<i>Bothrops</i>	<i>Bothrops asper</i>
			<i>Bothrops aff. atrox</i>
			<i>Bothrops punctatus</i>
			<i>Bothrops ayerbeii</i>
		<i>Lachesis</i>	<i>Lachesis muta</i>
Elapidae		<i>Crotalus</i>	<i>Crotalus durissus cumanensis</i>
		<i>Micrurus</i>	<i>Micrurus mipartitus*</i>
			<i>Micrurus ancoralis*</i>
			<i>Micrurus aff. spixii</i>
			<i>Micrurus aff. lemniscatus</i>
			<i>Micrurus clarki*</i>
		<i>Micrurus dumerilii*</i>	
<i>Hydrophis</i>	<i>Hydrophis platurus</i>		
Colubridae	Dipsadinae	<i>Leptodeira</i>	<i>Leptodeira annulata</i>
			<i>Leptodeira septentrionalis</i>
	Colubrinae	<i>Oxyrhopus</i>	<i>Oxyrhopus petola</i>
		<i>Oxybelis</i>	<i>Oxybelis brevirostris</i>
		<i>Leptophis</i>	<i>Leptophis ahaetulla</i>
	<i>Stenorrhina</i>	<i>Stenorrhina degenhardtii</i>	

\* Pitalúa, et al. (2018) determinó la distribución potencial de estas especies en Nariño a partir de modelamiento de nicho (65) y algunas de estas especies cuentan con ejemplares depositados y registrados en la colección zoológica de la Universidad de Nariño (datos no publicados).

**Cuadro 5.** Principales síntomas locales asociados con los géneros de serpientes de importancia médica en el departamento de Nariño, 2008-2017

Manifestaciones clínicas locales	<i>Bothrops</i>		<i>Lachesis</i>		<i>Micrurus</i>		<i>Hydrophis</i>		<i>Crotalus</i>		<i>Colubridae*</i>	
	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n
Absceso	24	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dolor	421	0,87	13	0,76	21	0,75	8	1	29	0,91	12	0,86
Edema	398	0,82	10	0,59	18	0,64	5	0,63	22	0,69	9	0,64
Equimosis	53	0,11	2	0,12	1	0,036	—	—	4	0,13	1	0,07
Eritema	189	0,39	6	0,35	11	0,39	3	0,38	14	0,44	4	0,29
Flictenas	36	0,07	3	0,18	—	—	—	—	3	0,09	—	—
Hematoma	34	0,07	—	—	2	0,07	—	—	1	0,03	—	—
Celulitis	122	0,25	4	0,24	7	0,25	3	0,38	9	0,28	2	0,14
Fasceítis	8	0,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mionecrosis	5	0,01	1	0,06	—	—	—	—	—	—	—	—
Alteraciones en la circulación/perfusión	16	0,03	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,07
Gangrena	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
Hemorragias	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
Linfadenitis regional	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Necrosis tisular	20	0,04	1	0,06	—	—	—	—	1	0,03	—	—
Paresia local y regional	—	—	—	—	—	—	—	—	5	0,16	—	—
Parestesias	68	0,14	3	0,18	9	0,32	—	—	—	—	2	0,14
Sangrado	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Adenopatía	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Calambres	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prurito	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rubor	—	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—	—
Dolo lumbar	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X

fi: frecuencia; fi/n: frecuencia relativa donde n es el número de casos por género

n: número de casos por género; \*: No se informa el género; -: datos no reportados; X: se omitieron las frecuencias de estos síntomas locales clasificados en el ítem 'otros' en la ficha de notificación, ya que podrían representar datos sesgados en comparación con los que se listan en la ficha.

No se incluyen síntomas sin registro en el cuadro clínico de los pacientes (hipotermia).

**Cuadro 6.** Principales síntomas sistémicos asociados con los géneros de serpientes de importancia médica en el departamento de Nariño, 2008-2017

Manifestaciones clínicas sistémicas	<i>Bothrops</i>		<i>Lachesis</i>		<i>Micrurus</i>		<i>Hydrophis</i>		<i>Crotalus</i>		Colubridae*	
	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n	fi	fi/n
Alteraciones de la visión	25	0,05	1	0,06	3	0,11	-	-	2	0,063	-	-
Bradycardia	18	0,04	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Cefalea	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrea	9	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dificultad para hablar	13	0,03	1	0,06	-	-	1	0,13	2	0,06	-	-
Disfagia	2	0,004	-	-	-	-	2	0,25	-	-	-	-
Epistaxis	7	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escalofríos	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Falla renal	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Facies neurotóxica	9	0,02	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Fiebre	X		-	-	-	-	X		X		X	
Gingivorragia	46	0,10	-	-	2	0,07	-	-	2	0,063	-	-
Hemoptisis	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotensión	37	0,08	-	-	-	-	-	-	1	0,031	-	-
Mareo	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsiones	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disminución del llenado capilar	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dificultad respiratoria	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematuria	24	0,05	-	-	-	-	-	-	2	0,06	1	0,07
Alteraciones de la coagulación	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Calor	X		-	-	-	-	X		-	-	-	-
Diaforesis	X		-	-	-	-	-	-	X		-	-
Hipertermia	-		-	-	X		-	-	-	-	-	-
Dolor abdominal	38	0,08	3	0,18	2	0,07	-	-	-	-	-	-
Alteración sensorial	9	0,02	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Debilidad muscular	66	0,14	3	0,18	5	0,18	-	-	4	0,13	-	-
Hematoquexia	4	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Midriasis	-		-	-	-	-	-	-	-	-	X	
Náuseas	135	0,28	3	0,18	14	0,5	-	-	-	-	3	0,21
Parestesias	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptosis palpebral	1	0,002	-	-	-	-	1	0,13	-	-	-	-
Choque hipovolémico	10	0,021	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Choque séptico	8	0,02	1	0,06	1	0,04	-	-	1	0,03	1	0,07
Sialorrea	17	0,04	-	-	-	-	-	-	1	0,03	-	-
Síndrome compartimental	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vértigo	44	0,09	1	0,06	4	0,14	-	-	2	0,06	1	0,07
Vómito	89	0,18	2	0,12	3	0,11	-	-	5	0,16	1	0,07
Choque anafiláctico	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taquipnea	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Melanemesis	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alteración de la conciencia	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coluria	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paro cardiorrespiratorio	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertensión	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulación intravascular diseminada	11	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia subaracnoidea	3	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edema cerebral	3	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Falla ventilatoria	9	0,02	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Coma	3	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anemia aguda	18	0,04	-	-	1	0,04	-	-	2	0,06	-	-
Infección respiratoria aguda	9	0,02	1	0,06	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Oliguria	13	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cianosis	9	0,02	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Hematemesis	27	0,06	-	-	-	-	1	0,13	-	-	-	-

fi: frecuencia; fi/n: frecuencia relativa donde n es el número de casos por género

n: número de casos por género; \*: no se informan géneros relacionados; -: datos no reportados; X: se omitieron las frecuencias de estos síntomas sistémicos clasificados en el ítem 'otros' en la ficha de notificación, ya que podrían representar datos sesgados en comparación con los que se listan en la ficha.

No se incluyen síntomas sin registro en el cuadro clínico (diplopía, estrabismo divergente, falla orgánica multisistémica, facies miasténica, melenas, mialgias, oftalmoplejía, papiledema, rabdomiólisis, arritmia cardíaca, paro respiratorio).

### **Manejo del accidente ofídico por parte de la entidad de salud**

Los centros hospitalarios provistos de suero antiofídico son: Hospital San Andrés E.S.E., en Tumaco; Hospital Sagrado Corazón de Jesús E.S.E., en El Charco; Hospital Lorencita Villegas de Santos E.S.E., en Samaniego, y Fundación Hospital San Pedro y Hospital Universitario Departamental de Nariño, en San Juan de Pasto. En estos centros de salud, se atiende el mayor número de accidentes ofídicos que suceden en Nariño y en departamentos cercanos, como Cauca y Putumayo.

De acuerdo con la sintomatología local y sistémica, la mayoría de los casos fueron leves ( $n=647$ ); de estos, el 63,37 % de los pacientes fueron tratados con suero antiofídico.

El cuadro 7 muestra los tipos de sueros antiofídicos utilizados en el manejo de casos con grado de envenenamiento leve, moderado y grave, durante el periodo comprendido entre 2008 y 2017. El suero polivalente fue utilizado en 711 casos (64,05 %), el monovalente fue empleado en el tratamiento de 54 casos (4,86 %) y el suero antiofídico anticoral fue usado en 4 casos (0,52 %). En promedio, los accidentes botrópicos leves se trataron con tres viales (rango de 1 a 12), los moderados, con cinco viales (rango de 1 a 21), y los graves, con siete viales (rango de 1 a 20). En promedio, los accidentes crotálicos leves se trataron con tres viales (rango de 1 a 8), los moderados, con cinco viales (rango de 1 a 12), y los graves, con siete viales (rango de 7 a 8).

### **Discusión**

#### **Frecuencia e incidencia de los accidentes ofídicos**

Según los estudios retrospectivos sobre la epidemiología del accidente ofídico, en otros departamentos de Colombia se presentaron frecuencias menores a las reportadas para Nariño (111 casos anuales), entre 2008 y 2017; por ejemplo, en el departamento del Cauca, se reportó una frecuencia de 42 casos por año entre 2000 y 2008, y en los departamentos de Magdalena y Sucre, se reportaron promedios de 97 y 18 casos, durante un periodo de 5 y 6 años, respectivamente (2,37). No obstante, la incidencia del ofidismo en Nariño fue menor respecto a los mismos departamentos en ese periodo (23-25,38-44). Estas diferencias se explican por las variaciones de la densidad poblacional en los departamentos durante los años de estudio, así como por los distintos periodos analizados y el número total de casos acumulados.

Los municipios más afectados por el accidente ofídico en el departamento de Nariño fueron aquellos localizados en las zonas bajas y costeras, lo que concuerda con los resultados expuestos por Cuéllar, *et al.* (2). Estos municipios se caracterizan por presentar ecosistemas que favorecen la presencia de serpientes, por ejemplo, el municipio de San Andrés de Tumaco

**Cuadro 7.** Gravedad del accidente ofídico, administración y tipo de suero antiofídico utilizado, en el departamento de Nariño, 2008-2017

Variable	Característica	n	Porcentaje	Casos tratados con suero antiofídico	Porcentaje	Tipo de suero		
						1	2	3
Gravedad del accidente	Leve	647	58,29	410	63,37	378	29	3
	Moderado	352	31,71	281	79,83	258	22	1
	Grave	96	8,65	75	78,13	72	3	0
	No envenenamiento	15	1,35	4*	26,67	3	0	0

\*Solo se registra el tipo de suero en 3 de los 4 casos.

Los tipos de suero (1, polivalente (botrópico, lachésico, crotálico), 2, monovalente, 3, anti-coral) se diferencian de acuerdo con la información consignada en las fichas de notificación del accidente ofídico, versiones 2008 a 2017.

situado sobre la llanura pacífica, una región lluviosa que incluye zonas de bosque pluvial premontano y bosque húmedo tropical y abarca desde el nivel del mar hasta los 600 metros de altura (45).

El aumento del número de casos y la incidencia anuales del accidente ofídico en Nariño entre 2008 y 2013, podría explicarse por el incremento en los registros desde que la ficha única de notificación de accidente ofídico y el protocolo de vigilancia del evento fueron implementados en el año 2005, y divulgados a nivel nacional a comienzos del 2007 (42), lo cual logró cada vez una mayor preocupación por notificar el evento de parte de los centros de salud.

Entre 2014 y 2015, el número de casos fue relativamente constante tanto en Nariño como en Colombia, lo cual refleja una notificación más constante del evento (23,44). El descenso de casos entre 2016 y 2017 en Nariño, en contraste con el incremento de casos en el país (4.704 y 4.978, respectivamente), puede deberse a un hecho real o a cuestiones de subregistro; pese a que este fenómeno ha disminuido paulatinamente, no ha desaparecido por completo y es expuesto de forma preocupante por varios autores (12,28,37).

Desde el año 2009 hasta la semana epidemiológica 39 de 2011, se reportaron 96 fallecimientos ante el Sivigila, con una mortalidad promedio de 0,7 % casos por cada 1'000.000 de habitantes colombianos, y los departamentos de Antioquia, Bolívar, Córdoba y Nariño fueron los más afectados (30,46). En 2013, año en el que se reportó el mayor número de accidentes ofídicos en Nariño, se notificaron 28 muertes de pacientes en Córdoba, Nariño y Sucre, con una letalidad del 0,64 % y una mortalidad de 0,59 casos por 1'000.000 de habitantes para el país; ese mismo año, Nariño ocupó el quinto lugar a nivel nacional y la lista fue encabezada por el municipio de Tumaco (46).

Es preocupante el registro de defunciones para el departamento. Los registros de 27 defunciones entre el 2008 y 2017 demuestran que los pacientes notificaron el accidente relativamente rápido ante un centro hospitalario; sin embargo, de acuerdo con las descripciones clínicas, la mayoría de los casos fueron graves, lo cual dificultó el tratamiento oportuno. Además, en el 47,48 % de los casos no se reporta el género o la especie de la serpiente agresora, lo que dificulta la selección del tipo de suero (polivalente o monovalente) por parte del personal médico si no se tiene suficiente conocimiento de las manifestaciones clínicas propias de cada envenenamiento; esto podría conducir al uso incorrecto del suero y, como consecuencia, a no obtener el efecto neutralizador esperado; por ejemplo, uno de los casos de muerte fue atribuido a una especie del género *Micrurus* y el paciente fue tratado con suero polivalente (botrónico, lachésico y crotálico), desconociéndose las razones de dicha decisión. Por otro lado, el número de ampollas que se utilizó en estos envenenamientos graves, 10 viales, no era el recomendado por el protocolo de manejo (47) y solamente en el 38,46 % de los casos se cumplió con lo establecido.

Con respecto a la frecuencia estacional de los accidentes ofídicos, se observó que son más frecuentes trimestralmente entre mayo y julio, y alcanzan una máxima frecuencia e incidencia en el mes de julio. Lo anterior concuerda con los resultados de los informes finales de ofidismo presentados por el Instituto Nacional de Salud durante los últimos 10 años (23-25,38-44) y con los análisis descriptivos realizados en los departamentos de Sucre (37) y Magdalena (2). Las condiciones climatológicas en Nariño entre los meses de abril a julio, caracterizadas por fuertes precipitaciones (2.250 mm) en los

núcleos y sectores lluviosos del departamento (48,49), podrían favorecer el incremento de los accidentes ofídicos debido a la dificultad de localizar serpientes en el momento de eliminar malezas en los cultivos durante las actividades agrícolas, al tránsito por zonas inundadas y a caminar por senderos abiertos o trochas. Entre los meses de octubre a enero, el número de encuentros fortuitos con serpientes posiblemente disminuye, ya que las precipitaciones se reducen considerablemente (1.000-1.750 mm), incluso produciendo sequías (48,49).

Boadas, *et al.*, informaron que la frecuencia de casos de ofidismo en Venezuela fue significativamente mayor en la estación de alta pluviosidad (junio a septiembre) y, menor, en la de mediana pluviosidad (octubre a enero) (50). En Costa Rica, el análisis del accidente ofídico en relación con las temporadas de mayores precipitaciones, muestra una asociación negativa con la frecuencia de casos ocurridos en el sur del Valle del Pacífico (región húmeda) y una asociación positiva en el norte del Valle del Pacífico (región seca). Estos patrones implican que las variaciones meteorológicas en los diferentes países guardan relación con el comportamiento del evento (2) por ser factores determinantes en la oferta de presas para las serpientes y en su fenología reproductiva (51).

A nivel regional, el trimestre de mayor incidencia (mayo-julio) se relaciona estrechamente con las temporadas de las cosechas de café, palma de aceite y otros cultivos, incluyendo los ilícitos; sus plantaciones, al generar importantes cantidades de hojarasca heterogénea (necromasa), se convierten en nichos apropiados para la proliferación de serpientes (52) y, por ende, en un riesgo potencial de sufrir accidentes ofídicos.

El sexo más afectado fue el masculino, aspecto que es igual a lo observado en trabajos similares (2,14,23-25,37,42-44). Es probable que la mayor frecuencia de accidentes en la población masculina se deba a las actividades de trabajo de campo (agricultura) culturalmente asignadas a los hombres que, por tal razón, se ven obligados a caminar por senderos abiertos o trochas y a permanecer en terrenos donde habitan las serpientes. Independientemente de lo anterior, en este trabajo se reporta que las labores de tipo doméstico, actividades realizadas por mujeres, también están asociadas a accidentes ofídicos.

Dentro de los municipios, las zonas donde predominaron los accidentes ofídicos fueron las rurales, las dispersas o ambas (74,50 %); estos resultados concuerdan con los informes anuales del Instituto Nacional de Salud, lo cual confirma lo expuesto por la tipología establecida en el protocolo de vigilancia (31), donde se afirma que en las zonas rurales o áreas dispersas se incrementa el riesgo de accidente ofídico (14,37).

Por otro lado, para la región pacífica, las etnias víctimas de ofidismo fueron principalmente: negro, mulato y afrocolombiano, y el rango de edad más afectado fue el de 16 a 30 años, resultados que concuerdan con lo reportado en la mayoría de las investigaciones sobre epidemiología del accidente ofídico (2,14,23-25,37,43,44,46,48,50,53,54).

Los motivos por los cuales existe mayor frecuencia de ofidismo en esta población etaria, están relacionados con el hecho de ser esta región del país una de las más productivas en agricultura y deforestación sistemática; por otra parte, existen muchos jóvenes trabajadores y menores de edad que habitan en zonas rurales o que acompañan a los adultos a sus jornadas laborales en el campo, por la carencia de educación en materia de

prevención del accidente ofídico, encuentros accidentales o, simplemente, la curiosidad e imprudencia al enfrentarse a una serpiente (50).

### **Serpientes responsables del ofidismo**

En el periodo de 2008 a 2017, el género *Bothrops* ocasionó el mayor número (43,60 %) de accidentes ofídicos en el departamento. La información suministrada por las fichas técnicas en estos casos evidencia la presencia de huellas de colmillos en el sitio de la mordedura, y sintomatología local y sistémica propia del accidente botrópico. Este género ha sido reportado como el principal agente causal de ofidismo en diferentes trabajos a nivel nacional e internacional (2,14,37,50).

El amplio rango de distribución de algunas de las especies (por ejemplo, *Bothrops asper*), su relativa abundancia y la capacidad de habitar en lugares crípticos o con cierto grado de intervención, son las principales razones por las cuales este género genera el mayor número de envenenamientos. En Nariño, este género se distribuye principalmente sobre la vertiente oeste de la Cordillera Occidental, en la región pacífica, lo que explicaría que el 78,47 % de los casos se presenten en dicha zona (cuadro 1, figuras 1 y 5) (53).

El agente causal del accidente no fue identificado en 47,48 % de los casos, posiblemente porque la serpiente no se capturó (67,03 %) (cuadro 3), o por ausencia de registro fotográfico, muerte y deterioro de la serpiente, desconocimiento de su nombre común y fallas en la descripción del espécimen, lo cual obstaculiza su reconocimiento taxonómico.

La integración de la georreferenciación de los casos, el agente causal y las especies de serpientes reportadas en Nariño por las diferentes bases de datos, permitieron identificar los municipios donde existe mayores probabilidades de sufrir un accidente ofídico y reconocer especies potencialmente peligrosas en el departamento (figuras 4 y 5). Además, teniendo en cuenta la sintomatología local y sistémica y el hecho de que el 78,74 % de estos casos evidencian huellas de colmillos en el lugar de la mordedura (cuadro 3), es probable que las serpientes responsables de estos accidentes sean principalmente de dentición solenoglifa (familia Viperidae) por presentar colmillos grandes, retráctiles y localizados en la parte anterior de la maxila; mientras que las serpientes proteroglifas y opistoglifas tienen colmillos pequeños, situados hacia la parte media-anterior y posterior de la maxila, respectivamente, lo cual dificulta un poco más la mordedura (12). Entre los géneros que podrían estar involucrados en dichos accidentes, están *Bothrops*, *Bothriopsis*, *Bothriechis*, *Bothrocophias*, *Lachesis* y *Porthidium* (figura 4, cuadro 4).

De los cinco géneros potencialmente peligrosos en el departamento: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*, *Micrurus* e *Hydrophis*, este último fue el que presentó menor incidencia (0,72 %), hecho que concuerda con lo expuesto por Ayerbe en el 2008 y 2009 (12) quien denominó a este accidente como “el más raro de todos” y solo reportó tres accidentes ocasionados por la especie *Hydrophis platurus*, anteriormente denominada *Pelamis platurus*. En este estudio, se reportan ocho casos durante los 10 años. Su poca frecuencia se relaciona con la historia natural de esta especie de hábitos migratorios. Aunque es la serpiente con mayor rango de distribución en el mundo, es marina, se aproxima a la costa Pacífica (donde se han reportado los accidentes) entre enero y mayo; se caracteriza por poseer colmillos muy pequeños en la parte anterior de la maxila (dentición proteroglifa), lo cual dificulta la inoculación de veneno (3,12).

Resulta desconcertante el hecho de que el género *Crotalus* representara el 2,88 % de los casos, ya que no existen registros de la especie en Nariño. *Crotalus durissus cumanensis* es la subespecie del género con distribución en Colombia. Se encuentra en el norte de la costa Atlántica, el valle del río Magdalena y la Orinoquía, su distribución más al sur incluye al municipio de Garzón en el departamento del Huila y los municipios de Inzá y Páez en el departamento del Cauca (1,3,12,59,60); habita un rango altitudinal que abarca desde el nivel del mar hasta cerca de los 2.500 m, en el centro del país (3).

Los accidentes ofídicos ocasionados por esta especie son catalogados como raros por Ayerbe (2008, 2009) ya que tienen una incidencia menor del 1 % (12). Los casos notificados en Nariño podrían explicarse como resultado de un reconocimiento equívoco por parte del paciente o del personal médico encargado del registro, posiblemente por ausencia de fotografía o captura del espécimen, pues en el 68,75 % de estos casos, aunque se identificó a la serpiente, no existe evidencia de dicha identificación.

Es difícil suponer que, con la característica física (el cascabel) que presentan estas serpientes se puedan confundir con otras, pero existe la posibilidad de confundirla con serpientes que emiten sonidos similares con las escamas de la cola (55). Una explicación alternativa sería que, ocasionalmente, las cascabeles son transportadas por los llamados 'culebreros' hacia regiones del país donde normalmente no habitan con fines de entretenimiento, porque se tiene la creencia de que el cascabel de esta especie 'cura el cáncer' (2,3), sin descartar el tráfico de fauna.

Infortunadamente, esta explicación es difícil de sustentar porque, en las fichas de notificación de los casos por esta especie, la actividad registrada durante el accidente fue: actividad agrícola (40,63 %), oficios domésticos (18,75 %), actividad no descrita bajo la categoría 'Otros', y otras, como recreación, recolección de desechos y caminar por senderos o trochas. Por lo anterior, los casos atribuidos a *C. durissus cumanensis* no pueden ser homologados, pues la clínica reportada no es la típica del envenenamiento crotálico en Suramérica, con una o dos excepciones (cuadros 5 y 6).

Será relevante hacerles seguimiento a las nuevas notificaciones de casos por esta especie, con el fin de confirmar la veracidad de los datos; además, capacitar al personal de salud que los registra para que reconozcan las especies potencialmente peligrosas en Nariño, a partir de la información suministrada por los pacientes. De esta manera, se relacionarían mejor las manifestaciones clínicas del envenenamiento con el agente causal, y se lograría brindar tratamientos más efectivos.

### **Manejo del accidente ofídico por profesionales de la salud**

La mayoría de los envenenamientos fueron tratados con el suero polivalente disponible en Colombia, capaz de neutralizar el veneno de varios géneros de serpientes de la misma familia (*Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*), asociados al accidente ofídico en el departamento (56,57).

Si el personal médico tiene información sobre el agente agresor y sabe que la mayoría de los accidentes en el país son ocasionados por el género *Bothrops*, tratará a los pacientes con este tipo de suero. No obstante, también es probable que, por desconocer el género o la especie que causó el accidente, se emplee suero antiofídico por ser el de mayor espectro.

Generalmente, las dosis de suero antiofídico empleadas para el envenenamiento botrópico en Nariño, son las recomendadas en el protocolo de manejo; en este se establece que los casos leves deben manejarse con dos ampollas de las producidas por el Instituto Nacional de Salud, los moderados, con cuatro ampollas, y los graves, con seis ampollas. Sin embargo, no se emplean las recomendadas para el accidente crotálico, en el cual se deben aplicar seis ampollas en casos leves, ocho en el moderado y 10 en el grave. El número de ampollas se duplica en cada caso, cuando se usa el suero producido por los Laboratorios *Probiol*, S. A. (47).

También, se encontraron reportes de casos graves en los cuales no se usó el número de ampollas requeridas y, además, que se usó suero antiofídico en 26,67 % de los pacientes registrados como 'sin envenenamiento' (cuadro 7); esta situación es similar a la que ocurría en el departamento de Santander a finales del siglo pasado (González VG. Seroterapia y tratamiento del accidente ofídico en el departamento de Santander. Primer Simposio Colombiano de Toxinología. Medellín: 1998. p. 149-55).

Durante los 10 años analizados, se empleó el suero monovalente en 54 casos, leves, moderados o graves, lo que sugiere que el personal médico tenía mayor certeza del agente causal, porque el ejemplar fue capturado, fotografiado o reconocido por las descripciones de la víctima. Sin embargo, los centros de salud han informado que, cuando la serpiente es reconocida y no existe provisión del suero apropiado, se utiliza indistintamente el polivalente (2,12,46). Esta situación es grave desde el punto de vista clínico, ya que se incrementa el riesgo de desencadenar un cuadro de alergia al suero.

Por otra parte, en los centros hospitalarios de primer nivel que no cuentan con el equipo necesario, la falta de actualización de las fichas de notificación obligatorias, su incorrecto manejo y la dificultad para diagnosticar alteraciones como el edema cerebral o la hemorragia subaracnoidea, entre otras, favorecen el subregistro de los síntomas locales y sistémicos, y esto se refleja en inconsistencias entre el cuadro clínico y el tratamiento administrado.

En este sentido, Cuéllar-Gordo, *et al.* (2), Zambrano (46) y Ayerbe (Ayerbe S. Seroterapia y tratamiento del accidente ofídico en el departamento del Cauca. Primer Simposio Colombiano de Toxinología. Medellín, 1998. p. 149-55), manifiestan que prevalecen fallas en el cumplimiento del protocolo de manejo del accidente ofídico, pues, en algunos casos, no existe coherencia entre la identificación del género de la serpiente, el cuadro clínico y la clasificación de la gravedad del accidente, y la dosis y el tipo de suero antiofídico administrado.

A partir de este análisis retrospectivo, se concluye que la provincia biogeográfica más afectada es la Pacífica, y que el municipio de San Andrés de Tumaco presenta el mayor número de casos, por lo cual su población tiene mayor riesgo de sufrir un accidente ofídico dada la diversidad de especies que alberga. El género *Bothrops* es el responsable de la mayoría de los accidentes en Nariño, los cuales ocurren generalmente en las áreas rurales, afectan principalmente a la población masculina y son más frecuentes en el mes julio.

En este contexto, es necesario alertar a las entidades de salud pública, con el fin de mejorar el aprovisionamiento de suero, principalmente, en esta región y, así, lograr un tratamiento oportuno. El análisis del manejo de los accidentes en nuestro departamento deja en evidencia la necesidad de capacitar al personal médico en el reconocimiento del cuadro clínico de cada tipo de envenenamiento y la atención de los pacientes cumpliendo con los protocolos dispuestos para este fin.

## Agradecimientos

Al Instituto Departamental de Salud del departamento de Nariño, por facilitar las bases de datos con las cifras consolidadas de accidente ofídico ante el Sivigila; al Grupo de Investigación en Ecología Evolutiva, por las gestiones ante las diferentes instituciones; a los profesores Guillermo Castillo-Belalcázar, Eduardo Aquiles Gutiérrez-Zamora, Fedra Lorena Ortiz-Benavides y Jaqueline Mena-Huertas de la Universidad de Nariño, por los aportes al documento en las diferentes etapas de construcción; a Lorena Erazo-Ordóñez, Diego Fernando Bastidas-Terán y Orlando Ferney Castro-Meneses, por su apoyo y colaboración durante la investigación.

## Referencias

- Campbell J, Lamar W. The venomous reptiles of the western hemisphere. The Herptile. New York: Cornell University; 2004. p. 422
- Cuéllar-Gordo LC, Amador-Orozco B, Olivares-Goenaga G, Borré-Ortiz YM, Pinedo-Otálvaro J. Comportamiento epidemiológico del accidente ofídico en el departamento del Magdalena, Colombia (2009-2013). *Revista Ciencias de la Salud*. 2015;14:161-77. <https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.02>
- Lynch JD. El contexto de las serpientes de Colombia con un análisis de las amenazas en contra de su conservación. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 2012;36:435-49.
- Ministerio de la Protección Social. Resolución número 2934 de 2004. Diario Oficial No. 45.672 de septiembre 15 de 2004. Bogotá, D.C.: Minprotección; 2004. p. 1-2.
- Duque JF, Sánchez A, Fierro L, Garzón S, Castaño RS. Venenos de serpientes y moléculas antiveneno. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 2007;31:109-37.
- Gutiérrez JM. Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. *Rev Biol Trop*. 2002;50:377-94.
- Boldrini-França J, Cologna CT, Pucca MB, Bordon K de CF, Amorim FG, Anjolette FAP, *et al.* Minor snake venom proteins: Structure, function and potential applications. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1861:824-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.12.022>
- Chippaux JP, Williams V, White J. Snake venom variability: Methods of study, results and interpretation. *Toxicon*. 1991;29:1279-303. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(91\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0041-0101(91)90116-9)
- Alape-Girón A, Sanz L, Escolano J, Flores-Díaz M, Madrigal M, Sasa M, *et al.* Snake venomomics of the lancehead pitviper *Bothrops asper*: Geographic, individual, and ontogenetic variations. *Proteome*. 2008;7:3556-71. <https://doi.org/10.1021/pr800332p>
- Franco F. Origem e diversidade das serpentes. En: Cardoso JL, França FO, Wen FH, Malaque CM, Haddad Junior V, editors. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo, SP: Sarvier; 2003. p. 13-32.
- Uetz P. The Reptile Database. Fecha de consulta: 6 de marzo de 2018. Disponible en: <http://reptile-database.reptarium.cz/search?search=Bothrocophias&submit=Search>
- Ayerbe-González S. Ofidismo en Colombia, enfoque, diagnóstico y tratamiento. En: Ordóñez CA, Ferrada R, Buitrago R. *Cuidados intensivos y trauma*. Segunda edición. Bogotá, D. C.: Editorial Médica; 2009. p. 1143-67.
- Carrasco PA, Mattoni CI, Leynaud GC, Scrocchi GJ. Morphology, phylogeny and taxonomy of South American bothropoid pitvipers (Serpentes, Viperidae). *Zool Scr*. 2012;41:109-24. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6409.2011.00511.x>
- Wallach V, Williams KL, Boundy J. *Snakes of the world. A catalogue of living and extinct species*. First edition. Boca Raton: CRC Press; 2014. p. 1-1237.
- Gutiérrez JM, Williams D, Fan HW, Warrell DA. Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon*. 2010;56:1223-35. <http://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.11.020>
- Organización Mundial de la Salud. Mordeduras de serpiente. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/animal-bites>

17. Valderrama R. Animales ponzoñosos de Latinoamérica. *Biomédica*. 2010;30:5-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.145>
18. Bravo CA. Modelo matemático epidemiológico para estimar el sub-reporte de envenenamientos por serpientes en Colombia. Bogotá, D.C.: Universidad de los Andes; 2015.
19. Rodríguez-Vargas AL. Comportamiento general de los accidentes provocados por animales venenosos en Colombia, 2006-2010. *Rev Salud Pública*. 2012;14:1005-13.
20. Hernández-Camacho J, Hurtado-Guerra A, Ortiz-Quijano R, Walschburger T. Unidades biogeográficas de Colombia. En: Halffter G, editor. *La diversidad biológica de Iberoamérica*. Primera edición. México: Instituto de Ecología, A.C.; 1992. p. 105-45.
21. Delgado A, Ruiz S, Arévalo L, Castillo G, Viles N. Plan de acción en biodiversidad del departamento de Nariño 2006-2030. Pasto: Corponariño, Gobernación de Nariño - Secretaría de Agricultura, Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt, Unidad Administrativa Especial del Sistema de Parques Nacionales Naturales - UAESPNN - Territorial Surandina, Universidad de Nariño, Universidad Mariana y Asociación para el Desarrollo Campesino; 2008. p. 205.
22. Lynch JD, Angarita-Sierra T, Ruiz-Gómez FJ. Programa Nacional para la Conservación de las Serpientes presentes en Colombia. Bogotá, D.C.: Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, Universidad Nacional de Colombia e Instituto Nacional de Salud; 2014. p. 128.
23. León LJ. Informe final del evento accidente ofídico, Colombia, 2015. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2015.
24. León LJ. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2016. Sivigila. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2016. p. 1-33.
25. Rojas MA. Accidente ofídico Colombia, 2017. Sivigila. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 1-16.
26. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 52 de 2018. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2018.
27. Gómez JP. Accidente por animales ponzoñosos y venenosos: su impacto en la salud ocupacional en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2011;29:419-31.
28. Charry-Restrepo H. Epidemiología del accidente ofídico en Colombia. *Temas de Toxinología*. 2006;1:1-14.
29. Noguera-Urbano EA. Mastozoología en Nariño y algunos comentarios sobre la biogeografía de la región. *Rev Ciencias*. 2016;1:1-20.
30. Ministerio de Salud. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Fecha de consulta: 13 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/SIVIGILA.aspx>
31. Walteros D, Paredes A. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Accidente ofídico. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2014. p.1-29.
32. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo general, 2005. Fecha de consulta:15 de septiembre de 2018. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-general-2005-1>
33. Sistema de Información sobre Biodiversidad de Colombia. SIBColombia. Fecha de consulta: 13 de agosto de 2018. Disponible en: <https://sibcolombia.net/>
34. Global Biodiversity Information Facility. Colombia. Fecha de consulta: 13 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.gbif.org/country/CO/summary>
35. Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Geoportal. Fecha de consulta:13 de agosto de 2018. Disponible en: <http://geoportal.igac.gov.co/>
36. Sarmiento-Acuña K. Aspectos biomédicos del accidente ofídico. *Universitas Médica*. 2012;53:68-85.
37. Márquez MA, Gómez GM. Accidente ofídico en el departamento de Sucre, Colombia. *NOVA*. 2015;13:39-46. <https://doi.org/10.22490/24629448.1715>
38. Heredia D. Comportamiento del accidente ofídico en Colombia, 2008. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2008. p. 1-18.
39. Heredia D. Informe anual de accidente ofídico, 2009. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2009. p. 1-17.

40. Heredia D, Paredes AE. Informe final del evento accidente ofídico en Colombia hasta el décimo tercer periodo epidemiológico 2010. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2010. p. 1-22.
41. Paredes AE. Informe del evento accidente ofídico, hasta el periodo epidemiológico 13 de 2011. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2011. p. 1-24.
42. Paredes AE. Informe del evento accidente ofídico final año 2012. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2012. p. 1-22.
43. Paredes AE. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2013. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2014. p. 1-28.
44. León LJ. Informe final del evento accidente ofídico Colombia, año 2014. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2014. p. 1-28.
45. Tejada C, Otero L, Castro L, Afanador F, Devis A, Solano J, *et al.* Aportes al entendimiento de la Bahía de Tumaco. Entorno oceanográfico, costero y de riesgos. Bogotá, D.C.: Centro Control Contaminación del Pacífico; 2003.
46. Zambrano ÁM. Accidente ofídico como evento de interés en salud pública en Colombia: aportes al diseño de estrategias de gestión (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
47. Peña LM, Zuluaga AF. Protocolo manejo del paciente intoxicado. Segunda edición. Medellín: Publicaciones VID; 2017. p. 240.
48. Molano J, Batista J. Calendario climatológico aeronáutico colombiano. Bogotá, D.C.: Sociedad Geográfica de Colombia, Academia de Ciencias Geográficas; 1967. p. 1-9.
49. Herrera MT, Beltrán G, Rincón AV, Gómez NF, Nariño. Características geográficas. Pasto: Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2016. p. 481.
50. Boadas J, Matos M, Bónoli S, Borges A, Vásquez-Suárez A, Serano L, *et al.* Reportes epidemiológicos. Perfil eco-epidemiológico de los accidentes por ofidios en Monagas, Venezuela (2002-2006). Boletín Malarial y Salud Ambient. 2012;LII:107-20.
51. Chaves LF, Chuang T, Sasa M, Gutiérrez JM. Snakebites are associated with poverty, weather fluctuations and El Niño. *Sci Adv.* 2015;1:e1500249. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500249>
52. Villavicencio-Enríquez L. Producción, pérdida de peso y tasas de descomposición de hojarasca en cafetales tradicional y rústico, y selva mediana, en Veracruz, México. *Revista Chapingo serie Ciencias Forestales y del Ambiente.* 2012;18:159-73. <https://doi.org/10.5154/r.rchscfa.2010.08.049>
53. Bolaños R. Las serpientes venenosas de centroamérica y el problema del ofidismo. Primera parte. Aspectos zoológicos, epidemiológicos y biomédicos. *Rev Cost Cienc Méd.* 1982;3:165-84.
54. Guerrero-Bermúdez FJ. Caracterización epidemiológica de los accidentes ofídicos, en pacientes pediátricos, Cartagena de Indias 2006-2007. *Revista Ciencias Biomédicas.* 2010;23-9.
55. Young BA. Snake bioacoustics: Toward a richer understanding of the behavioral ecology of snakes. *Q Rev Biol.* 2003;78:303-25. <https://doi.org/10.1086/377052>
56. Instituto Nacional de Salud. Suero antiofídico polivalente. Fecha de consulta: 8 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Produccion/Paginas/Suero-antiofidico-polivalente.aspx>
57. Laboratorios Probiol. Suero antiofídico. Fecha de consulta: 8 de agosto de 2018. Disponible en: <http://www.laboratoriosprobiol.com/newpage2>

Artículo original

## Desigualdades en salud según régimen de afiliación y eventos notificados al Sistema de Vigilancia (Sivigila) en Colombia, 2015

Liliana Hilarión-Gaitán, Diana Díaz-Jiménez, Karol Cotes-Cantillo, Carlos Castañeda-Orjuela  
Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** Las desigualdades en salud se generan por diferencias en las condiciones sociales y económicas, lo cual influye en el riesgo de enfermar y la forma de enfrentar la enfermedad.

**Objetivo.** Evaluar las desigualdades sociales en salud en Colombia, utilizando el tipo de afiliación al sistema de salud como un parámetro representativo (*proxy*) de la condición socioeconómica.

**Materiales y métodos.** Se trata de un análisis descriptivo y retrospectivo en el que se calcularon las tasas específicas de incidencia, ajustadas por edad y sexo, para eventos de notificación obligatoria, utilizando el régimen de afiliación (subsidiado o contributivo) como variable representativa del nivel socioeconómico. Las estimaciones se hicieron a nivel departamental para el 2015. Las desigualdades sociales se calcularon en términos de brechas absolutas y relativas.

**Resultados.** Se evidencian desigualdades sociales en la ocurrencia de eventos de notificación obligatoria, las cuales desfavorecen a la población afiliada al régimen subsidiado. En esta población, se reportaron 82,31 casos más de malaria *Plasmodium falciparum* por 100.000 afiliados, que los notificados en el régimen contributivo. Respecto a la brecha relativa, el pertenecer al régimen subsidiado se asocia con un aumento de 31,74 veces del riesgo de morir por desnutrición en menores de cinco años.

Otros eventos también presentaron profundas desigualdades, como los relacionados con la salud sexual y reproductiva (mortalidad materna, sífilis gestacional y sífilis congénita), las enfermedades infecciosas y las enfermedades transmisibles relacionadas con la pobreza (lepra y tuberculosis).

**Conclusión.** El tipo de afiliación al *Sistema General de Seguridad Social en Salud* en Colombia es un buen indicador del nivel socioeconómico, y es un factor predictor de mayor morbilidad y mortalidad prematura asociada con los factores determinantes sociales de la salud.

**Palabras clave:** disparidades en el estado de salud; sistemas de salud; vigilancia en salud pública; factores socioeconómicos; Colombia.

### Inequalities in health by regime of affiliation to the health system in events of obligatory notification, Colombia, 2015

**Introduction:** Inequalities in the health field are caused by the differences in the social and economic conditions, that influence the disease risk and the measures taken to treat the disease.

**Objective:** We aimed to estimate the social inequalities in health in Colombia, according to the type of affiliation to the health system as a proxy of socioeconomic status.

**Materials and methods:** We conducted a retrospective descriptive analysis calculating incidence rates age and sex adjusted for all mandatory reporting events using the affiliation regime (subsidized and contributory) as a socioeconomic proxy. Estimates were made at departmental level for 2015. Social inequalities were calculated in terms of absolute and relative gaps.

**Results:** We found social inequalities in the occurrence of mandatory reporting events in population affiliated to the Colombian subsidized regime (poor population).

In this population, 82.31 cases of *Plasmodium falciparum* malaria per 100,000 affiliates were reported more than those reported in the contributory regime. Regarding the relative gap, belonging to the subsidized regime increased by 31.74 times the risk of dying from malnutrition in children under 5 years of age.

Other events such as those related to sexual and reproductive health (maternal mortality, gestational syphilis and congenital syphilis); neglected diseases and communicable diseases related to poverty (leprosy and tuberculosis), also showed profound inequalities.

**Conclusion:** In Colombia there are inequalities by regime of affiliation to the health system. Measured socioeconomic status was a predictor of increased morbidity and premature mortality.

**Keywords:** health status disparities; health systems; public health surveillance; socioeconomic factors; Colombia.

**Recibido:** 09/04/18  
**Aceptado:** 15/05/19  
**Publicado:** 17/05/19

#### Citación:

Hilarión-Gaitán L, Díaz-Jiménez D, Cotes-Cantillo K, Castañeda-Orjuela C. Desigualdades en salud según régimen de afiliación y eventos notificados al Sistema de Vigilancia (Sivigila) en Colombia, 2015. *Biomédica*. 2019;39:737-47. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4453>

#### Correspondencia:

Liliana Hilarión-Gaitán, Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: 220 7700, extensión 1389  
lhilari@ins.gov.co

#### Contribución de los autores:

Liliana Hilarión-Gaitán y Carlos Castañeda: diseño del instrumento de análisis de la información de desigualdades  
Diana Díaz-Jiménez y Karol Cotes-Cantillo: discusión de resultados y redacción del manuscrito  
Todos los autores diseñaron y planearon metodológicamente el presente estudio.

#### Financiación:

Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud y el Observatorio Nacional de Salud.

#### Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan que no existe conflicto de intereses.

Las inequidades en salud son innecesarias, evitables e injustas, y se basan en las barreras que impiden que las personas obtengan condiciones de vida favorables (1). Las desigualdades en salud se generan por diferencias en las condiciones sociales y económicas, que influyen en los comportamientos de la población, sus estilos de vida, el riesgo de enfermar y las medidas adoptadas para hacer frente a la enfermedad (2,3). Estas desigualdades sociales deben ser identificadas, hay que estudiar sus causas, conocerlas, hacerles seguimiento y explicarlas mediante un sistema de vigilancia de la salud poblacional, pues su medición y caracterización permiten actuar sobre los determinantes sociales de la salud (3).

En Colombia persisten dichas desigualdades en salud. En las poblaciones con más necesidades básicas insatisfechas (NBI), se han encontrado las tasas más altas de desnutrición, bajo peso al nacer, mortalidad por enfermedad diarreica aguda y mortalidad por infección respiratoria aguda (4). En ocasiones, el evidenciar la existencia de desigualdades sociales es complejo; pese a los avances en los sistemas de información de salud en el país, aún persisten limitaciones.

El sistema de salud colombiano se ha caracterizado por no contar con datos públicos completos, ni con registros adecuados y unificados, que permitan obtener información actualizada sobre el estado de salud de la población de forma rápida y sencilla, lo cual ha llevado a la segmentación del mismo y a problemas en el registro de la calidad de la atención (5,6). Esta situación ha venido mejorando bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social, que ha creado y dispuesto un Sistema de Información en Salud para el análisis de los datos oficiales del país (7).

El sistema de salud colombiano tiene diversas modalidades de afiliación; los dos regímenes que cuentan con mayor población afiliada son el contributivo y el subsidiado. Al régimen contributivo, pertenecen personas con capacidad de pago, vinculadas mediante un contrato de trabajo, servidores públicos, pensionados y trabajadores independientes. Las personas pertenecientes al régimen subsidiado, por lo general, son de escasos recursos y están clasificadas en los niveles 1 o 2 del Sisbén (Sistema de Selección de Beneficiarios para programas sociales); son poblaciones especiales prioritarias, personas en condición de desplazamiento, menores desvinculados del conflicto armado, comunidades indígenas, personas mayores en centros de protección, población rural migratoria, personas del programa de protección a testigos, indigentes o población gitana (8). En esta medida, estos dos regímenes de afiliación representan poblaciones con condiciones socioeconómicas diferentes: los del régimen contributivo tienen 'mejores' condiciones que los del régimen subsidiado.

El objetivo del presente análisis fue avanzar en la medición de las desigualdades sociales en salud en Colombia, por medio de la combinación de fuentes de información oficiales, a partir del análisis de los eventos de interés de notificación obligatoria en salud pública, utilizando los niveles de afiliación contributivo y subsidiado como un indicador de la condición socioeconómica de los pacientes reportados al sistema de vigilancia.

### **Materiales y métodos**

Este es un análisis descriptivo y retrospectivo de los eventos de interés en salud pública en Colombia, reportados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), según el régimen de afiliación en salud para el 2015. Cada

evento fue analizado de acuerdo con la afiliación al Sistema Seguridad Social en Salud, cuyo objetivo es regular el servicio público esencial de salud y crear condiciones de acceso para toda la población residente del país. Sus modalidades de afiliación son la contributiva (capacidad de pago), la subsidiada (sin capacidad de pago), la especial y de excepción (magisterio y fuerzas militares), la no asegurada y aquella sin información.

Se calcularon las tasas de incidencia y de mortalidad nacionales y departamentales para el régimen de afiliación contributivo y subsidiado, ajustadas por edad y sexo; se calcularon por cada 100.000 personas mediante un método directo, utilizando la población de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2001 (9). Los numeradores correspondieron al número de casos reportados al Sivigila para cada evento incluido, mientras que los denominadores poblacionales se construyeron a partir de la base de datos única de afiliados del Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga) (10), de la cual se extrajo el reporte del número de afiliados, según edad, sexo y tipo de régimen, con corte al mes de diciembre de 2015. Los demás regímenes reportaron valores muy bajos de población afiliada (menos del 3,0 %) y, por lo tanto, no se consideraron.

Se calcularon las medidas de brecha absoluta y relativa para el análisis de las desigualdades sociales, como la diferencia y la razón entre las tasas de incidencia para el régimen subsidiado y el contributivo, respectivamente, para cada evento y departamento, evaluando las brechas que desfavorecen a la población afiliada al régimen subsidiado. Debido a la cantidad de información obtenida, en la primera parte de los resultados se hace una breve descripción del número de casos notificados al sistema de vigilancia según la categoría de afiliación (contributivo, subsidiado, especial, excepción, sin información y no asegurado), mencionando los cinco eventos más frecuentes.

En la segunda parte, se presentan los resultados de las tasas nacionales ajustadas por edad y sexo para los 61 eventos reportados, junto con sus respectivas mediciones de desigualdad según el régimen de afiliación. Finalmente, se describen los resultados de las tasas departamentales ajustadas por edad y sexo. Todos los análisis se realizaron en el lenguaje de programación R, versión 3.3.1, y Microsoft Excel.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio cumple con las normas científicas establecidas en la Resolución 008430 de 1993.

### **Resultados**

Se notificaron 630.598 casos al Sivigila durante 2015, de los cuales, 296.529 (47,02 %) correspondieron a afiliados al régimen subsidiado, 265.904 (42,17 %) al contributivo, 15.577 (2,47 %) a los regímenes especiales, y 15.488 (2,46 %) a los regímenes de excepción; 36.600 (5,80 %) se notificaron como personas no aseguradas y sobre 500 (0,07%) personas no se tenía información de afiliación al *Sistema General de Seguridad Social en Salud*.

Los cinco eventos más reportados a nivel nacional durante el 2015 fueron: en el régimen contributivo, varicela (25,13 %), agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia (18,47 %), dengue (17,57 %), violencia de género (sic) (8,48 %) y Chikungunya (8,10 %); en el régimen subsidiado, agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia (16,23 %), violencia de género (sic) (14,53 %), dengue (13,30 %), varicela (12,07 %) y

malaria por *Plasmodium vivax* (6,97 %); en el régimen especial, agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia (18,83 %), varicela (18,00 %), dengue (14,30 %), Chikungunya (11,87 %) y violencia de género (sic) (6,51 %); en el régimen de excepción, leishmaniasis cutánea (23,70 %), dengue (21,30 %), varicela (20,24 %), agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia (11,77 %) y violencia de género (sic) (4,43 %); y en población no asegurada, malaria por *Plasmodium falciparum* (16,20 %), malaria por *P. vivax* (14,73 %), violencia de género (sic) (13,40 %), agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia (13,78 %) y dengue (8,73 %).

De los 61 eventos notificados al Sivigila durante el 2015 y analizados en el presente artículo, 37 presentaron tasas de incidencia o de mortalidad más altas en el régimen subsidiado. Especialmente, para aquellos eventos trazadores de la calidad de la atención en salud, como: mortalidad en menores de cinco años por infección respiratoria aguda, enfermedad diarreica aguda y desnutrición; eventos relacionados con salud sexual y reproductiva, como mortalidad materna, sífilis gestacional y sífilis congénita; enfermedades infecciosas, como leishmaniasis, enfermedad de Chagas y malaria; y enfermedades transmisibles relacionadas con la pobreza, como lepra y tuberculosis (cuadro 1).

Respecto a las desigualdades absolutas, se evidenció que la mayor brecha que desfavorece a la población afiliada al régimen subsidiado, se presentó para malaria por *P. falciparum* (82,31 casos adicionales por 100.000 afiliados), violencia de género (sic) (71,50 por 100.000 afiliados) y malaria por *P. vivax* (71,07 por 100.000 afiliados); en cuanto a las brechas relativas, también se presentó desigualdad para el régimen subsidiado, específicamente en los eventos de mortalidad por desnutrición en menores de cinco años (31,74 veces mayor el riesgo en el régimen subsidiado que en el contributivo), malaria por *P. falciparum* (12,69) y malaria asociada a formas mixtas (12,30) (cuadro 1).

En el análisis por departamentos, se evidenció que dos de los tres eventos más frecuentes en el régimen contributivo (agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia y varicela) presentaron tasas más altas en Bogotá y Antioquia. Por su parte, la violencia de género (sic) presentó las mayores tasas en el régimen subsidiado en los departamentos de Santander, Valle del Cauca, Huila y Nariño (cuadro 2).

Para otros eventos de escaso reporte, en términos absolutos, como accidente ofídico, leishmaniasis, lepra, tuberculosis (pulmonar y fármacorresistente), mortalidad perinatal, morbilidad materna extrema y mortalidad materna, se reportaron mayores tasas de incidencia en el régimen subsidiado en todos los departamentos. Además, hubo eventos de notificación obligatoria que, en la mayoría de los departamentos, solo se presentaron en el régimen subsidiado, como aquellos que afectan a los recién nacidos (sífilis congénita y gestacional).

## Discusión

En Colombia, existen desigualdades relacionadas con el régimen de afiliación al sistema de salud. A nivel nacional, las tasas de incidencia y mortalidad, ajustadas por edad y sexo, fueron más altas para el régimen subsidiado, en 37 eventos de notificación obligatoria al Sivigila, especialmente, aquellos relacionados con salud sexual y reproductiva, los que afectan a la población infantil y las enfermedades infecciosas desatendidas.

**Cuadro 1.** Tasas de incidencia y mortalidad (ajustadas por edad y sexo) por 100.000 personas para el régimen contributivo y el subsidiado, y desigualdades entre regímenes para eventos de notificación obligatoria, Colombia, 2015

Evento	Contributivo	Subsidiado†	Desigualdad absoluta‡ (IC <sub>95</sub> %)	Desigualdad relativa§ (IC <sub>95</sub> %)
Violencia de género (sic)	117,75	189,25	71,5 (69,21 a 73,79)	1,61 (1,58 a 1,63)
Agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia	231,36	182,57	-48,79 (-51,46 a -46,12)	0,79 (0,78 a 0,8)
Dengue	229,72	161,93	-67,79 (-70,39 a -65,18)	0,7 (0,7 a 0,71)
Varicela	336,32	138,3	-198,02 (-200,9 a -195,14)	0,41 (0,41 a 0,42)
Malaria por <i>Plasmodium falciparum</i>	7,04	89,35	82,31 (81,04 a 83,57)	12,69 (12,04 a 13,37)
Chikungunya	101,43	80,13	-21,3 (-23,07 a -19,53)	0,79 (0,77 a 0,81)
Malaria por <i>Plasmodium vivax</i>	6,81	77,88	71,07 (69,88 a 72,26)	11,43 (10,84 a 12,06)
Bajo peso al nacer	46,75	46,3	-0,45 (-1,72 a 0,82)	0,99 (0,96 a 1,02)
Morbilidad materna extrema	42,31	39,6	-2,71 (-3,9 a -1,52)	0,94 (0,91 a 0,96)
Mortalidad perinatal y neonatal	20,28	30,14	9,86 (8,93 a 10,79)	1,49 (1,43 a 1,54)
Intoxicación por plaguicidas	12,23	28,56	16,33 (15,5 a 17,16)	2,34 (2,23 a 2,44)
Tuberculosis pulmonar	13,47	27,71	14,24 (13,4 a 15,07)	2,06 (1,97 a 2,15)
HIV/sida - mortalidad por sida	27,75	26,78	-0,97 (-1,94 a 0)	0,97 (0,93 a 1)
Intoxicación por medicamentos	31,97	21,30	-10,66 (-11,63 a -9,7)	0,67 (0,64 a 0,69)
Leishmaniasis cutánea	2,19	18,50	16,31 (15,72 a 16,9)	8,44 (7,68 a 9,29)
Defectos congénitos	15,42	16,55	1,13 (0,38 a 1,87)	1,07 (1,02 a 1,12)
Intoxicación por sustancias psicoactivas	19,32	15,51	-3,81 (-4,59 a -3,03)	0,8 (0,77 a 0,84)
Accidente ofídico	2,23	14,83	12,6 (12,07 a 13,14)	6,65 (6,04 a 7,31)
Sífilis gestacional	6,13	14,63	8,5 (7,9 a 9,09)	2,39 (2,24 a 2,54)
Intoxicación por otras sustancias químicas	9,72	9,85	0,13 (-0,45 a 0,71)	1,01 (0,96 a 1,08)
Parotiditis	19,76	6,56	-13,2 (-13,88 a -12,52)	0,33 (0,31 a 0,35)
Tuberculosis extrapulmonar	4,87	4,78	-0,09 (-0,5 a 0,32)	0,98 (0,9 a 1,07)
Lesiones por artefactos explosivos	3,26	4,42	1,16 (0,8 a 1,52)	1,36 (1,23 a 1,49)
Hepatitis B y delta	4,49	4,25	-0,24 (-0,62 a 0,15)	0,95 (0,87 a 1,04)
Dengue grave	2,54	2,94	0,4 (0,09 a 0,71)	1,16 (1,03 a 1,3)
Sífilis congénita	0,57	2,83	2,26 (2,02 a 2,5)	4,98 (4,1 a 6,04)
Malaria asociada (formas mixtas)	0,20	2,42	2,22 (2,01 a 2,43)	12,3 (9 a 16,82)
Tosferina	2,53	2,37	-0,16 (-0,45 a 0,13)	0,94 (0,83 a 1,05)
Malaria complicada	0,72	2,09	1,37 (1,15 a 1,59)	2,9 (2,42 a 3,48)
Hepatitis A	3,56	1,92	-1,64 (-1,95 a -1,33)	0,54 (0,48 a 0,61)
Intoxicación por solventes	1,96	1,87	-0,09 (-0,34 a 0,17)	0,96 (0,84 a 1,09)
Mortalidad materna	0,83	1,85	1,02 (0,81 a 1,24)	2,24 (1,88 a 2,67)
Mortalidad por IRA en menores de cinco años	0,73	1,78	1,05 (0,84 a 1,26)	2,43 (2,02 a 2,92)
Leptospirosis	1,43	1,74	0,31 (0,08 a 0,54)	1,22 (1,05 a 1,41)
Enfermedad de Chagas	0,58	1,46	0,88 (0,69 a 1,07)	2,52 (2,05 a 3,09)
ESAVI	1,72	1,22	-0,5 (-0,72 a -0,27)	0,71 (0,61 a 0,83)
Cáncer infantil	2,25	1,18	-1,07 (-1,32 a -0,83)	0,52 (0,45 a 0,61)
Tuberculosis farmacorresistente	0,51	1,03	0,52 (0,36 a 0,69)	2,03 (1,62 a 2,54)
Lepra	0,47	0,98	0,51 (0,36 a 0,67)	2,1 (1,66 a 2,66)
Intoxicación por gases	2,50	0,96	-1,53 (-1,78 a -1,29)	0,39 (0,33 a 0,45)
Mortalidad por desnutrición en menores de cinco años	0,03	0,89	0,86 (0,74 a 0,99)	31,74 (14,12 a 71,35)
Leucemia linfocítica aguda pediátrica	1,25	0,88	-0,37 (-0,56 a -0,18)	0,7 (0,59 a 0,84)
Intoxicaciones por metales pesados	0,43	0,81	0,38 (0,23 a 0,52)	1,87 (1,46 a 2,4)
Intoxicación por metanol	0,44	0,59	0,14 (0,01 a 0,28)	1,33 (1,02 a 1,72)
Fiebre tifoidea y paratifoidea	0,58	0,46	-0,12 (-0,25 a 0,02)	0,79 (0,61 a 1,03)
Mortalidad por EDA en menores de cinco años	0,04	0,43	0,39 (0,3 a 0,48)	11,81 (5,68 a 24,55)
EDA por rotavirus	0,06	0,39	0,33 (0,24 a 0,42)	6,32 (3,55 a 11,26)
Letalidad por dengue	0,22	0,34	0,13 (0,03 a 0,23)	1,59 (1,11 a 2,28)
Hepatitis C	0,50	0,3	-0,2 (-0,32 a -0,08)	0,6 (0,44 a 0,81)
Meningitis por neumococo	0,25	0,25	0 (-0,09 a 0,09)	1 (0,69 a 1,45)
Leucemia mieloide aguda pediátrica	0,24	0,18	-0,06 (-0,15 a 0,02)	0,74 (0,5 a 1,12)
Leishmaniasis mucosa	0,04	0,14	0,11 (0,05 a 0,16)	3,89 (1,79 a 8,48)
Tétanos accidental	0,03	0,13	0,1 (0,05 a 0,15)	4,4 (1,86 a 10,38)
Meningitis	0,09	0,12	0,03 (-0,03 a 0,09)	1,35 (0,76 a 2,42)
Meningitis meningocócica	0,18	0,1	-0,07 (-0,14 a 0)	0,58 (0,35 a 0,97)
Meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i>	0,06	0,09	0,03 (-0,02 a 0,08)	1,61 (0,79 a 3,27)
Leishmaniasis visceral	0	0,08	0,08 (0,05 a 0,12)	0 (0 a 0)
Mortalidad por malaria	0,01	0,05	0,03 (0 a 0,07)	3,43 (0,96 a 12,2)
Tuberculosis	0,03	0,02	-0,01 (-0,04 a 0,02)	0,79 (0,24 a 2,54)
Tétanos neonatal	0,01	0,01	0,01 (-0,01 a 0,02)	1,92 (0,23 a 16,1)
Rabia humana	0	0	0 (-0,01 a 0)	0 (0 a 0)

Fuente: datos del Sivigila

IRA: infección respiratoria aguda; ESAVI: eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización; EDA: enfermedad diarreica aguda

\* En rojo se identifica el régimen con la tasa más alta para cada evento y, en verde, la menor. No vi ningún color.

† Las tasas se ordenan de la más alta a la más baja para el régimen subsidiado.

‡ Las desigualdades absolutas negativas implican brechas que desfavorecen la población afiliada al régimen contributivo.

§ Las desigualdades relativas menores de uno implican brechas que desfavorecen la población afiliada al régimen contributivo.

**Cuadro 2.** Tasas de incidencia y mortalidad (ajustadas por edad y sexo) por 100.000 personas, desigualdades absoluta y relativa por régimen de afiliación y departamento para los cinco eventos de mayor frecuencia. Colombia, 2015

Agresiones por animales potencialmente transmisores de rabia					Varicela					Violencia de género (sic)					Dengue					Chikungunya				
Departamento	Contributivo	Subsidiado	Desigualdad absoluta† (IC <sub>95%</sub> )	Desigualdad relativa‡ (IC <sub>95%</sub> )	Departamento	Contributivo	Subsidiado	Desigualdad absoluta† (IC <sub>95%</sub> )	Desigualdad relativa‡ (IC <sub>95%</sub> )	Departamento	Contributivo	Subsidiado	Desigualdad absoluta† (IC <sub>95%</sub> )	Desigualdad relativa‡ (IC <sub>95%</sub> )	Departamento	Contributivo	Subsidiado	Desigualdad absoluta† (IC <sub>95%</sub> )	Desigualdad relativa‡ (IC <sub>95%</sub> )	Departamento	Contributivo	Subsidiado	Desigualdad absoluta† (IC <sub>95%</sub> )	Desigualdad relativa‡ (IC <sub>95%</sub> )
Antioquia	27,12	14,27	-12,85 (-15,13 a -10,57)	0,53 (0,47 a 0,6)	Bogotá	126,54	14,77	-111,78 (-115,29 a -108,26)	0,12 (0,1 a 0,13)	Santander	9,45	22,54	13,09 (9,48 a 16,7)	2,39 (1,88 a 3,03)	Valle Del Cauca	73,22	15,16	-58,06 (-61,93 a -54,19)	0,21 (0,18 a 0,23)	Valle del Cauca	33,91	21,28	-12,63 (-20,12 a -5,14)	0,63 (0,49 a 0,8)
Valle Del Cauca	24,00	14,25	-9,75 (-12,35 a -7,14)	0,59 (0,51 a 0,69)	Atlántico	27,93	11,69	-16,25 (-19,9 a -12,59)	0,42 (0,35 a 0,51)	Antioquia	23,21	19,4	-3,81 (-6,18 a -1,44)	0,84 (0,75 a 0,94)	Tolima	23,79	14,39	-9,4 (-14,56 a -4,23)	0,6 (0,46 a 0,8)	Tolima	13,22	8,92	-4,3 (-13,4 a 4,79)	0,67 (0,32 a 1,42)
Cauca	6,17	12,82	6,65 (2,91 a 10,39)	2,08 (1,24 a 3,48)	Córdoba	5,42	10,82	5,4 (2,24 a 8,56)	2 (1,2 a 3,33)	Valle Del Cauca	16,96	18,37	1,41 (-1,14 a 3,96)	1,08 (0,94 a 1,25)	Santander	24,66	11,51	-13,15 (-16,87 a -9,42)	0,47 (0,37 a 0,6)	Meta	11,13	6,27	-4,86 (-15,07 a 5,34)	0,56 (0,21 a 2)
Bogotá	62,10	12,81	-49,3 (-52,07 a -46,52)	0,21 (0,18 a 0,24)	Valle Del Cauca	25,61	10,66	-14,95 (-17,46 a -12,43)	0,42 (0,35 a 0,49)	Huila	3,93	10,75	6,82 (3,62 a 10,02)	2,73 (1,51 a 4,96)	Huila	7,43	11,47	4,04 (0,19 a 7,9)	1,54 (0,98 a 2,44)	Casanare	5,29	4,99	-0,3 (-7,25 a 6,66)	0,94 (0,25 a 3,54)
Nariño	3,74	10,70	6,95 (3,95 a 9,96)	2,86 (1,5 a 5,45)	Antioquia	32,35	9,75	-22,6 (-24,85 a -20,36)	0,3 (0,26 a 0,35)	Nariño	1,90	10,68	8,78 (6,26 a 11,3)	5,62 (2,31 a 13,69)	Cesar	5,26	11,37	6,11 (2,65 a 9,57)	2,16 (1,27 a 3,68)	Quindío	3,01	4,73	1,72 (-0,9 a 4,33)	1,57 (0,8 a 3,09)
Cundinamarca	25,21	10,36	-14,85 (-18,41 a -11,3)	0,41 (0,33 a 0,52)	Nariño	2,81	7,45	4,64 (2,08 a 7,2)	2,65 (1,26 a 5,6)	Boyacá	3,94	8,42	4,49 (1,6 a 7,38)	2,14 (1,25 a 3,68)	Meta	14,62	10,06	-4,55 (-9,16 a 0,06)	0,69 (0,47 a 1)	Huila	3,68	4,44	0,77 (-0,99 a 2,52)	1,21 (0,79 a 1,86)
Boyacá	9,16	9,05	-0,12 (-3,77 a 3,54)	0,99 (0,66 a 1,47)	Sucre	3,54	6,97	3,44 (-0,05 a 6,92)	1,97 (0,82 a 4,76)	Cundinamarca	11,19	7,98	-3,21 (-5,86 a -0,56)	0,71 (0,54 a 0,95)	Antioquia	20,55	8,90	-11,65 (-13,56 a -9,75)	0,43 (0,37 a 0,5)	Antioquia	5,30	4,11	-1,19 (-2,49 a 0,12)	0,78 (0,58 a 1,03)
Atlántico	6,86	8,77	1,91 (-0,31 a 4,13)	1,28 (0,96 a 1,71)	Bolívar	7,90	6,77	-1,12 (-3,72 a 1,48)	0,86 (0,61 a 1,21)	Bolívar	1,99	7,11	5,12 (3,34 a 6,9)	3,57 (1,97 a 6,45)	N. de Santander	7,25	8,52	1,27 (-1,91 a 4,45)	1,18 (0,77 a 1,78)	Cundinamarca	7,46	3,54	-3,92 (-5,84 a -2)	0,47 (0,33 a 0,68)
Santander	10,43	8,19	-2,25 (-4,94 a 0,45)	0,78 (0,58 a 1,05)	N. de Santander	9,07	6,50	-2,57 (-5,87 a 0,74)	0,72 (0,48 a 1,08)	Casanare	2,06	6,76	4,7 (0,58 a 8,82)	3,28 (0,99 a 10,86)	Quindío	6,05	8,51	2,46 (-2,3 a 7,22)	1,41 (0,73 a 2,72)	Santander	4,72	2,53	-2,19 (-9,02 a 4,64)	0,54 (0,1 a 2,73)
N. de Santander	5,56	7,75	2,19 (-0,69 a 5,07)	1,39 (0,88 a 2,22)	Cundinamarca	26,80	6,48	-20,31 (-23,71 a -16,92)	0,24 (0,18 a 0,32)	N. de Santander	2,70	6,62	3,92 (1,63 a 6,21)	2,45 (1,31 a 4,6)	Bolívar	3,00	8,44	5,44 (3,4 a 7,47)	2,81 (1,72 a 4,59)	Córdoba	0,70	2,03	1,33 (0,34 a 2,33)	2,9 (1,06 a 7,95)
Tolima	6,80	7,73	0,94 (-2,15 a 4,02)	1,14 (0,74 a 1,75)	Boyacá	8,10	5,12	-2,98 (-6,16 a 0,21)	0,63 (0,39 a 1,01)	Cauca	1,40	6,59	5,19 (3,03 a 7,35)	4,7 (1,66 a 13,35)	Atlántico	9,09	8,27	-0,82 (-3,18 a 1,55)	0,91 (0,69 a 1,19)	Cauca	1,41	1,91	0,5 (-0,94 a 1,94)	1,36 (0,54 a 3,43)
Córdoba	2,01	7,16	5,15 (3,01 a 7,3)	3,57 (1,57 a 8,1)	Santander	16,09	4,76	-11,33 (-14,14 a -8,53)	0,3 (0,21 a 0,41)	Caldas	4,54	6,24	1,7 (-1,39 a 4,78)	1,37 (0,77 a 2,45)	Sucre	3,20	7,34	4,14 (0,75 a 7,52)	2,29 (0,91 a 5,75)	Magdalena	0,75	1,65	0,9 (-0,31 a 2,11)	2,21 (0,59 a 8,2)
Bolívar	2,39	6,46	4,07 (2,28 a 5,87)	2,7 (1,56 a 4,69)	Huila	3,81	4,41	0,6 (-2,02 a 3,22)	1,16 (0,6 a 2,23)	Bogotá	14,92	6,01	-8,91 (-10,56 a -7,26)	0,4 (0,32 a 0,51)	Cundinamarca	7,89	5,10	-2,79 (-4,97 a -0,61)	0,65 (0,45 a 0,92)	Arauca	0,38	1,59	1,21 (0,13 a 2,3)	4,2 (0,56 a 31,39)
Huila	3,98	6,20	2,22 (-0,61 a 5,04)	1,56 (0,84 a 2,9)	Tolima	6,11	3,69	-2,41 (-5,03 a 0,21)	0,6 (0,36 a 1,02)	Córdoba	1,19	5,67	4,48 (2,71 a 6,25)	4,77 (1,66 a 13,75)	Córdoba	2,26	4,22	1,96 (-0,06 a 3,98)	1,87 (0,84 a 4,13)	Caquetá	1,08	1,57	0,49 (-0,12 a 1,1)	1,45 (0,93 a 2,27)

Sucre	1,26	6,19	4,93 (2,47 a 7,39)	4,92 (1,17 a 20,72)	Magdalena	4,25	3,29	-0,96 (-3,41 a 1,49)	0,77 (0,42 a 1,43)	Sucre	0,71	5,21	4,5 (2,45 a 6,55)	7,31 (1,09 a 48,93)	Magdalena	1,84	3,85	2,01 (0,13 a 3,9)	2,1 (0,91 a 4,86)	Chocó	0,74	1,39	0,66 (-0,92 a 2,24)	1,89 (0,27 a 13,09)
Caldas	6,59	4,98	-1,6 (-4,8 a 1,6)	0,76 (0,43 a 1,32)	Caldas	6,36	3,24	-3,12 (-6,04 a -0,21)	0,51 (0,27 a 0,97)	Atlántico	3,51	5,19	1,68 (0,03 a 3,33)	1,48 (1 a 2,2)	Putumayo	0,72	3,59	2,88 (-0,52 a 6,28)	5,01 (0,15 a 200)	Atlántico	0,91	1,39	0,48 (-0,73 a 1,69)	1,52 (0,5 a 4,67)
Magdalena	3,41	4,98	1,57 (-0,82 a 3,97)	1,46 (0,77 a 2,76)	Arauca	0,84	2,56	1,72 (-1,81 a 5,25)	3,06 (0,11 a 88,57)	Cesar	1,50	5,14	3,64 (1,57 a 5,71)	3,42 (1,3 a 9,01)	Casanare	5,12	3,31	-1,81 (-6,08 a 2,46)	0,65 (0,24 a 2)	Bolívar	0,62	1	0,38 (-0,75 a 1,51)	1,61 (0,34 a 7,68)
Quindío	4,68	4,59	-0,09 (-3,89 a 3,7)	0,98 (0,43 a 2,22)	Meta	6,58	2,55	-4,03 (-6,85 a -1,21)	0,39 (0,2 a 0,76)	Risaralda	2,94	4,43	1,5 (-1,05 a 4,05)	1,51 (0,76 a 3,01)	Caldas	2,20	2,47	0,27 (-1,76 a 2,3)	1,12 (0,47 a 2,68)	N. de Santander	0,60	0,95	0,35 (-0,82 a 1,52)	1,58 (0,34 a 7,44)
Meta	5,05	4,42	-0,63 (-3,48 a 2,22)	0,87 (0,48 a 1,6)	Caquetá	1,55	2,43	0,88 (-2,51 a 4,27)	1,57 (0,21 a 11,58)	Meta	2,02	4,15	2,13 (-0,15 a 4,41)	2,05 (0,92 a 4,56)	Risaralda	3,35	2,32	-1,03 (-3,22 a 1,15)	0,69 (0,31 a 1,54)	Boyacá	1,44	0,77	-0,68 (-2,16 a 0,8)	0,53 (0,16 a 1,8)
Risaralda	6,00	4,39	-1,61 (-4,57 a 1,36)	0,73 (0,41 a 1,32)	Cesar	3,02	2,33	-0,7 (-2,92 a 1,52)	0,77 (0,35 a 1,69)	Quindío	1,7	3,42	1,73 (-1,1 a 4,55)	2,01 (0,63 a 6,46)	Boyacá	1,63	2,24	0,61 (-1,04 a 2,27)	1,38 (0,56 a 3,37)	Vichada	0,27	0,67	0,4 (-0,07 a 0,86)	2,48 (1,09 a 5,66)
Cesar	1,08	3,27	2,19 (0,49 a 3,89)	3,03 (0,96 a 9,59)	Cauca	2,08	2,26	0,18 (-1,79 a 2,16)	1,09 (0,43 a 2,77)	Caquetá	0,34	3,11	2,77 (0,34 a 5,19)	9,07 (0,16 a 500)	Arauca	0,73	2,17	1,44 (-1,83 a 4,72)	2,99 (0,08 a 100)	Putumayo	0,78	0,66	-0,12 (-5,01 a 4,77)	0,84 (0 a 600)
La Guajira	1,35	2,74	1,4 (-0,87 a 3,66)	2,04 (0,46 a 9,05)	Quindío	2,32	2,11	-0,21 (-2,83 a 2,41)	0,91 (0,28 a 2,98)	Tolima	1,64	3,05	1,41 (-0,3 a 3,12)	1,86 (0,82 a 4,2)	La Guajira	1,04	1,98	0,94 (-1,03 a 2,91)	1,9 (0,35 a 10,43)	Nariño	0,44	0,65	0,21 (-1,28 a 1,7)	1,47 (0,08 a 30)
Putumayo	0,94	2,38	1,44 (-1,97 a 4,85)	2,53 (0,11 a 56,57)	La Guajira	0,94	2,02	1,08 (-0,83 a 2,98)	2,15 (0,36 a 12,76)	La Guajira	0,52	2,93	2,41 (0,69 a 4,13)	5,64 (0,55 a 60)	Caquetá	1,24	1,98	0,73 (-2,31 a 3,77)	1,59 (0,17 a 14,88)	Cesar	0,96	0,64	-0,32 (-1,89 a 1,26)	0,67 (0,09 a 5)
Casanare	2,25	2,18	-0,07 (-3,12 a 2,98)	0,97 (0,25 a 3,83)	Risaralda	2,84	1,84	-1 (-2,99 a 0,99)	0,65 (0,27 a 1,58)	Magdalena	2,23	2,63	0,39 (-1,48 a 2,27)	1,18 (0,53 a 2,63)	Nariño	0,36	1,26	0,9 (-0,07 a 1,87)	3,49 (0,44 a 27,6)	Risaralda	0,59	0,61	0,02 (-0,91 a 0,96)	1,04 (0,22 a 4,96)
Caquetá	0,9	1,97	1,07 (-1,65 a 3,79)	2,19 (0,17 a 28,8)	Putumayo	0,33	0,95	0,62 (-1,45 a 2,69)	2,85 (0,02 a 500)	Putumayo	0,28	2,2	1,92 (-0,48 a 4,31)	7,78 (0,03 a 2000)	Cauca	1,3	1,21	-0,09 (-1,63 a 1,44)	0,93 (0,28 a 3,09)	Caldas	0,65	0,45	-0,19 (-1,17 a 0,78)	0,7 (0,12 a 4,18)
Arauca	0,56	1,72	1,16 (-1,73 a 4,05)	3,07 (0,05 a 187,4)	Casanare	1,82	0,91	-0,91 (-3,36 a 1,54)	0,5 (0,08 a 3,06)	Arauca	0,27	1,59	1,32 (-1,03 a 3,67)	5,91 (0,02 a 2000)	Chocó	0,32	0,81	0,5 (-1,36 a 2,35)	2,55 (0,01 a 456,79)	La Guajira	0,30	0,40	0,1 (-0,6 a 0,8)	1,35 (0,14 a 12,67)
Vaupés	0,1	0,5	0,4 (-4,01 a 4,81)	5,22 (0 a 9000000000000000)	Amazonas	0,25	0,45	0,21 (-2,89 a 3,3)	1,83 (0 a 100000)	Vichada	0,09	0,78	0,69 (-2,32 a 3,71)	8,93 (0 a 5000000000000)	Guaviare	0,39	0,56	0,17 (-3,52 a 3,85)	1,42 (0 a 8000)	Guaviare	0,34	0,40	0,06 (-3,41 a 3,54)	1,18 (0 a 10000)
Guaviare	0,18	0,48	0,3 (-2,48 a 3,09)	2,68 (0 a 600000)	Chocó	0,05	0,4	0,35 (-0,57 a 1,27)	7,67 (0 a 2000000)	Chocó	0,09	0,63	0,54 (-0,63 a 1,71)	7,05 (0 a 100000)	Amazonas	0,29	0,31	0,02 (-3,09 a 3,12)	1,06 (0 a 40000)	Sucre	0,21	0,26	0,05 (-0,79 a 0,89)	1,26 (0,03 a 61,78)
Amazonas	0,40	0,41	0 (-3,62 a 3,63)	1,01 (0 a 8000)	Vaupés	0,07	0,36	0,29 (-3,47 a 4,05)	5,19 (0 a 6000000000000000000)	Amazonas	0,11	0,53	0,42 (-2,16 a 3)	4,74 (0 a 30000000)	Vichada	0,12	0,21	0,09 (-2,66 a 2,84)	1,75 (0 a 4000000000)	Guainía	0,16	0,18	0,02 (-3,86 a 3,89)	1,11 (0 a 30000000000)
Vichada	0,17	0,29	0,12 (-3,1 a 3,35)	1,75 (0 a 200000000)	Guaviare	0,21	0,24	0,03 (-2,57 a 2,63)	1,14 (0 a 200000)	Guaviare	0,10	0,4	0,3 (-1,95 a 2,55)	4,11 (0 a 70000000)	Guainía	0,10	0,21	0,11 (-3,1 a 3,33)	2,12 (0 a 2000000000000000)	San Andrés	0,16	0,02	-0,13 (-2,19 a 1,92)	0,15 (0 a 300000000)
San Andrés	0,65	0,28	-0,37 (-3,9 a 3,16)	0,43 (0 a 7000)	Vichada	0,03	0,21	0,17 (-1,51 a 1,86)	6,62 (0 a 7000000000000000000)	Guainía	0,06	0,35	0,3 (-2,55 a 3,14)	6,33 (0 a 7000000000000000000)	San Andrés	0,54	0,1	-0,44 (-3,16 a 2,27)	0,18 (0 a 1000000)	Amazonas	0,05	0,01	-0,04 (-1,74 a 1,66)	0,2 (0 a 20000000000000000)
Guainía	0,12	0,11	-0,01 (-3,4 a 3,38)	0,9 (0 a 9000000000000)	Guainía	0,02	0,14	0,12 (-1,65 a 1,89)	7 (0 a 6E+28)	Vaupés	0,02	0,16	0,14 (-2,14 a 2,42)	7,3 (0 a 2E+34)	Vaupés	0,00	0,01	0,01 (-0,27 a 0,28)	0 (0 a 0)	Vaupés	0,01	0,01	0 (-1,08 a 1,08)	0,7 (0 a 2E+58)
Chocó	0,06	0,06	0 (-0,74 a 0,73)	0,93 (0 a 200000)	San Andrés	0,6	0,10	-0,5 (-3,33 a 2,33)	0,17 (0 a 800000)	San Andrés	0,16	0,04	-0,12 (-1,68 a 1,44)	0,24 (0 a 200000000000)	Bogotá	0,00	0,00	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	Bogotá	0,00	0,00	0 (-0,030 a 0,04)	0 (0 a 0)

En el análisis por departamentos, se presentó mayor desigualdad que desfavorece a la población afiliada a este mismo régimen en casi todos los departamentos, principalmente, para los eventos de mortalidad por infección respiratoria aguda, mortalidad por enfermedad diarreica aguda, mortalidad materna, sífilis gestacional y congénita, violencia de género (sic), desnutrición, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, malaria, lepra y tuberculosis; el evento de malaria por *P. falciparum* fue el que mayor desigualdad absoluta y relativa indicó.

La información obtenida en múltiples estudios alrededor del mundo, demuestra que el componente socioeconómico evaluado mediante diferentes variables representativas es un factor predisponente de mayor morbilidad y mortalidad prematura (11-14). En Colombia, la afiliación al régimen subsidiado tiene ciertas reglas de elegibilidad, con las cuales se da prioridad a poblaciones vulnerables y en condiciones socioeconómicas precarias (15). Estas condiciones de pobreza podrían desempeñar un papel fundamental en las altas tasas de notificación para algunos eventos en este subgrupo de población, en comparación con su contraparte afiliada al régimen contributivo.

No obstante, es pertinente aclarar que, de acuerdo con el marco conceptual de producción de inequidades propuesto por la OMS, el sistema de salud puede considerarse como un factor determinante social de la salud en sí mismo, que interacciona y puede modificar el efecto de los otros determinantes sociales. De tal manera, el sistema de salud está llamado a cumplir un papel activo en la reducción de las inequidades, no sólo mediante el acceso equitativo a los servicios de atención (servicios personales), sino también, en la planificación y ejecución de los programas de salud pública (servicios no personales). Por lo tanto en este caso, si bien los resultados se pueden explicar por los factores sociales, también el sistema de salud juega un papel fundamental (16).

Las condiciones de pobreza y vulnerabilidad en las que se encuentra la población afiliada al régimen subsidiado, se pueden asociar con diferentes barreras de acceso a los servicios básicos y de salud. Estas pueden ser barreras económicas, entre las que se encuentran costos de transporte, medicamentos y exámenes, o barreras geográficas, las cuales ocasionan que tengan menos facilidades para obtener atención, debido a su mayor dispersión (16). Estas barreras, finalmente, afectan la oportunidad de atención y la capacidad resolutive de sus necesidades, lo cual produce un círculo vicioso entre mala salud y pobreza (17).

A pesar de la unificación del Plan Obligatorio de Salud (POS), existe una atención diferencial entre los dos regímenes de afiliación, llamada barrera organizativa, la cual es un factor que obstaculiza el contacto inicial con los servicios de salud (obstáculos de entrada) y, también, la atención oportuna después de que el paciente ingresa al centro de salud (obstáculos en el interior) (18). Aunque este estudio no puede corroborarlo, dicha barrera podría estar impactando negativamente el acceso a diferentes servicios de atención médica.

Otros estudios han evidenciado que la variable de aseguramiento al régimen subsidiado se asocia con: un menor acceso a todos los servicios de salud en general (4); menor utilización de servicios preventivos, de atención primaria y consulta especializada (15,19); mayor tiempo de espera para la asignación de citas de consulta general (20); paquetes de salud más limitados (21,22) y, específicamente para eventos maternos, menores tasas de atención y menos controles prenatales y posnatales (23-25).

Aunque esta investigación no hizo parte de un análisis de calidad de atención entre regímenes, la evidencia proporcionada ayuda a engrosar la documentación sobre las desigualdades en salud en el país.

El volumen de producción científica al respecto ha aumentado en la última década (26). Sin embargo, aún es escaso respecto a la medición de variables de aseguramiento, por lo que el presente estudio es un aporte para llenar dicho vacío de conocimiento. Estos resultados tienen impacto potencial en la salud pública, al demostrar la existencia de desigualdades en salud mediadas por la afiliación al régimen de salud, con peores resultados en la población del régimen subsidiado, hallazgo sobre el cual se puede lograr la toma de decisiones de política pública, encaminada a disminuir la estratificación social, que conlleve reducción de la exposición y la vulnerabilidad diferencial, de las consecuencias diferenciales o de ambas; además, pueden eliminar posibles barreras organizativas, y mejorar la calidad de la atención y las acciones de prevención y promoción.

De igual forma, este trabajo resulta un ejercicio ejemplar de la utilización y unificación de diferentes fuentes de información, entre ellas el Sivigila, la base de datos única de afiliados del Fosyga y las proyecciones poblacionales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), con las que no se habían realizado análisis de desigualdades hasta ahora. Es una prueba de la importancia y utilidad de los sistemas de información disponibles en el país y la necesidad de fortalecerlos para generar información para la acción.

Este análisis tiene limitaciones. Primero, si bien el Sivigila es la fuente oficial de información de vigilancia epidemiológica del país, la recolección y la depuración de los datos en ciertos lugares del país no se hacen de manera sistematizada, lo que afecta su calidad y la oportunidad de entregar la información para análisis como el presentado. Sin embargo, el Instituto Nacional de Salud ha venido mejorando la calidad y la oportunidad de dicha información (26).

Cabe anotar que, en el presente estudio, no se consideró una corrección del subregistro. Segundo, no fue posible la desagregación a nivel municipal de las variables de afiliación al sistema de salud, por lo que no se pudieron obtener datos más precisos de las brechas existentes entre los regímenes contributivo y subsidiado, aunque la evaluación de las desigualdades a escala departamental brinda información valiosa a los tomadores locales de decisiones, dando cuenta de las desigualdades territoriales que persisten en nuestro país. Tercero, se podrían haber implementado métodos más complejos de evaluación de desigualdades, que consideraran el peso poblacional que incluyeran el ajuste por otras variables de condiciones socioeconómicas en modelos multivariados. No obstante, se utilizaron los métodos usuales para evaluar las desigualdades sociales, los cuales se consideran buenas aproximaciones iniciales de valoración de dicha desigualdad. Cuarto, para las enfermedades transmitidas por vectores, se utilizó el denominador de población general, ya que el país no cuenta con cifras sobre población en riesgo discriminada según el régimen de afiliación al sistema.

En Colombia, se evidencian desigualdades sociales en salud que afectan la población afiliada al régimen subsidiado, una población que se ha caracterizado por pobres condiciones socioeconómicas y que requiere de una focalización de las intervenciones para lograr la disminución de estas diferencias, especialmente, aquellas que se consideran prevenibles, injustas e innecesarias.

## Agradecimientos

A todo el equipo de trabajo del Sistema de Vigilancia en Salud Pública, que diariamente se encarga de consolidar y depurar la información proveniente de todas las unidades generadoras de datos del país, y la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, por la gestión y entrega de los datos.

## Referencias

1. Whitehead M, Dahlgren G. The concepts and principles of equity and health. *Int J Health Serv.* 1992;22:429-45. <https://doi.org/10.2190/986L-LHQ6-2VTE-YRRN>
2. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación: Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud. Subsanan las desigualdades en una generación. Ginebra: OMS; 2009. p. 31. Fecha de consulta: 5 de noviembre de 2017. Disponible en: [http://www.who.int/social\\_determinants/final\\_report/closesthegap\\_how/es/](http://www.who.int/social_determinants/final_report/closesthegap_how/es/)
3. Organización Mundial de la Salud. Determinantes sociales de la salud. Conceptos clave. Ginebra: OMS; 1980. p. 1-2. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2017. Disponible en: [http://www.who.int/social\\_determinants/final\\_report/key\\_concepts/es/](http://www.who.int/social_determinants/final_report/key_concepts/es/)
4. Observatorio Nacional de Salud. Desigualdades sociales en salud en Colombia. Informe Nacional Técnico. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2015. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.06.059>
5. Bernal-Acevedo O, Forero-Camacho JC. Sistemas de información en el sector salud en Colombia. *Rev Gerenc Polit Salud.* 2011;10:85-100.
6. Bernal O, Forero JC, Villamil P, Pino R. Disponibilidad de datos y perfil de morbilidad en Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2012;31:181-7.
7. Ministerio de Salud. Gestión del mejoramiento continuo de la calidad. Orientaciones técnicas para la gestión de los resultados del monitoreo de la calidad. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2016. p. 81.
8. Ministerio de Salud. Aseguramiento del sistema general de salud. Fecha de consulta: 15 de mayo de 2018: Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccion/social/Regimensubsidiado/Paginas/aseguramiento-al-sistema-general-salud.aspx>
9. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, López AD. Age standardization of rates: A new WHO standard. Ginebra: OMS; 2001. p.1-14.
10. Base de Datos Única de Afiliados (BDUA). Administradora de los recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Fecha de consulta: 20 de julio de 2003. Disponible en: <http://www.adres.gov.co/BDUA/Estadistica-BDUA/Reporte-Afiliados-Por-Grupo-Etarea>
11. Roskam AR, Schaap MM. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *Correction. N Engl J Med.* 2008;359:1290-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc081414>
12. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, *et al.* Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. The Whitehall II study. *JAMA.* 2010;303:1159-66. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.297>
13. Stringhini S, Rousson V, Viswanathan B, Gedeon J, Paccaud F, Bovet P. Association of socioeconomic status with overall and cause specific mortality in the republic of Seychelles: Results from a cohort study in the African region. *PLoS One.* 2014;9:1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102858>
14. Glassman AL, Escobar M-L, Giuffrida A, Giedion Ú. Salud al alcance de todos. Una década de expansión del seguro médico en Colombia. Washington D.C.: Banco Interamericano de Desarrollo, The Brookings Institution; 2009. p. 219.
15. Mejía-Mejía A, Sánchez-Gandur AF, Tamayo-Ramírez JC. Equidad en el acceso a servicios de salud en Antioquia, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2007;9:26-38.
16. Vega J, Solar O, Irwin A. Equidad y determinantes sociales de la salud: conceptos básicos, mecanismos de producción y alternativas para la acción. Washington D.C.: OPS; 2010.
17. Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:254-9. <https://doi.org/10.1136/jech.57.4.254>
18. Frenk J. El concepto y la medición de accesibilidad. *Salud Pública de México.* 1985;27:438-52.

19. Garcia-Subirats I, Vargas-Lorenzo I, Mogollón-Pérez AS, De Paepe P, Ferrera Da Silva RM, Unjer JP, *et al.* Determinantes del uso de distintos niveles asistenciales en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y Sistema Único de Salud en Colombia y Brasil. *Gac Sanit.* 2015;28:480-8. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.05.010>
20. Peña-Montoya ME, Garzón-Duque M, Cardona-Arango D, Segura-Cardona A. Acceso a los servicios de salud de los adultos mayores. Antioquia - Colombia. *Universidad y Salud.* 2016;18:219-31.
21. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B, Pinto N, Rosas F, Martínez MF, *et al.* The costs of preventing and treating Chagas disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000336>
22. Aguado L, Girón L, Osorio A, Tovar LM, Ahumada J. Determinantes del uso de los servicios de salud materna en el Litoral Pacífico Colombiano. *Rev Latinoamer Cienc Soc Niñez.* 2007;5:1-36.
23. Nájera S, Tuesca R. Desigualdades y características sociodemográficas de la mortalidad materna en La Guajira, Colombia, 2010-2012. *Rev Panam Salud Pública.* 2015;37:239-44.
24. Mellado CM. Factores de capacidad en el uso de control prenatal adecuado en gestantes de Sincelejo (Colombia). *Salud Uninorte.* 2016;32:436-51.
25. Cash-Gibson L, Rojas-Gualdrón DF, Pericàs JM, Benach J. Inequalities in global health inequalities research: A 50-year bibliometric analysis (1966-2015). *PLoS One.* 2018;13:1-22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191901>
26. Instituto Nacional de Salud. Metodología de la operación estadística de vigilancia rutinaria-Sivigila. Bogotá, D.C.: INS; 2016.

Original article

## Frequency of emergency department visits and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in patients included in two models of care

Abraham Alí<sup>1</sup>, Luis Fernando Giraldo-Cadavid<sup>1,2</sup>, Elizabeth Karpf<sup>1</sup>, Luz Adriana Quintero<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Aguirre<sup>1</sup>, Emily Rincón<sup>1,2</sup>, Alma Irina Vejarano<sup>1</sup>, Ivonne Perlaza<sup>1</sup>, Carlos A. Torres-Duque<sup>1,2</sup>, Alejandro Casas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Investigación, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, D.C., Colombia

**Introduction:** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a huge impact on lung function, quality of life and mortality of patients. Emergency Department visits and hospitalizations due to exacerbations cause a significant economic burden on the health system.

**Objective:** To describe the differences in the number of emergency visits and hospitalizations due to exacerbations of COPD among patients included in two models of care of the same institution.

**Materials and methods:** A historical cohort study in which COPD patients who are users of two models of care were included: COPD integrated care program (CICP) and general consultation of pulmonology (GCP). The first model, unlike the second one, offers additional educational activities, 24/7 telephone service, and priority consultations. The number of emergency visits and hospitalizations due to COPD exacerbations in patients who had completed at least one year of follow-up was evaluated. The multivariable Poisson regression model was used for calculating the incidence rate (IR) and the incidence rate ratio (IRR) with an adjustment for confounding factors.

**Results:** We included 316 COPD patients (166 from the CICP and 150 from the GCP). During the year of follow-up, the CICP patients had 50% fewer emergency visits and hospitalizations than patients from the GCP (IRR=0.50, 95%CI: 0.29-0.87, p=0.014).

**Conclusions:** COPD patients in the CICP had fewer emergency visits and hospitalizations due to exacerbations. Prospective clinical studies are required to confirm the results and to evaluate the factors that contribute to the differences.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive; symptom flare up; emergencies; hospitalization; program evaluation; cohort studies.

### Frecuencia de visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones debido a exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes incluidos en dos modelos de atención

**Introducción.** Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen un gran impacto en la función pulmonar, la calidad de vida y la mortalidad de los pacientes. Las visitas al Departamento de Emergencias y las hospitalizaciones debido a las exacerbaciones, causan una carga económica importante para el sistema de salud.

**Objetivo.** Describir las diferencias en el número de visitas de emergencia y hospitalizaciones debidas a exacerbaciones de la EPOC, entre los pacientes incluidos en dos modelos de atención de la misma institución.

**Materiales y métodos.** Se trata de un estudio de cohorte histórica en el que se incluyeron pacientes que son usuarios de dos modelos de atención: el programa de atención integrada de la EPOC (CICP) y la consulta general de neumología (PCG). El primer modelo, a diferencia del segundo, ofrece actividades educativas adicionales, servicio telefónico las 24 horas del día y consultas prioritarias. Se evaluó el número de visitas de emergencia y hospitalizaciones debido a exacerbaciones de la EPOC en pacientes que habían completado, al menos, un año de seguimiento. Se utilizó el modelo de regresión multivariable de Poisson para calcular la tasa de incidencia (IR) y la razón de tasas de incidencia (IRR), con un ajuste para factores de confusión.

**Resultados.** Se incluyeron 316 pacientes con EPOC, 166 del CICP y 150 de la PCG. Durante el año de seguimiento, los pacientes en el CICP tuvieron 50 % menos visitas de emergencia y hospitalizaciones que los pacientes en la PCG (IRR=0,50; IC<sub>95%</sub> 0,29-0,87; p=0,014).

**Conclusiones.** Los pacientes con EPOC en el CICP, tuvieron menos visitas de emergencia y hospitalizaciones debido a las exacerbaciones. Se requieren estudios clínicos prospectivos para confirmar los resultados y evaluar los factores que contribuyen a las diferencias.

**Received:** 01/01/19

**Accepted:** 15/05/19

**Published:** 22/05/19

#### Citation:

Alí A, Giraldo-Cadavid LF, Karpf E, Quintero LA, Aguirre CE, Rincón E, *et al.* Frequency of emergency department visits and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in patients included in two models of care. *Biomédica*. 2019;39:748-58.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.4815>

#### Corresponding author:

Abraham Alí, Carrera 13 N°161-85, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (+571) 742 8914  
[aali@neumologica.org](mailto:aali@neumologica.org)

#### Author contributions:

Luis Fernando Giraldo-Cadavid: análisis de datos  
Todos los autores contribuyeron en la adquisición y la interpretación de los datos, y en la redacción del manuscrito.

#### Funding:

The present study was funded by Novartis de Colombia, S. A.

#### Conflicts of interest:

Novartis de Colombia, S. A., contributed to the design of the protocol, but did not participate in the execution of the research and the analysis of its results, nor in the preparation of the manuscript.

**Palabras clave:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; brote de los síntomas; urgencias médicas; hospitalización; evaluación de programas y proyectos de salud; estudios de cohortes.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a globally prevalent entity (1) with a high underdiagnosis rate (2); it is estimated that COPD will be the fifth world's leading cause of death by 2030 (3). In people older than 40 years, COPD has a prevalence of 14.5% in Latin America (4) and 8.9% in Colombia (5). It is generally caused by cigarette smoke (6,7), but in emerging countries, particularly in Colombia, exposure to wood smoke has a crucial etiological role (5,8). According to estimations of the *Departamento Administrativo Nacional de Estadística* (DANE), of the total deaths in the country in 2010, 4,500 (2.25%) were due to respiratory diseases affecting the lower airways, secondary to tobacco consumption (9).

COPD is frequently progressive and is not confined to the lungs, it also produces systemic manifestations (7,10). These characteristics frequently make COPD a disabling disease with a high individual, family, social and economic impact and have led, in the last two decades, to the creation of integrated care programs as a measure to improve the comprehensive care of patients (11). Integrated care and self-management programs have contributed to improve the quality of life and exercise capacity; and to reduce hospitalizations in COPD patients with moderate and severe obstruction (12). In the context of primary care, although some studies have shown an improvement in the quality of life (13), the impact of these programs has been less clear (14). In Europe, the management of COPD patients in an integrated care program showed a reduction in hospitalizations due to exacerbations in comparison with usual care (15-17).

Exacerbations of COPD requiring hospital admission occur across all stages of airflow limitation and are a significant prognostic factor of reduced survival across all COPD stages. Patients with COPD at a high risk for hospitalization can be identified by their past history for similar events (18).

The present study was designed to evaluate the differences in the number of emergency visits and hospitalizations due to exacerbations in COPD patients from the same institution included in two models of care, one of them being an integrated care program.

## **Materials and methods**

### ***Design and collection of information***

We designed an analytical historical cohort study. We included COPD patients who were users of one of two models of care and were followed for at least one year: COPD integrated care program (CICP) and general consultation of pneumology (GCP).

The two models belong to the same institution specialized in respiratory medicine (*Fundación Neumológica Colombiana*, FNC), located in Bogotá, which mainly serves patients of the contributory regimen in the national social security system. The GCP started on 1992 and the CICP started on 2005. To allow comparability, only patients from the *Plan Obligatorio de Salud* (name in force during the time of data collection) who had completed at least one year of follow-up between 2011 and 2015 were included.

The inclusion of patients was made for convenience, based on the completeness of the information (1 year of follow-up), until fulfilling the calculated sample. We reviewed the clinical records and institutional databases. The completeness of information referred only to a complete year of follow-up (patients having some missing information but having a complete year of follow-up were not excluded). The convenience sampling of patients, including the requirement about the completeness of the information, worked equally for both groups (CICP and CGP) to decrease the risk of a disbalance between groups in this regard.

Patients were assigned to the CICP or the CGP depending on the contracts of the insurers that pay for their care (some insurers pay for the CICP and others just pay for the GCP), such assignment remained unchanged during the study period for all recruited subjects. To compensate the risk of selection and confusion biases related with this method of assignment we used multivariable analysis (see further details in statistical analysis).

Patients older than 40 years, having at least one year of follow-up, were enrolled and the diagnosis of COPD was confirmed by the verification of the postbronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) over the forced vital capacity (FVC) ratio (FEV<sub>1</sub>/FVC) lower than 0.7 and a consistent history of exposure to a risk factor (smoking, wood smoke or occupation).

The study was presented and approved by the ethics committee of the *Fundación Neumológica Colombiana* and was considered a research without risk according to Colombian regulations.

### **Models of care**

Both the CICP and the GCP offer education, prevention, comprehensive treatment, and rehabilitation. Unlike the GCP, the CICP is interdisciplinary (pulmonologist, internist, respiratory therapist, psychologist and nutritionist), and offers additional educational activities (individualized reinforcement training in the use of inhalers, the importance of medication compliance, suggested nutrition and physical activity among others), 24/7 telephone service and priority consultations (made by pulmonologists that are performed on the same day the patient calls describing deterioration of their respiratory condition).

The characteristics of the medical consultation and the group of medical specialists who care the patients are similar. Patients receive an average of six consultations per pulmonologist in one year, six evaluations and educational activities per respiratory therapist, two consultations for nutrition, two consultations for psychology, medical consultations in need and permanent telephone support in case of doubts or decompensation.

The prescription of physical activity and pulmonary rehabilitation, as well as the guidelines that guided pharmacological management were also similar in both groups [ALAT COPD Guideline (2011) (19), Colombian COPD Guideline (2013) (20) and GOLD Strategy (2011-2015) (21)]. Patients were assigned to the CICP or the CGP depending on the contracts of the insurers that pay for their care, and this has a risk of selection bias that we seek to reduce through multivariable analysis. The patients in the GCP group could access the interdisciplinary team if the pulmonology makes an interconsultation.

### **Measurements**

Information on demographic variables (gender, age, marital status) risk factors (tobacco use, wood smoke), respiratory symptoms, comorbidities

(hypertension, diabetes, coronary heart disease, thromboembolic disease, congestive heart failure, sleep apnea, cancer), spirometry measurements ( $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1$ ) and six-minute walk test (6MWT) was included during the year of follow-up.

The type of pharmacological treatment was also recorded, use of short-acting bronchodilators, long-acting bronchodilators, inhaled steroids and phosphodiesterase inhibitors.

The number of emergency visits and hospitalizations due to exacerbations of COPD was evaluated in patients who had completed at least one year of follow-up.

### ***Definition of severity and exacerbations in COPD***

The severity of COPD was graded according to the Colombian Clinical Practice Guideline on COPD (20), which takes into account the degree of dyspnea, the degree of obstruction and the frequency of exacerbations or hospitalizations in the previous year.

Exacerbations were defined as 'mild' if they were managed on an outpatient basis only with adjustment of bronchodilator treatment; 'moderate' if they required the use of systemic corticosteroids and/or antibiotics without the need for emergency visits or hospitalization; and 'severe' if they required an emergency visit for more than 24 hours or admission (22).

The emergency visits and hospitalizations were evaluated by self-report: in every follow-up consultation, patients were interrogated for the number of visits to the emergency room or hospitalizations, and this information was immediately recorded in the patient's database (we did not use other institutions databases).

### ***Statistical analysis***

A sample size of 290 patients was calculated using the Whitehead algorithm (23) to determine sample sizes for comparing two counts of events, to detect an incidence rate ratio (IRR) of exacerbations of 0.7 (30% reduction in risk) by comparing the intervention group (CICP) versus the GCP in a Poisson regression model, with 80% power, 95% confidence (two-tailed) and an expected exacerbation rate of 0.89 per patient per year in the GCP (23,24).

For continuous variables with normal distribution (according to the Kolmogorov-Smirnov test) means and standard deviations were used, otherwise (non-normal distribution) medians and interquartile ranges were used. For categorical variables proportions were calculated, and comparisons were made using the chi-square test, evaluating their statistical significance. The p value for statistical significance was the same for all statistical analysis ( $p < 0.05$ , two-tailed).

For the analysis of the number of exacerbations according to their severity, the incidence rate (IR) per year [number of events/(person-years at risk)] was calculated for each model of care: CICP and GCP and an IR ratio (IRR) was measured. A Poisson multivariable regression model was used to compensate for potential selection and confusion biases related to the recruitment method (convenience sampling) and the observational nature of this study. The dependent variable of the Poisson regression model was the number of events, the exposure variable was the person-years at risk.

For the offset variable, we used the “*exposure*” option included in Stata™ with the variable representing exposure (person-years at risk), in such case Stata™ takes the log of exposure (the offset variable represents the log of exposure).

The potentially confounding variables assessed in our multivariable analyses included differences between both groups in COPD severity (COPD severity classification, severity of functional compromise and distance in six-minute walk test), medications influencing the risk of exacerbations (LABA, LAMA, corticosteroids, roflumilast, chronic oxygen therapy and pulmonary rehabilitation), demographic characteristics (body mass index, age, sex and marital status) and comorbidities (congestive heart failure, tobacco exposure, hypertension, diabetes, thromboembolic disease, sleep apnea and cancer).

The severity of COPD was established according to the Colombian Clinical Practice Guideline on COPD (20), use of long-acting bronchodilators, use of inhaled corticoids and number of comorbidities.

Bivariate analyses were performed looking for associations between potential confounders and the intervention group and also for associations between such potential confounders and the dependent variables. Potential confounders included sociodemographic, clinical and treatment variables that, due to biological plausibility, could be associated with the intervention or with the effect.

A p value <0.2 was used to select potential confounders to be introduced in the multivariable models, such a p value was higher than the p value of 0.05, used for statistical significance (see above), as recommended (25) {Hosmer DW, 2013 #428}, in order to avoid missing any confounding variable.

Those variables that in the bivariate analyses were associated with a  $p < 0.2$  with the intervention and the dependent variable under study and that were not mediator variables (26) were introduced into the multivariable model to build a saturated model. Afterwards, those variables not reaching a statistically significant association with the dependent variable ( $p > 0.05$ ) in the saturated model and that when eliminated did not significantly affect the regression coefficients or  $R^2$  were removed from the model, to leave it as parsimonious as possible.

The statistical analysis was performed using SPSS™ statistical software, version 22, Stata™, version 11, and MedCalc™, version 16.

## Results

Three hundred and sixteen COPD patients, 166 from the CICIP and 150 from the GCP were included. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the participants. The mean age was similar in both groups, with a male proportion of 53.6% in CICIP and 64.7% in GCP. The participants in the two groups were similarly distributed for the variables of active smoking, severity of functional compromise, value in liters and percentage of post-bronchodilator  $FEV_1$  in spirometry, six-minute walk test, comorbidities and participation in pulmonary rehabilitation programs. The follow-up time was of one year for all patients. The outcomes were the numbers of events (hospitalization, emergency room (ER) visits and exacerbation not requiring ER visit or hospitalizations). Such events had a Poisson distribution and their standard deviation values were lower than the mean values. Therefore, the best way of analyzing them was using Poisson regression.

**Table 1.** Characteristic of patients

Characteristic	CICP group	GCP group	p value
Age, years	76 ±9	77±10	0.32
Males	89 (53.6)	97 (64.7)	0.46
BMI*	25.64±4.6	26.79±5.5	0.045
Exposure to tobacco	126 (84)	84 (67.7)	0.002
Exposition to wood smoke	48 (28.9)	51 (43.6)	0.011
Active smoking	16 (9.6)	10 (7.2)	0.45
Classification of COPD severity**			
Mild	4 (2.4)	2 (1.3)	0.68
Moderate	56 (36.7)	95 (63.3)	<0.001
Severe	75 (45.2)	34 (22.7)	<0.001
Very severe	31 (18.7)	19 (12.7)	0.14
Severity of functional compromise***			
Mild	11 (7.1)	13 (10.1)	0.27
Moderate	98 (63.2)	86 (66.7)	0.89
Severe	37 (23.9)	26 (20.2)	0.83
Very severe	9 (5.8)	4 (3.1)	0.97
Post-bronchodilator FEV1- % predicted,	58±16	62±20	
Post-bronchodilator FEV1/FVC	49.84 ± 13	55.65 ± 14.2	<0.001
6-minute walk test, meters	407 ± 134	404 ± 111	0.86
Comorbidities			
Arterial hypertension	89 (53.6)	85 (56.7)	0.58
Type 2-diabetes mellitus	25 (15.1)	18 (12)	0.42
Coronary heart disease	23 (13.9)	21 (14)	0.97
Thromboembolic disease	10 (6)	4 (2.7)	0.14
Congestive heart failure	9 (5.4)	20 (13.3)	0.015
Sleep apnea	50 (30.1)	37 (24.7)	0.27
Cancer	17 (10.2)	11 (7.3)	0.36
Treatment			
Long-term oxygen therapy	119 (71.7)	124 (83.2)	0.015
Pulmonary rehabilitation	47 (28.3)	35 (23.3)	0.31
Short-acting bronchodilators	82 (49.4)	76 (50.7)	0.82
Long-acting bronchodilators	157 (94.6)	122 (81.3)	<0.001
Inhaled steroids	100 (60.2)	90 (60)	0.96
Roflumilast	5 (3)	3 (2)	0.72

Values presented as means ± standard deviations or n (%)

Categorical variables were assessed using chi square or Fisher test in case of low frequencies. Categorical or quantitative variables that were associated with p<0.2 were introduced in the saturated multivariable model.

\* BMI: Body Mass Index

\*\* Classification of severity according to the Colombian Guide to Clinical Practice in COPD(20)

\*\*\* Severity of functional compromise: categorization of FEV1 pos%. Mild >80%, moderate 50-80%, severe 30-49% and very severe <30%.

Significant differences were found in BMI, tobacco and biomass exposure, severity of COPD, post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, concomitant congestive heart failure and treatment with chronic home oxygen treatment and long-acting bronchodilators (table 1). The post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was 49.8% (±13) in the CICP group and 55.6% (±14.2) in the GCP group. The use of long-acting bronchodilators was more frequent in the CICP group than in the GCP, and chronic home oxygen treatment in the GCP group. The frequency of exacerbations by program is presented in the table 2, with median and interquartile range.

After the adjustment by confounding variables, a lower number of severe exacerbations (those requiring emergency visits for more than 24 hours or hospitalizations) were found in the CICP group versus the GCP group (IR: 21.4 vs. 42.7 per 100 person-years) with an IRR of 0.50 (95% CI: 0.29-0.87,

p=0.014), which means a 50% reduction in the use of these health resources by CICIP patients (Table 3). Similarly, the analysis of the emergency visits only showed a lower number in the CICIP group versus the GCP group (IR: 9.7 vs. 20.7 per 100 person-years, respectively); with an IRR of 0.47 (95% CI: 0.26-0.85; P=0.012), which means a 53% reduction in emergency visits in the CICIP group (table 3).

In contrast, a higher number of moderate exacerbations (were found in the CICIP group versus the GCP group (IR: 63.3 vs. 17.3 per 100 person-years, respectively) with an IRR of 3.65 (95% CI: 1.46-9.14, p=0.006) (Table 3). There were no differences between the groups for hospitalizations due to exacerbations (table 3).

Other factors that were independently associated with an increased risk of exacerbations were a greater severity of COPD for all types of exacerbations (p<0.01). Long-acting bronchodilator use was associated with a lower risk of severe exacerbations (p<0.001) and the fact of being unmarried for severe exacerbations (p=0.019). Age, BMI, the presence of comorbidities and the risk factor for COPD (wood smoke vs. smoking) were not independently associated with the frequency of COPD exacerbations. The detailed results of the multivariable analysis with the variables included in the more parsimonious models are shown in the supplementary appendix.

**Table 2.** Frequency of exacerbations by program

	Program					
	CICIP			GCP		
	n	Median	IQR	n	Median	IQR
Number of mild exacerbations	34	0	0 - 0	50	0	0 - 1
Number of moderate exacerbations	91	0	0 - 1	26	0	0 - 0
Number of severe exacerbations	56	0	0 - 0	64	0	0 - 1
Number of mild plus moderate exacerbations	125	0	0 - 1	76	0	0 - 1
Number exacerbations (Total)	181	1	0 - 2	140	0	0 - 1

CICIP: COPD integrated care program; GCP: general consultation of pulmonology; IQR: interquartile range (percentile 25- percentile 75)

Follow-up time: 1 year for all patients.

**Table 3.** Incidence rate and incidence rate ratio of severe exacerbations per model of care

Dependent variable	CICIP	GCP	Adjusted IRR (multivariable model)	p value
	IR	IR	IRR (IC 95%)	
	Visits to emergency department	9.7	20.7	
Hospitalizations	17.5	20.7	0.85 (0.52-1.39)	0.510
Severe exacerbations	21.4	42.7	0.50 (0.29-0.87)	0.014
Moderate exacerbations	63.3	17.3	3.65 (1.46-9.14)	0.006
Mild exacerbations	14.5	33.3	0.44 (0.27-0.70)	0.001
Mild plus moderate exacerbations	65.4	50.7	1.29 (0.92-1.73)	0.089

CICIP: COPD integrated care program; IR: incidence rate (adjusted rates); IRR: incidence rate ratio (adjusted IRR)

\* The 316 patients are in the model shown. Estimates for incidence rate in the multivariable analysis were obtained by a Poisson regression model. IC stands for confidence interval.

The IR for each group were the number of events (emergency services visits, hospitalization, severe, moderate or mild exacerbations) per 100 person-years.

Follow-up time: 1 year for all patients.

## Discussion

During the year of follow-up, CICIP patients had 50% fewer severe exacerbations (IRR=0.50,  $p=0.014$ ) and 53% fewer emergency visits (IRR=0.47,  $p<0.012$ ) in comparison with GCP patients, although the proportion of patients with severe COPD was higher in the CICIP group. Given that the rate of mild plus moderate exacerbations was not significantly different between the CICIP and GCP, and that the number of outpatient visits increased in CICIP patients, it is possible that having 24/7 telephone service and priority consultations to CICIP patients may have influenced the lower number of emergency visits and hospitalizations in this group; but this requires a confirmatory prospective study. Although patients of both programs were routinely asked about exacerbations in every follow-up consultation and such data were immediately recorded, GCP patients had a less close follow-up, and that is one of the points to take into account to explain the differences in results.

It has been previously documented that integrated care and self-management programs improve quality of life and exercise capacity and reduce hospitalizations in COPD patients with moderate and severe obstruction (12). Although integrated care also includes pulmonary rehabilitation programs whose benefits in exercise capacity, dyspnea and quality of life are equally well established, especially in patients with moderate and severe COPD (27,28), we believe that the additional components of the program play a role in the benefits obtained. In addition to the usual care and training, emphasis on self-management of the disease is made to COPD CICIP patients in this study through additional educational activities; CICIP patients are also provided with having 24/7 telephone service and priority consultations that are not possible through the GCP.

In cases of exacerbation, CICIP patients receive timely and intensive outpatient treatment, preventing the progression of the exacerbation, visits to emergency department and hospitalizations. This finding is related to what has been described in the United Kingdom, where rapid recognition and treatment improve recovery and reduce the risk of hospitalization (29). A recent study showed that a disease management program based on a multidisciplinary approach is useful in patients with impaired exercise capacity and little obstruction in spirometry (30). This reduction of emergency visits and hospitalizations is essential in the management of patients, not only because of its clinical impact at an individual level but also because of the significant reduction of care costs (16,17,31).

Although in this study the proportion of patients receiving treatment with long-acting bronchodilators was higher in the CICIP group, the CICIP intervention continued to be independently associated with a lower risk of severe exacerbations after adjusting for this confounding variable in the Poisson multivariable regression model. However, this finding should be highlighted because in recent years the use of long-acting bronchodilators, alone (monotherapy) or in combination (double therapy), has become the first line of treatment, and its utility has been proven in improving symptoms and reducing exacerbations(7,32,33).

More than 80% of the patients in the two groups of our study are treated with long-acting bronchodilators. This behavior is not repeated in patients managed outside specialized institutions, which has been corroborated in Colombia, where the formulation of short-acting bronchodilators is still predominant (34). Although, the period of inclusion of patients for this study

(2011-2015) precedes much of the information on long-acting bronchodilator treatment in COPD, the guidelines in force at that time already highlighted the role of anticholinergics and long-acting beta-agonists, indicating lack of adherence to national and international guidelines, mainly for administrative and cost reasons (lack of inclusion of drugs in the mandatory health plan).

Other factors that may be related to the finding of fewer COPD exacerbations in CICIP patients are not apparent. There were no significant differences between groups regarding age, comorbidities, and participation in pulmonary rehabilitation programs (includes exercises, energy saving activities, dance, Tai Chi, pre-established educational workshops).

There is not a clear explanation for the difference in exposure to tobacco and biomass (higher proportion of exposure to biomass in GCP patients), and it does not appear to have an impact on the difference in emergency visits and hospitalizations (the results were not modified when adjusted for this variable in the Poisson multivariable regression model).

The higher proportion of patients with severe COPD included in CICIP can be understood because health insurers select this group of patients to refer them to a structured program in a specialized institution. It is expected that patients in a more severe condition will have a higher frequency of visits to emergency department and hospitalizations due to COPD exacerbations. In this study, there was a higher proportion of patients in a severe condition in CICIP. The fact that CICIP patients had fewer emergency visits and hospitalizations, despite their more severe disease, highlights the magnitude of the difference.

The main limitation of this study is its historical cohort design. Recall bias may have affected outcomes, but it would be expected that the group with a less close follow-up (GCP) would have reported fewer exacerbations due to this bias, which would have harmed (instead of favoring) the results of the intervention. Both groups were equally treated regarding the requirement of including only patients having a complete year of follow-up, such requirement aimed at having comparable groups, we did not excluded patients with some missing information in their medical records. Therefore, we do not think that our study has an important risk of bias related to including only patients with complete medical records.

This type of studies can be affected by confounding variables, although an extensive multivariable analysis was conducted (see the statistical analysis section and the supplementary appendix) to control for confounding variables, the effect of an unmeasured confounding variable cannot be ruled out. There were discrete differences in the medications used in each of the groups, but we adjusted for this variable in the multivariable analysis, and we consider that it did not impact the results obtained. All this shows that it would be advisable to confirm its results through randomized clinical trials. As happens in any integrate care program (composed of various interventions administered simultaneously) it is not possible to determine which of the interventions of the CICIP is responsible of the differences in the outcomes.

In conclusion, in this historical cohort study, patients included in CICIP had about 50% fewer visits to emergency department and hospitalization for severe exacerbations during one year of follow-up compared to GCP patients in the same institution. These results justify a randomized clinical trial to confirm them.

## References

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, *et al*. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:020415. <https://doi.org/10.7189/jogh.05-020415>
2. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, *et al*. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148:971-85. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
4. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, López MV, Valdivia G, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
5. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, *et al*. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133:343-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D, *et al*. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Accessed: February 8, 2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
8. Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity? *Arch Bronconeumol*. 2016;52:425-31. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.04.004>
9. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estadísticas vitales, nacimientos y defunciones. Defunciones no fatales. Defunciones por grupo de edad y sexo según departamentos de ocurrencia y grupos de causa de defunción. Accessed: March 7, 2018. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fatales/defunciones-no-fatales-2010>
10. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6836. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006836>
11. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, *et al*. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness- which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ*. 2002;325:925. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.925>
12. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Molken M, *et al*. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009437. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009437>
13. Chavannes NH, Grijsen M, van den Akker M, Schepers H, Nijdam M, Tiep B, *et al*. Integrated disease management improves one-year quality of life in primary care COPD patients: A controlled clinical trial. *Prim Care Respir J*. 2009;18:171-6. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2009.00003>
14. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, Gussekloo J, Tsiachristas A, Stijnen T, *et al*. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: Results of cluster randomised trial. *BMJ*. 2014;349:g5392. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5392>
15. Casas A, Troosters T, García-Aymerich J, Roca J, Hernández C, Alonso A, *et al*. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28:123-30. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00063205>
16. Jain VV, Allison R, Beck SJ, Jain R, Mills PK, McCurley JW, *et al*. Impact of an integrated disease management program in reducing exacerbations in patients with severe asthma and COPD. *Respir Med*. 2014;108:1794-800. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.010>

17. Tsiachristas A, Burgers L, Rutten-van Molken MP. Cost-effectiveness of disease management programs for cardiovascular risk and COPD in The Netherlands. *Value Health*. 2015;18:977-86. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.07.007>
18. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, *et al.* Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147:999-1007. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0655>
19. Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Accessed: March 19, 2019. Available from: <https://alatorax.org/es/epoc/guia-epoc-alat>
20. Londoño D, García OM, Celis C, Giraldo M, Casas A, Torres CA, *et al.* Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta. *Acta Médica Colombiana*. 2014;2(Supl.3):5-48.
21. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1373-86. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1966ST>
22. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117:398S-401S. [https://doi.org/10.1378/chest.117.5\\_suppl\\_2.398S](https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.398S)
23. Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials. Second edition. New York; Wiley; 1992. p. 328.
24. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060145>
25. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Model-building strategies and methods for logistic regression. In: Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, editors. *Applied logistic regression*. Third edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 89-153.
26. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Special topics, mediation. In: Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, editors. *Applied logistic regression*. Third edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 441-8.
27. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Am J Med*. 2000;109:207-12. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00472-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00472-1)
28. Guell R, Casan P, Belda J, Sangenis M, Morante F, Guyatt GH, *et al.* Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest*. 2000;117:976-83. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.976>
29. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1298-303. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1443OC>
30. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE, Grill J, Schult TM, Nelson DB, *et al.* Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:890-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1579OC>
31. Destache CJ. Optimizing economic outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pharmacotherapy*. 2002;22:12S-7S.
32. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, *et al.* Indacaterol-glycopyrronium *versus* salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>
33. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, *et al.* Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3)
34. Machado-Alba JE, Bañol-Giraldo AM. Patrones de prescripción de broncodilatadores y corticoides inhalados en pacientes adultos de Colombia. *Acta Médica Colombiana*. 2015;40:218-26.

Original article

## Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients

Andrés Gaviria-Mendoza<sup>1,2</sup>, Manuel E. Machado-Duque<sup>1,2</sup>, Jorge E. Machado-Alba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma, S. A., Pereira, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Biomedicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

**Introduction.** Lipid-lowering drugs, especially statins, have shown great relevance in preventing and treating cardiovascular diseases.

**Objective.** To determine the prescription patterns of lipid-lowering drugs and the variables associated with their use in a Colombian population.

**Materials and methods.** This is a cross-sectional descriptive study. From a drug-dispensing database of approximately 4.5 million Colombian health system affiliates, patients of all ages and both sexes treated with lipid-lowering agents (statins, fibrates, ezetimibe) were identified between January and March, 2017. Demographic, pharmacological and co-medication variables were included.

**Results.** In total, 103,624 patients were identified as being treated with lipid-lowering agents. The average age was 67.5 years, and 49.8% were 65 years or older. Women comprised 58.0% of the patients. Statins were the most used (n=96,910; 93.5%), and atorvastatin (n=80,812; 78.0%) and lovastatin (n=12,621; 12.2%) were the most frequent. The mean atorvastatin dose was 30.3 mg/day, and 49.9% of its users received presentations of 40 mg or more. A total of 9,258 (8.9%) patients received fibrates, and only 780 (0.8%) were taking ezetimibe. Of this population, 94.9% were treated with lipid-lowering monotherapy, and 97.3% (n=100,813) had co-medication for their comorbidities, with the most frequent being antihypertensive (89.1%), antiplatelet (57.8%), antidiabetic (31.5%) and antiulcerative agents (34.2%).

**Conclusions.** Atorvastatin is currently the most frequently used lipid-lowering drug in this group of Colombian patients, especially in monotherapy and at doses close to the defined daily dose. Only half received high-intensity doses. New studies are required to verify the efficacy of these therapies.

**Keywords:** Dyslipidemias; ezetimibe; pharmacoepidemiology; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; hypolipidemic agents; drug prescriptions.

### Patrones de prescripción de hipolipemiantes en pacientes de Colombia

**Introducción.** Los fármacos hipolipemiantes, especialmente las estatinas, han demostrado gran relevancia para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

**Objetivo.** Determinar los patrones de prescripción de los fármacos hipolipemiantes y las variables asociadas con su uso en una población de Colombia.

**Materiales y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo y transversal. A partir de una base de datos de dispensación de medicamentos de 4,5 millones de afiliados al sistema de salud de Colombia, se identificaron los pacientes de cualquier edad y sexo en tratamiento con hipolipemiantes (estatinas, fibratos, ezetimibe), entre enero y marzo de 2017. Se incluyeron variables demográficas, farmacológicas y de comedificaciones.

**Resultados.** Se identificaron 103.624 pacientes en tratamiento con hipolipemiantes. La edad promedio fue de 67,5 años y el 49,8 % tenía 65 o más años. El 58,0 % eran mujeres. Las estatinas fueron los más utilizados (n=96.910; 93,5 %), siendo la atorvastatina (n=80.812; 78,0 %) y la lovastatina (n=12.621; 12,2 %) las más frecuentes. La dosis promedio de atorvastatina fue de 30,3 mg/día y el 49,9 % de sus usuarios recibía presentaciones de 40 mg o más. Un total de 9.258 (8,9 %) pacientes recibían fibratos y solo 780 (0,8 %) tomaban ezetimibe. El 94,9 % de casos recibió tratamiento en monoterapia hipolipemiente y el 97,3 % (n=100.813) tenía comedificaciones para comorbilidades, siendo las más frecuentes antihipertensivos (89,1 %), antiagregantes plaquetarios (57,8 %), antidiabéticos (31,5 %) y antiulcerosos (34,2 %).

**Conclusiones.** La atorvastatina es actualmente el medicamento hipolipemiente más utilizado en este grupo de pacientes de Colombia, especialmente en monoterapia y a dosis cercanas a las definidas, aunque solo la mitad recibían dosis de alta intensidad. Se requieren nuevos estudios que verifiquen la efectividad de estos tratamientos.

**Palabras clave:** dislipidemias; ezetimiba; farmacoepidemiología; inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas; hipolipemiantes; prescripciones de medicamentos.

**Received:** 24/10/18  
**Accepted:** 30/05/19  
**Published:** 12/06/19

#### Citation:

Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients. *Biomédica*. 2019;39:759-68. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4801>

#### Corresponding author:

Jorge E. Machado-Alba, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S. A., Calle 105 N° 14-140, Pereira, Colombia  
Phone: (57) (310) 832 6970; fax: (576) 313 7822  
machado@utp.edu.co

#### Author contributions:

Jorge E. Machado-Alba: Data collection, data analysis, critical revision of the article and evaluation of the final version of the manuscript.  
Manuel E. Machado-Duque: Data collection and data analysis.  
Andrés Gaviria-Mendoza: Data collection and data analysis, and evaluation of the final version of the manuscript

#### Funding:

This work received funding from Sanofi, S. A.

#### Conflicts of interest:

The authors declare that they have no additional conflicts of interest for the realization of this work. There was no intervention by Sanofi, S. A., in any stage of processing, analyzing or publishing the data.

Cardiovascular disease is a primary cause of morbidity and mortality worldwide, and its incidence continues to rise due to aging populations and unhealthy lifestyles (1). Colombia is not exempt to this situation. From 2005 to 2014, cardiovascular disease accounted for up to 30% of the country's total deaths (2).

One of the primary risk factors associated with cardiovascular disease is dyslipidemia, which mainly includes altered total cholesterol levels and low-density lipoprotein (LDL) (3). Among the drugs useful for managing dyslipidemias are statins, fibrates and ezetimibe. Despite its effects on plasma lipid levels, the use of some of these pharmacological groups is lower than expected, even in high cardiocerebrovascular-risk populations (4,5).

The last study on usage patterns for this drug group in Colombia was published in 2008, where the only statin identified was lovastatin, and gemfibrozil was the second most used drug, reaching 27% (6). More molecules are now available in all lipid-lowering drug groups, and reports in Colombian populations show some changes in their prescriptions. For example, by the year 2013, atorvastatin had already displaced lovastatin as the most widely used statin drug (7,8).

In the present work, we sought to determine the prescription patterns of lipid-lowering drugs in patients affiliated with the *Sistema General de Seguridad Social en Salud* (SGSSS) in 2017, considering the possible epidemiological changes in cardiovascular disease and the inclusion of new lipid-lowering medications in the benefit plan offered by health insurance entities (Benefit Plan Administrators) (9).

## Materials and methods

### Study design

A cross-sectional study was conducted on the prescription habits of lipid-lowering drugs. Information was obtained from a population database of approximately 4.5 million people affiliated with the SGSSS in five Benefit Plan Administrators of the contributory scheme, which corresponds to approximately 22.5% of the active population affiliated with this regime in the country and 9.3% of the Colombian population.

We analyzed prescribing data from patients treated with lipid-lowering drugs between January 1<sup>st</sup>. and March 31<sup>st</sup>., 2017 in all Colombian cities with reliable databases. We included data on individuals of all ages and sexes who had been prescribed lipid-lowering drugs and whose management was uninterrupted for at least three months to ensure that patients stably complied with the treatment, reflecting medication tolerance and adherence.

Medicine consumption information on the affiliated population was systematically obtained by the dispensing company (Audifarma, S. A.). Audifarma, S. A. is the largest drug dispensing company in Colombia. Information is generated at the time of dispensing and stored on a server with daily dispensing data (approximately 2.8 million formulas per month). To access the data, the Business Object tool is used on a platform in Oracle where all the drug claims are stored; and a database was designed with the following variables:

1. Sociodemographics included sex, age, and city.
2. Lipid-lowering drugs included statins (atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin),

fibrates (bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrate, gemfibrozil) and ezetimibe (alone or combined with statins). The dose and quantity delivered were recorded. The defined daily dose (DDD) was used as a unit of measurement for the drug use per the recommendations of the World Health Organization.

3. Co-medication was accepted as a surrogate indicator of chronic disease, considering the following circumstances: a) antidiabetics and insulins/diabetes mellitus; b) antihypertensive and diuretic/arterial hypertension; c) anticoagulants/thromboembolic disorders; d) levothyroxine-antithyroid/thyroid pathology; e) nitrovasodilators/ischemic heart disease; f) anti-ulcers/acid-peptic disease; g) antiplatelet drugs/cardiovascular prevention.

### Bioethics

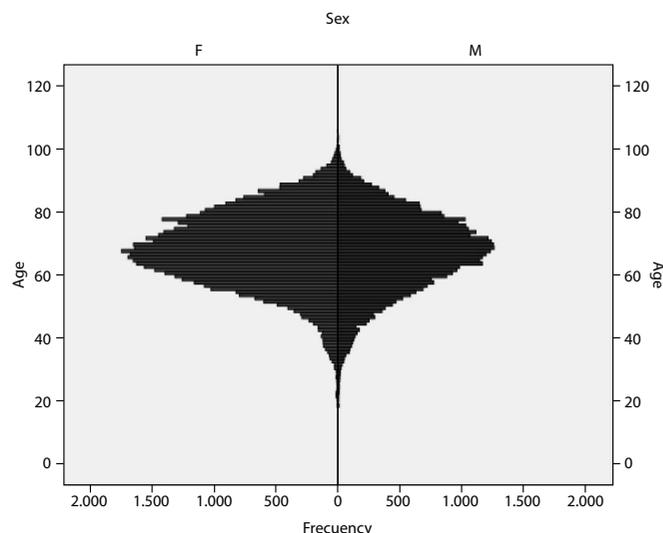
The protocol was endorsed by the Bioethics Committee of the *Universidad Tecnológica de Pereira* and was classified in the category of “risk-free research”. Patients’ personal data were not used, and their identities were safeguarded per the recommendations of the Declaration of Helsinki.

### Data analyses

Descriptive statistics were used to analyze the data using the statistical package SPSS™, version 24.0 (IBM, USA) for Windows. Bivariate tests were also performed, such as Student’s t test to compare quantitative variables, and  $\chi^2$  for categorical variables. We prepared binary logistic regression models using lipid-lowering drug use alone or in combination therapy (yes/no) and the need for co-medication (yes/no) as dependent variables. The covariates in these models included age, sex and the variables that were significantly associated with the dependent variables in the bivariate analyses. The statistical significance level was  $p < 0.05$ .

### Results

We identified 103,624 patients affiliated with the SGSSS being treated with lipid-lowering drugs continuously during the study period. The average age was  $67.5 \pm 12.1$  years (range: 18-105 years), and the sex distribution showed that 60,098 (58.0%) were women. People aged 65 years and older represented 49.8% ( $n=51,615$ ) of the population (figure 1).



**Figure 1.** Distribution of 103,624 patients treated with lipid-lowering drugs, by age and sex, Colombia, 2017

Of the population, 93.5% (n=96,910) received treatment with some statin, with atorvastatin being the most used (n=80,812; 78.0% of the total population), followed by lovastatin with 12,621 patients (12.2%). The main presentations dispensed were atorvastatin tablets 20 mg (n=42,389; 52.4% of those with atorvastatin) and 40 mg (n=39,724; 49.2%), but 3,210 (4.0%) received 10 mg, and 634 received 80 mg (0.8%). All lovastatin was prescribed as 20 mg. Only 4 patients received pitavastatin, and no formulations of cerivastatin, fluvastatin and pravastatin were found.

A total of 9,258 (8.9%) patients received fibrates, mainly gemfibrozil (n=8,242; 8.0% of the total subjects). Seven hundred eighty patients (0.8%) used some form of ezetimibe. Table 1 shows the prescription patterns of each of these drug groups.

The relationship between the average dose administered and the DDD varied greatly, with values from 0.44 for lovastatin to 2.53 for rosuvastatin (table 1). A total of 40,358 patients with atorvastatin (38.9% of the total population and 49.9% of those with atorvastatin) were receiving presentations of 40 mg or more, while 5,274 patients received rosuvastatin 20 mg or more (5.1% of all patients and 94.0% of rosuvastatin users).

### **Monotherapy versus combination therapy**

A total of 98,355 patients (94.9%) used a single lipid-lowering drug during the study period, while 5,190 (5.0%) used a combination of two drugs, and 79 cases received three medications. Figure 2 shows the distribution of the main lipid-lowering agents used by monotherapy or combination therapy.

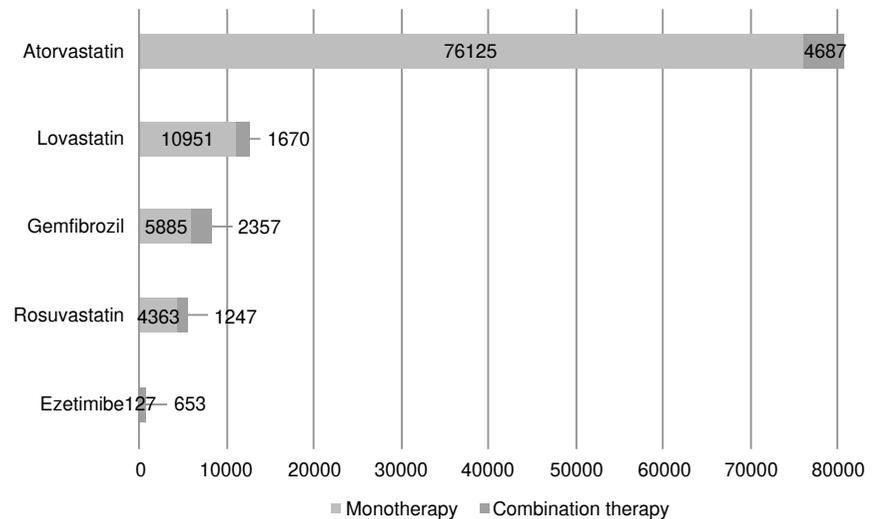
The most frequent association was atorvastatin plus gemfibrozil (n=1,986 patients, 1.9% of all patients). Multivariate analysis of the relationship between the use of combination lipid-lowering therapy and other variables showed that the concomitant use of antidiabetics, thiazide diuretics, minoxidil and proton pump inhibitors increased the probability of receiving therapy with more than one lipid-lowering drug. In contrast, being 65 years of age or older and using apixaban reduced this probability (table 2).

**Table 1.** Prescription patterns of lipid-lowering drugs used in 103,624 patients in Colombia, 2017

Medication	Prescription/users		Dose (mg/day)		DDD	Female:Male ratio	Mean age (years)
	Patients	%	Mean	Median			
Statins*	96,910	93.5				1.4:1	67.8
Atorvastatin	80,812	78.0	30.3	26.7	1.52	1.4:1	67.8
Lovastatin	12,621	12.2	19.9	20.0	0.44	1.7:1	68.2
Rosuvastatin	5,609	5.4	25.3	18.7	2.53	1.3:1	65.6
Simvastatin	343	0.3	29.3	24.9	0.98	1.1:1	67.2
Fibrates	9,258	8.9				1.0:1	63.2
Gemfibrozil	8,242	8.0	628.6	600.0	0.52	1.1:1	63.5
Fenofibrate	591	0.6	186.4	200.0	0.93	0.8:1	61.3
Ciprofibrate	471	0.5	97.5	100.0	0.97	0.7:1	60.6
Ezetimibe	780	0.8	9.0	9.3	0.90	0.9:1	65.3
Ezetimibe 10 mg	262	0.3	8.1	6.7	0.67	1.0:1	65.0
Combined presentations	524	0.5	9.3	9.3	0.93	0.9:1	65.6

DDD: average ratio between the prescribed daily dose and the defined daily dose.

\* Only 4 patients were receiving pitavastatin during the study time.



**Figure 2.** Frequency of prescription of the main lipid-lowering drugs used, alone or in combination therapy, Colombia, 2017

**Table 2.** Variables associated with combined lipid-lowering therapy in binary logistic regression models, Colombia, 2017

Variables	Sig.	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Age ≥65 years	<0.01	0.75	0.70	0.80
Male sex	0.10	1.05	0.99	1.12
Use of:				
Antidiabetics	<0.01	1.12	1.05	1.20
Thiazide diuretics	<0.01	1.18	1.10	1.27
Alpha-blockers	0.09	0.87	0.74	1.02
Minoxidil	0.04	2.41	1.03	5.68
Apixaban	0.04	0.48	0.24	0.96
Proton pump inhibitors	<0.01	1.16	1.09	1.24
Living in Cali city	<0.01	1.43	1.30	1.57
Constant	0.00	0.05		

Sig.: Significance; OR: Odds ratio; 95 % CI: 95 % confidence interval

### Co-medication

Most study patients (97.3%, n=100,813) used some co-medication. The average number of co-medications per patient was  $4.0 \pm 2.0$  (range: 0-14 different drugs). The drugs for other comorbidities most frequently identified were antihypertensive drugs (n=92,338; 89.1%), antiplatelet agents (n=59,890; 57.8%, and 97.8% corresponded to acetylsalicylic acid), antidiabetics (n=32,609; 31.5%, of which 30.4% used insulins) and antiulcer drugs (n=35,397; 34.2%, where 92.2% corresponded to proton pump inhibitors).

We identified 28,562 patients (27.6%) consuming antihypertensive and antidiabetic medications concomitantly. Of diabetic patients, 87.6% received an antihypertensive, while 30.9% of hypertensive patients used antidiabetics.

In the antihypertensive group, 41,510 patients (40.1% of the total patients, 45.0% of those with antihypertensive drugs) received a combination of two drugs in this group, and 17,589 (17.0%) received three. The most prescribed group was angiotensin II-receptor antagonists (especially losartan) in 65,416 patients (63.1%), followed by  $\beta$ -adrenergic blockers (33.3%), calcium channel blockers (32.9%), thiazide diuretics (23.3%) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (17.2%).

Other medications included those used to treat thyroid disease (n=18,242, 17.6%), loop diuretics (n=15,063, 14.5%), aldosterone inhibitors (n=5,501, 5.3%), anticoagulants (n=3,405, 3.3%), nitrovasodilators (n=1,326, 1.3%) and arterial vasodilators (n=73, 0.1%). Table 3 shows the sociodemographic and pharmacological variables of patients receiving lipid-lowering drugs by co-medication or comorbidities.

Multivariate analysis of the outcome of receiving some co-medication in patients being treated with lipid-lowering drugs indicated that being 65 years of age or older and using non-combined presentations of lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin and fibrates were associated with a higher probability of receiving co-medication. Ezetimibe use was associated with a lower probability of receiving co-medication (table 4).

### Comparison between cities

Demographic variables and some prescription indicators were compared among the 105 Colombian cities included in this study. The different characteristics and proportions of lipid-lowering drug use in the eight main cities are summarized in table 5.

**Table 3.** Comparison of lipid-lowering prescriptions according to comorbidity, Colombia, 2017

Variable	Anti hypertensive n=92,338	Antiplatelet drugs n=59,890	Antidiabetics n=32,609	Antiulcer drugs n=35,397	Thyroid hormone n=18,242	Loop diuretic n=15,063	Aldosterone inhibitors n=5,501	Anticoagulants n=3,405
Mean age (years)	68.1	68.8	67.3	69.5	69.5	73.4	70.1	71.4
Women (%)	53,480 (57.9)	32,478 (54.2)	18,290 (56.1)	22,753 (64.3)	13,197 (72.3)	8,619 (57.2)	2,692 (48.9)	1,650 (48.5)
Polytherapy (%)	4,659 (5.0)	3,068 (5.1)	1,793 (5.5)	1,924 (5.4)	969 (5.3)	742 (4.9)	272 (4.9)	153 (4.5)
Prescription- n (%)								
Statins	87,167 (94.4)	56,878 (95.0)	30,477 (93.5)	33,515 (94.7)	17,305 (94.9)	14,432 (95.8)	5,391 (98.0)	3,344 (98.2)
Atorvastatin	72,875 (78.9)	48,175 (80.4)	25,739 (78.9)	28,547 (80.6)	14,475 (79.3)	12,464 (82.7)	4,757 (86.5)	2,915 (85.6)
Lovastatin	11,406 (12.4)	6,841 (11.4)	3,484 (10.7)	3,632 (10.3)	2,316 (12.7)	1,548 (10.3)	374 (6.8)	262 (7.7)
Rosuvastatin	4,904 (5.3)	3,222 (5.4)	1,939 (5.9)	2,159 (6.1)	910 (5.0)	741 (4.9)	396 (7.2)	252 (7.4)
Simvastatin	234 (0.3)	152 (0.3)	99 (0.3)	97 (0.3)	78 (0.4)	34 (0.2)	25 (0.5)	15 (0.4)
Fibrates	7,437 (8.1)	4,475 (7.5)	3,081 (9.4)	2,830 (8.0)	1,407 (7.7)	1,006 (6.7)	205 (3.7)	102 (3.0)
Gemfibrozil	6,891 (7.5)	4,136 (6.9)	2,729 (8.4)	2,571 (7.3)	1,266 (6.9)	924 (6.1)	168 (3.1)	76 (2.2)
Fenofibrate	327 (0.4)	196 (0.3)	222 (0.7)	153 (0.4)	73 (0.4)	48 (0.3)	20 (0.4)	18 (0.5)
Ciprofibrate	254 (0.3)	164 (0.3)	154 (0.5)	122 (0.3)	75 (0.4)	42 (0.3)	18 (0.3)	9 (0.3)
Ezetimibe	494 (0.5)	339 (0.6)	211 (0.6)	196 (0.6)	132 (0.7)	62 (0.4)	51 (0.9)	34 (1.0)
Ezetimibe 10mg	156 (0.2)	113 (0.2)	58 (0.2)	62 (0.2)	26 (0.1)	18 (0.1)	19 (0.3)	12 (0.4)
Combined presentations	339 (0.4)	227 (0.4)	154 (0.5)	135 (0.4)	106 (0.6)	45 (0.3)	32 (0.6)	22 (0.6)

**Table 4.** Variables associated with lipid-lowering therapy with co-medication in binary logistic regression models, Colombia, 2017

Variables	Sig.	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Age ≥65 years	<0.01	3.54	3.22	3.88
Male sex	0.22	1.05	0.97	1.15
Use of:				
Lovastatin	<0.01	6.70	5.22	8.60
Atorvastatin	<0.01	8.53	6.86	10.60
Simvastatin	0.52	0.76	0.33	1.77
Rosuvastatin	<0.01	3.32	2.60	4.24
Ezetimibe	<0.01	0.24	0.17	0.33
Fibrates	<0.01	1.64	1.32	2.04
Constant	0.00	3.32		

Sig: Significance; OR: Odds ratio; 95 % CI: 95 % confidence interval

**Table 5.** Comparison of demographic variables and indicators of lipid-lowering prescriptions in eight Colombian cities, 2017

	<b>Bogotá</b> n=32,670	<b>Pereira</b> n=9,378	<b>Cali</b> n=8,969	<b>Cartagena</b> n=6,022	<b>Barranquilla</b> n=5,520	<b>Manizales</b> n=4,155	<b>Ibagué</b> n=3,488	<b>Palmira</b> n=3,174	<b>Colombia</b> n=103,624
Mean age (years)	64.8	68.8	71.9	66.1	67.8	66.6	67.0	70.8	67.5
Women (%)	18,921 (57.9)	5,504 (58.7)	5,389 (60.1)	3,370 (56.0)	3,126 (56.6)	2,512 (60.5)	2,081 (59.7)	1,933 (60.9)	60,098 (58.0)
Polytherapy (%)	1,570 (4.8)	348 (3.7)	593 (6.6)	260 (4.3)	285 (5.2)	165 (4.0)	163 (4.7)	202 (6.4)	5,269 (5.1)
Comedication (%)	31,403 (96.1)	9176 (97.8)	8,683 (96.8)	5,934 (98.5)	5,449 (98.7)	4,023 (96.8)	3,428 (98.3)	3,119 (98.3)	100,813 (97.3)
Prescription - n (%)									
Statins	30,783 (94.2)	9,000 (96.0)	8,104 (90.4)	5,795 (96.2)	5,313 (96.3)	3,973 (95.6)	3,214 (92.1)	2,795 (88.1)	96,910 (93.5)
Atorvastatin	25,131 (76.9)	7,290 (77.7)	7,136 (79.6)	4,677 (77.7)	4,596 (83.3)	2,811 (67.7)	2,618 (75.1)	2,274 (71.6)	80,812 (78.0)
Lovastatin	4,774 (14.6)	1,375 (14.7)	1,019 (11.4)	289 (4.8)	259 (4.7)	1,079 (26.0)	426 (12.2)	497 (15.7)	1,2621 (12.2)
Rosuvastatin	1,571 (4.8)	506 (5.4)	105 (1.2)	982 (16.3)	604 (10.9)	169 (4.1)	241 (6.9)	92 (2.9)	5,609 (5.4)
Simvastatin	171 (0.5)	25 (0.3)	37 (0.4)	9 (0.1)	10 (0.2)	2 (0.0)	3 (0.1)	13 (0.4)	343 (0.3)
Fibrates	2,549 (7.8)	507 (5.4)	1,199 (13.4)	318 (5.3)	332 (6.0)	249 (6.0)	359 (10.3)	480 (15.1)	9,258 (8.9)
Gemfibrozil	2,269 (6.9)	433 (4.6)	1,083 (12.1)	295 (4.9)	300 (5.4)	200 (4.8)	341 (9.8)	380 (12.0)	8,242 (8.0)
Fenofibrate	148 (0.5)	55 (0.6)	67 (0.7)	17 (0.3)	15 (0.3)	28 (0.7)	4 (0.1)	77 (2.4)	591 (0.6)
Ciprofibrate	138 (0.4)	22 (0.2)	50 (0.6)	7 (0.1)	19 (0.3)	22 (0.5)	17 (0.5)	31 (1.0)	471 (0.5)
Ezetimibe	314 (1.0)	49 (0.5)	124 (1.4)	22 (0.4)	14 (0.3)	18 (0.4)	3 (0.1)	44 (1.4)	780 (0.8)
Ezetimibe 10mg	57 (0.2)	23 (0.2)	72 (0.8)	8 (0.1)	2 (0.0)	9 (0.2)	1 (0.0)	13 (0.4)	262 (0.3)
Combined presentations	257 (0.8)	26 (0.3)	56 (0.6)	14 (0.2)	12 (0.2)	9 (0.2)	2 (0.1)	31 (1.0)	524 (0.5)

## Discussion

In the present work, the utilization profile of the main lipid-lowering drugs used in an insured population of the Colombian health system was described, finding large differences from data previously reported in the country.

The average age of those who use these medications is consistent with the profile of dyslipidemia and cardiovascular disease (2,10). The predominance of females attracts attention because men experience greater mortality and more years of life potentially lost due to this group of pathologies (2), although in Colombia, mixed dyslipidemia has been described as the most common and that it presents more frequently in women (10).

During the study period, the most used drug group was the statins, encompassing over 90% of the total prescriptions, while fibrates only accounted for approximately 9%. This shows an important change regarding the 2008 data, where statins, despite also being the most consumed, only encompassed 71% of total prescriptions and fibrates comprised 27% (6). As mentioned above, for 2008, the dominant statin was lovastatin because it was the only one included on the SGSSS benefit plan's drug list. The change in the prescription pattern to atorvastatin, until now the dominant drug, was likely due to its inclusion in the benefit plan (9) and because higher doses can be achieved, which improves the therapy's intensity and therefore the expected efficacy (11-13).

This change towards increased atorvastatin prescriptions is also supported by previous national study results, which found that patients treated with lovastatin were less likely to achieve metabolic control (although it was used at doses lower than those recommended, similar to the present study) (8). In addition, atorvastatin has been identified as the most cost-effective option for patients with dyslipidemia in the Colombian health context when moderate to high intensity treatments are required (14). When comparing these results with studies from other countries, atorvastatin has also been the most prescribed in Taiwan, but only at 37% (15), whereas research in Italy and Brazil found a predominance of simvastatin (16,17).

In the present study, more than a third of the population was receiving statins at high intensity doses by international standards (atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg) (12). In a sample of Colombian patients receiving lipid-lowering drugs, according to the Framingham scale, 94% of these patients had a moderate to high cardiovascular risk (10), which is why it would be expected that more patients in the study were receiving high doses of these drugs in addition to the indications of national and international management guidelines (12,13).

Lipid-lowering drug use in combination therapy was 5%, which is similar to previous national reports (8) and works published in France (18) and the United States (19). Concomitantly using statins with fibrates is usually avoided due to the increased risk of adverse reactions, which has been documented in pharmacoepidemiological studies (19); therefore, the high monotherapy frequency seems appropriate, although in adequately selected patients with residual cardiovascular risk, combination therapy may be a therapeutic option of interest to achieve goals (20) with fibrates as well as ezetimibe (21), and more recently with new therapeutic options such as PCSK9 inhibitors (3).

The comorbidities and co-medications found in the study population are consistent with the profile associated with patients requiring lipid-lowering drugs. Therefore, antihypertensive, antiplatelet and antidiabetic agents were the dominant co-medications, as has been described in other studies (8). It is striking that in this patient group, antiplatelet agents reached a usage near 60%, much higher than the value of 3.8% reported in 2008, indicating an improvement in preventing cardiovascular risk among this type of patients (6).

The worldwide tendency is to increase prescriptions of lipid-lowering drugs in patients with diabetes mellitus (22), because the recommended use of statins is growing in patients with this comorbidity as a routine step for prevention of cardiovascular events, which was also identified in this study (increasing from 20% in 2008 to 32% in 2017) (6). The high use of anti-ulcerative drugs has been described previously, especially in chronic disease populations, often without a clear indication (23), although in this case, it can be explained by the high prescription of antiplatelet agents in elderly patients.

Another interesting aspect is the relationship found between ezetimibe use and the lower probability of having co-medications, especially because ezetimibe has been described as a useful medication to achieve goals in patients with dyslipidemia who also have multiple comorbidities (24). Residual confounders not considered during the study may explain this relationship, such as the patient's educational levels or socioeconomic statuses (25), aspects of health and insurance services, preferences of prescribing physicians or the presence of clinical inertia to reach goals in dyslipidemia in patients with multiple pathologies (26).

Differences between prescription profiles in different cities (for example, variations in the prevalence of rosuvastatin use) are frequent in pharmacoepidemiological studies (6) and have been associated with local differences in health services, medical training or inhabitants' characteristics (27).

This research has some limitations. Because the results came from dispensing databases, and clinical records were not consulted, variables such as patients' cardiovascular risk, lipid profiles, efficacy or the presence of adverse reactions were not analyzed. Likewise, the patterns found are applicable only to populations with insurance characteristics similar to the

study subjects. New research is required to determine detailed aspects of using these drugs, for example, by the indication of treatment in the field of primary and secondary cardiovascular disease prevention.

The prescription patterns identified in this study highlight that the main lipid-lowering drug dispensed in Colombia is atorvastatin, especially in monotherapy and at doses close to DDD.

Regarding previous analyses, the prescriptions differed considerably, likely due to modifications in the drugs included in the benefit plans and the evidence presented in different clinical guides, highlighting the increase in useful co-medications for cardiovascular prevention such as antiplatelet drugs.

These data may be useful for professionals and health administrators to define behaviors related to managing cardiovascular risk in the Colombian population, since there seems to be an opportunity for improvement related to a probable underuse of statins at high doses in patients who require them. The adequate management of dyslipidemias can have a long-term impact on public health by reducing cardiovascular risk, morbidity and mortality secondary to ischemic events, heart failure and, in addition, the costs derived from their attention.

### Acknowledgments

To Sofy López and Carlos Tovar by data base collection.

### References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61728-0)
- Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud (ASIS). Colombia, 2016. Accessed: January 7, 2017. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23:1-87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Turner GM, Calvert M, Feltham MG, Ryan R, Fitzmaurice D, Cheng KK, *et al.* Under-prescribing of prevention drugs and primary prevention of stroke and transient ischaemic attack in UK general practice: A retrospective analysis. *PLoS Med*. 2016;13:e1002169. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002169>
- Kulenovic I, Mortensen MB, Bertelsen J, May O, Dodt KK, Kanstrup H, *et al.* Statin use prior to first myocardial infarction in contemporary patients: Inefficient and not gender equitable. *Prev Med*. 2016;83:63-9. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.12.001>
- Machado JE, Moncada JC, Mesa G. Prescription patterns for antilipidemic drugs in a group of Colombian patients. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;23:179-87.
- Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM, Machado-Duque ME. Effectiveness of lipid-lowering therapy among a sample of patients in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;33:383-90.
- Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Yepes MC, Manrique S, Tobón LM. Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas. *Acta Med Colomb*. 2016;41:181-6.
- Machado-Alba JE, Torres D, Portilla A, Ruiz AF. Results of the inclusion of new medications in the obligatory health system plan in Colombia, 2012-2013. *Value Health Reg Issues*. 2015;8:28-35. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.02.002>
- Machado-Alba JE, Machado-Duque ME. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia afiliados al sistema de salud en Colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30:205-11.

11. Rodríguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2:47-54. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052>
12. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, *et al.* Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316:1997-2007. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15450>
13. Muñoz O, García AA, Fernández DG, Higuera AM, Ruiz AJ, Aschner P, *et al.* Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas. *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.02.001>
14. Rosselli D, Castaño N, Arciniegas J-A, García AA, Muñoz Ó-M, Gómez-Restrepo C. Cost-effectiveness of statins for the treatment of dyslipidemia in Colombia. *Acta Med Colomb.* 2015;40:118-24.
15. Hsieh HC, Hsu JC, Lu CY. 10-year trends in statin utilization in Taiwan: A retrospective study using Taiwan's National Health Insurance Research Database. *BMJ Open.* 2017;7:e014150. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014150>
16. Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, Rafaniello C, Sportiello L, Ferrara R, *et al.* Pattern of statin use in southern Italian primary care: Can prescription databases be used for monitoring long-term adherence to the treatment? *PLoS One.* 2014;9:e102146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102146>
17. Cunico C, Picheth G, Correr CJ, Scartezini M. Assessing the adherence to and the therapeutic effectiveness of hypolipidemic agents in a population of patients in Brazil: A retrospective cohort study. *Pharm Pract (Granada).* 2014;12:378.
18. Ferrières J, Gousse ET-L, Fabry C, Hermans MP. Assessment of lipid-lowering treatment in France – The CEPHEUS study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101:557-63. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2008.08.006>
19. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1594-601. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.041>
20. Fievet C, Staels B. Combination therapy of statins and fibrates in the management of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:505-11. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328332e9ef>
21. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Optimal management of combined dyslipidemia: What have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol.* 2008;45:127-53. <https://doi.org/10.1159/0000115192>
22. Pauff BR, Jiroutek MR, Holland MA, Sutton BS. Statin prescribing patterns: An analysis of data from patients with diabetes in the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey Outpatient Department and National Ambulatory Medical Care Survey Databases, 2005-2010. *Clin Ther.* 2015;37:1329-39. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.020>
23. Machado-Alba J, Fernández A, Castrillón JD, Campo CF, Echeverri LF, Gaviria A, *et al.* Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. *Colomb Med.* 2013;44:13-8.
24. Lin Wu FL, Wang J, Ho W, Chou CH, Wu YJ, Choo DW, *et al.* Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: A 6-year population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2017;233:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.006>
25. Wallach-Kildemoes H, Hansen EH. Sociodemographic and diagnostic characteristics of prescribing a second-line lipid-lowering medication: Ezetimibe used as initial medication, switch from statins, or add-on medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1245-54. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1907-y>
26. Sinnott C, Hugh SM, Boyce MB, Bradley CP. What to give the patient who has everything? A qualitative study of prescribing for multimorbidity in primary care. *Br J Gen Pract.* 2015;65:e184-91. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X684001>
27. Juanes VG, Villar MC, González SF, Gómez JA, Alcántara MC, de Marino Gómez-Sandoval M, *et al.* Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción. *Aten Primaria.* 2000;25:618-24.

Artículo original

## Infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela

Norielis del Carmen Zabala<sup>1</sup>, Mariolga Berrizbeitia<sup>1,2</sup>, Alicia Jorquera<sup>3</sup>, Jéssicca Rodríguez<sup>1</sup>, Leomery Romero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Posgrado en Biología Aplicada, Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Cumaná, Venezuela

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas, Universidad de Oriente, Cumaná, Venezuela

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Barcelona, Venezuela

**Introducción.** *Trypanosoma cruzi* se transmite principalmente por vía vectorial, sin embargo, las rutas oral y congénita han tomado relevancia.

**Objetivo.** Evaluar la infección por *T. cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio prospectivo de corte transversal, de mayo de 2015 a agosto de 2016, en el que se evaluaron 1.200 mujeres para determinar la infección mediante las pruebas ELISA, MABA e IFI. Los neonatos de las madres seropositivas se evaluaron con la prueba de PCR y por serología a los nueve meses de edad. Se estimó la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos. Para establecer los factores de riesgo asociados a la infección, se usó la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) y la razón de probabilidad (OR).

**Resultados.** En total, 78 (6,50 %) mujeres resultaron positivas (IC<sub>95%</sub> 5,10-7,89 %). En seis (9,09 %) recién nacidos de madres seropositivas, se detectó ADN parasitario. Tras nueve meses de nacidos, once lactantes evaluados resultaron serológicamente negativos. La infección estuvo asociada con la duración del embarazo (OR=0,36; IC<sub>95%</sub> 0,15-0,84), origen del domicilio actual (OR=0,34; IC<sub>95%</sub> 0,24-0,62) o previo (OR=2,50; IC<sub>95%</sub> 1,38-4,52) y el tener familiares con la enfermedad de Chagas (OR=1,75; IC<sub>95%</sub> 1,02-3,01).

**Conclusiones.** La seroprevalencia para la infección por *T. cruzi* en mujeres puérperas del medio rural, fue elevada. La detección de ADN parasitario al momento del nacimiento no es indicativa de enfermedad de Chagas congénita.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*; enfermedad de Chagas/diagnóstico; recién nacido; ensayo de inmunoadsorción enzimática; Venezuela.

### *Trypanosoma cruzi* infection in puerperal women and their neonates at Barcelona, Anzoategui State, Venezuela

**Introduction.** *Trypanosoma cruzi* is mainly transmitted by vectors. Other pathways such as oral and congenital transmission have become increasingly relevant.

**Objective.** To evaluate *T. cruzi* infections in post-partum women and their newborns who attended the *Hospital Universitario Dr. Luis Razetti* (Barcelona, Anzoátegui state, Venezuela).

**Materials and methods.** A prospective cross-sectional study was undertaken from May, 2015, to August, 2016. ELISA, MABA and IFI assays were used to determine the infection in 1,200 post-partum women. The newborns of seropositive women were then examined for *T. cruzi* by PCR amplification and serological tests at nine months old. The prevalence of the parasitic infection in post-partum women and their newborns was then estimated. To establish the relationship between risk factors and infection, the chi-square test ( $\chi^2$ ) and the probability ratio (OR) was applied.

**Results.** A total of 78 women were identified as seropositive (6.50 %) (CI 95%: 5.10-7.89%), and parasitic DNA was detected in six of their newborns (9.09%). Nine months after birth eleven infants were examined, and all were found to be serologically negative. Risk factors detected were pregnancy duration (OR: 0,36; CI95%: 0,15-0,84), where the patients lived at present (OR: 0,34; CI95%: 0,24-0,62) or previously (OR: 2,50; CI95%: 1,38-4,52) and having relatives with Chagas disease (OR: 1,75; CI95%: 1,02-3,01).

**Conclusions.** Seroprevalence for *T. cruzi* infection in young post-partum women in rural areas was high. The detection of parasite DNA at birth was not indicative of congenital Chagas disease.

**Key words:** *Trypanosoma cruzi*; Chagas diseases/diagnosis; newborn; enzyme-linked immunosorbent assay, Venezuela.

**Recibido:** 18/07/18

**Aceptado:** 09/06/19

**Publicado:** 18/06/19

#### Citación:

Zabala NC, Berrizbeitia M, Jorquera A, Rodríguez J, Romero L. Infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela. *Biomédica*. 2019;39:769-84. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4606>

#### Correspondencia:

Mariolga Berrizbeitia, Laboratorio de Diagnóstico Serológico en Enfermedades Infecciosas, Posgrado en Biología Aplicada, Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Avenida Universidad, Casa 13, Cerro del Medio, Cumaná, Venezuela  
Teléfono/fax: (58-293) 400 2270  
mberrizbeitia@udo.edu.ve

#### Contribución de los autores:

Norielis Zabala: realización de los ensayos y escritura del manuscrito  
Mariolga Berrizbeitia: realización de los ensayos, análisis estadístico y escritura del manuscrito  
Alicia Jorquera: planificación y coordinación de la toma de muestra, realización de los ensayos y revisión del manuscrito  
Jéssicca Rodríguez: supervisión y planificación de los ensayos  
Leomery Romero: coordinación de la toma de muestra y aplicación de las encuestas

#### Financiación:

Este proyecto fue financiado por el proyecto Misión Ciencias N° 2007001425 y por el Proyecto Comisión de Investigación (Anzoátegui): CI-03-040100-1954-15.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que no hay conflicto de intereses.

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, el cual infecta entre seis y siete millones de personas en el mundo, de las cuales, cinco millones se encuentran en Latinoamérica. Actualmente, se estima que existen cerca de 70 millones de personas que están en riesgo de infectarse con el parásito (1).

La principal forma de transmisión de la infección por *T. cruzi* es la vectorial; sin embargo, existen otras como las transfusiones sanguíneas, el consumo de alimentos contaminados con orina y heces de triatominos infectados por el parásito, los trasplantes de órganos, los accidentes de laboratorio y la transmisión congénita. Esta última ha tomado gran importancia, tanto en los países latinoamericanos endémicos donde la parasitosis persiste, como en los países no endémicos en los que la migración de mujeres infectadas en edad fértil ha aumentado las cifras de infección congénita, colocándola por encima de las transfusiones de sangre o los trasplantes de órganos (2).

La transmisión materno-fetal de *T. cruzi* ocurre en una media del 5 %, sin embargo, existen diferencias entre las prevalencias reportadas en las áreas endémicas (3). En este sentido, según los últimos datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), México presenta el mayor número de casos por año (1.788) de transmisión congénita del parásito, seguido por Argentina (1.457) y Colombia (1.046). Otros países endémicos, como Bolivia y Brasil, presentan 616 y 571 casos, respectivamente. En Venezuela, se reporta más de un millón de personas en riesgo de infectarse por *T. cruzi*; además, existen entre 100.000 y 200.000 personas ya infectadas, de las cuales 40.223 son mujeres en edad fértil (15 a 44 años). Venezuela se encuentra ubicada en el cuarto lugar en Latinoamérica con respecto al número de casos (665) con transmisión congénita por *T. cruzi* (1).

Para hacer el diagnóstico de transmisión vertical de *T. cruzi*, primero debe confirmarse la infección de la madre mediante la detección de anticuerpos específicos de *T. cruzi* con dos pruebas serológicas con distinto principio, como el análisis inmunoenzimático de adsorción (ELISA), la *inmunofluorescencia* indirecta (IFI) y la hemaglutinación indirecta (HAI). Después de la confirmación de la infección de la madre, el parásito debe buscarse en el recién nacido mediante pruebas parasitológicas (microhematocrito, hemocultivo) y métodos moleculares, como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Después de los nueve meses de edad, cuando los anticuerpos IgG transferidos por la madre han desaparecido, se realizan las pruebas serológicas. Por lo tanto, la detección del parásito mediante pruebas parasitológicas o la identificación de anticuerpos de tipo IgG anti-*T. cruzi* a los nueve meses de vida, es indicativa de transmisión congénita y el lactante debe ser tratado (3).

En Venezuela, son escasos los trabajos sobre la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas, o puérperas, y la transmisión congénita. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue obtener datos epidemiológicos relevantes sobre la situación actual de la infección por *T. cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos, atendidos en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona, estado Anzoátegui, así como también, conocer los factores de riesgo epidemiológicos asociados a la infección por *T. cruzi* en ese grupo poblacional de la región nororiental de Venezuela.

## Materiales y métodos

### Área del estudio

Este estudio se llevó a cabo entre mayo de 2015 y agosto de 2016 en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona, capital del estado Anzoátegui. Barcelona está ubicada a 10°08'00" de latitud norte y 64°41'00" de longitud oeste (figura 1). El Hospital está clasificado como de tipo IV. Es el principal centro hospitalario de la región y atiende las necesidades de los habitantes de la zona metropolitana, del resto del estado Anzoátegui y de los estados circunvecinos.

### Diseño del estudio y selección de la muestra

Se hizo un estudio prospectivo de corte transversal. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con un estimado de 8.400 mujeres embarazadas por año que acudieron al centro hospitalario; se estableció un margen de error de 3 %, una prevalencia de 3 % y un intervalo de confianza de 95 % (4). En total, se evaluaron 1.200 mujeres púerperas y sus neonatos.

Se seleccionaron de manera aleatoria a las mujeres en puerperio fisiológico, es decir, en el periodo de 6 a 8 semanas que sigue al parto, en el cual las alteraciones fisiológicas y anatómicas producidas en el organismo materno durante el embarazo han vuelto al estado no gestante (5), que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- i. aceptación de la mujer púerpera para participar en la fase de diagnóstico de la infección por *T. cruzi*,
- ii. aceptación de la participación de su neonato,
- iii. aceptación de la participación en un estudio de seguimiento del neonato, en caso que la madre resultara seropositiva, y
- iv. firma del consentimiento informado.

Para la detección de los anticuerpos anti-*T. cruzi* en las muestras de los sueros de madres púerperas, se empleó la prueba ELISA, utilizando antígenos excretados o secretados de tripomastigotes de *T. cruzi* (TESA, *Trypomastigote Excreted-Secreted Antigens*). Todas las muestras positivas por TESA-ELISA se procesaron con la prueba de unión de múltiples antígenos (MABA, *Multiple Antigen Binding Assay*), empleando TESA de *T. cruzi* (MABA-TESA) y con *inmunofluorescencia* indirecta, utilizando epimastigotes fijados de *T. cruzi* (aislado MHOM/VE/08/AU) (6). Los sueros de púerperas se consideraron positivos, cuando eran reactivos, por lo menos, con dos de las tres técnicas utilizadas (figura 2).

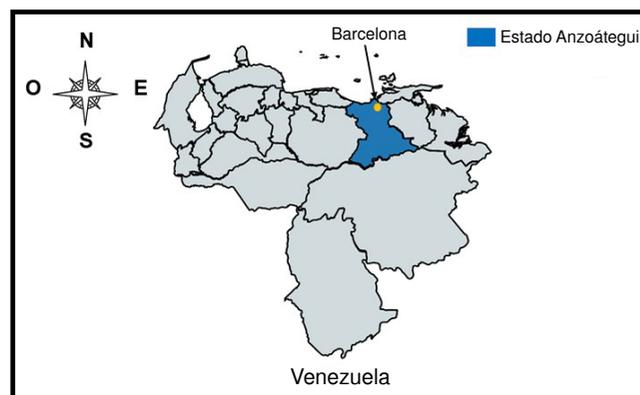
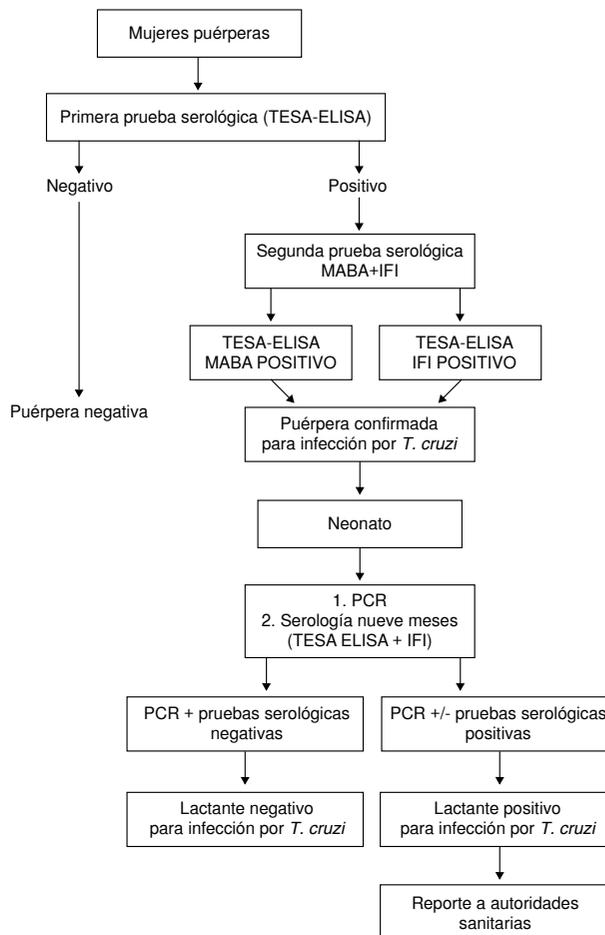


Figura 1. Ubicación de Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela



**Figura 2.** Estrategia de diagnóstico para la detección de la infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela

Los neonatos de las madres seropositivas se evaluaron mediante la prueba de PCR para la detección de ADN satélite de *T. cruzi* (PCRsat) (7). Transcurridos nueve meses después de su nacimiento, se reevaluaron mediante la prueba TESA-ELISA y por IFI para detectar anticuerpos anti-*T. cruzi* de tipo IgG (figura 2).

#### **Toma de muestra de sangre de las madres puérperas y sus lactantes**

A cada participante se le extrajo por venopunción una muestra de sangre de 5 ml, aproximadamente. Para la separación del suero se vertió la muestra en un tubo sin anticoagulante y al cabo de media hora se procedió a la centrifugación. Todas las muestras de suero debidamente identificadas, se conservaron a una temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento de la realización de las pruebas serológicas. Cuando hubo necesidad de hacer la evaluación serológica de los lactantes, se procedió con la toma de muestra de manera similar a la descrita en el caso de las madres.

#### **Toma de muestra de sangre en los neonatos empleando papel de filtro**

A los neonatos se les tomó una muestra capilar del talón, usando un dispositivo mecánico empleado habitualmente para la medición de la glucemia en los pacientes diabéticos. Después de un ligero masaje en el

talón para estimular el flujo sanguíneo hacia la zona, se hizo la punción, previa asepsia del área con alcohol antiséptico. Se descartó la primera gota de sangre y, seguidamente, se recolectó la muestra sobre un círculo de papel de filtro Watmann N° 2. Las muestras se almacenaron individualmente en bolsas plásticas de cierre hermético identificadas con los datos del neonato y la fecha de la recolección, y se mantuvieron conservadas a -20 °C hasta el momento de practicar las pruebas moleculares.

### **Prueba ELISA usando los antígenos de excreción o secreción de tripomastigotes de *T. cruzi***

Para el desarrollo de esta prueba, se utilizaron los antígenos de excreción o secreción de tripomastigotes de *T. cruzi* (cepa Tulahuen), siguiendo el procedimiento descrito por Berrizbeitia, *et al.* (8). La dilución de trabajo para el anticuerpo primario y los controles, fue de 1:800 y, la del anticuerpo secundario, de 1:45.000 (Perkin-Elmer LifeScience™, Boston, MA).

Todos los sueros fueron evaluados por duplicado y en experimentos independientes. En cada placa, se incluyeron mezclas de sueros controles positivos y negativos, confirmados por tres pruebas serológicas diferentes en el Laboratorio de Inmunodiagnóstico de Chagás (Maracay, Venezuela).

Los resultados se aceptaron solo si el coeficiente de variación para cada placa era de 15 % o menos; de otro modo, las muestras eran analizadas nuevamente. El punto de corte para esta prueba se determinó utilizando la curva ROC (*Receiver-Operating Characteristic Curve*). Con esta curva se determinó el valor de 0,400 de densidad óptica como el valor óptimo, el cual permitió la discriminación entre los valores positivos y los negativos.

### **Prueba de unión de múltiples antígenos**

La transferencia de los antígenos a la membrana de nitrocelulosa (0,45 µm, Hybond, Amersham Biosciences, GE) se hizo incubando por una hora a temperatura ambiente 1 µg/ml de TESA de *T. cruzi* (cepa Tulahuen) en solución tampón de carbonato a pH 9,6 en dos líneas paralelas, usando un Miniblotter 28SL™ (Immunogenetics, Cambridge, MA, USA).

La membrana se lavó cinco veces con solución tampón de fosfato de sodio (pH 7,4) con 0,05 % de Tween 20 (PBS-Tween) y, finalmente, se bloqueó por incubación durante una hora a temperatura ambiente en una solución al 5 % de leche descremada y 0,1 % de Tween 20 (solución bloqueadora). Después, se cortó en tiras de 4 mm de ancho por 2 cm de largo. Estas se incubaron por dos horas a temperatura ambiente, con agitación suave en canales independientes (Mini Incubation Tray™, BioRad) con 800 µl de los sueros diluidos, 1:800 en solución bloqueadora.

Las tiras se lavaron ocho veces con PBS-Tween y se incubaron por dos horas a temperatura ambiente con agitación suave con 1 ml de anticuerpo secundario anti-IgG humana conjugado a peroxidasa (Perkin-Elmer LifeScience™, Boston, MA) diluido (1:32.000). Después de ocho lavados con PBS-Tween, se añadió a cada canal 1 ml de una solución de 3,3 diaminobencidina que contenía 0,1 % de peróxido de hidrógeno (Sigma Chemical Co.); las tiras se incubaron por 10 minutos a temperatura ambiente para permitir el desarrollo del color (9).

### **Prueba de inmunofluorescencia indirecta**

La prueba de IFI se practicó siguiendo el procedimiento descrito por Berrizbeitia, *et al.* (6). Brevemente, los epimastigotes fijados con formaldehído al 2 %, se colocaron de forma alterna en una lámina portaobjeto dividida previamente en ocho cuadrículas con marcador indeleble, y sobre cada una de estas se repartió el antígeno de *T. cruzi* (15 µl) diluido 1/16.

Las láminas se dejaron secar a temperatura ambiente por 12 horas, y se procedió a fijar la preparación con acetona fría por 10 minutos. Luego, en cada cuadrícula que contenía el antígeno, se colocaron 50 µl del anticuerpo primario diluido 1/32 hasta 1/1.024, sobre el área de la cuadrícula correspondiente en las láminas portaobjeto. Se colocaron las láminas en una cámara húmeda, y se llevaron a incubar a 37 °C durante una hora. Posteriormente, las láminas se lavaron dos veces consecutivas con solución PBS con pH 7,6, se secaron y se les agregó 50 µl de anti-IgG humana conjugada con fluoresceína (Sigma, USA), diluido 1/32 en PBS (pH 7,6), y se incubaron a 37 °C por una hora. Luego, se lavaron dos veces más.

Posteriormente, se agregaron 50 µl de la solución diluida de azul de Evans (1:1.000) en cada pocillo, se dejó durante cinco minutos a temperatura ambiente, y se enjuagaron las láminas con agua destilada. Se colocó una gota de glicerina tamponada y, sobre ella, una laminilla cubreobjetos. Las láminas se analizaron bajo el microscopio de fluorescencia (Zeiss) utilizando un filtro banda azul de 470-490 nm. La clasificación de la muestra como positiva o negativa obedeció a la visualización o no visualización de parásitos con emisión de fluorescencia (verde manzana).

### **Amplificación del ADN satélite de *T. cruzi***

La prueba se realizó según las condiciones descritas previamente (7). Brevemente, el ADN total fue extraído de las muestras de sangre recolectadas sobre papel de filtro, siguiendo las instrucciones del inserto de la casa comercial Qiagen. Para ello, se extrajo el ADN de las muestras sobre papel de filtro, para lo cual se recortaron tres círculos de 3 mm de diámetro del área manchada con sangre, cada uno equivalente a 0,5 µl aproximadamente.

Las muestras se colocaron en tubos Eppendorf de 1,5 ml de capacidad, con 180 µl de la solución tampón de desintegración, y se incubaron a 85 °C por 10 minutos. Pasado el tiempo, se centrifugaron los tubos a máxima velocidad y se agregó un volumen de 20 µl de proteinasa K, se agitó en un mezclador de vórtice (*vortex mixer*) y se volvieron a incubar los tubos a 56 °C por una hora. Posteriormente, se agregaron 200 µl de la solución tampón precipitante de proteína, se mezcló cada tubo con el mezclador de vórtice y se incubaron a 70 °C por 10 minutos.

Después de centrifugar a máxima velocidad, se retiraron los círculos de papel de filtro, se agregaron 200 µl de etanol a la fase fluida y la mezcla se aplicó a la columna del estuche Qiagen. Las reacciones de amplificación del ADN se hicieron empleando los oligonucleótidos TCZ3 (5'-TGCACTCGGCTGATCGTTT-3') y TCZ4 (5'-TTCCTCC AAGCAGCGGATA-3'), que generan la amplificación de tres fragmentos de 168 pb, 360 pb y 550 pb del ADN satélite de *T. cruzi*.

La amplificación del ADN en la muestra se hizo en un volumen final de reacción de 50 µl. Las condiciones de reacción fueron: 2 U de *Taq* ADN polimerasa, 2 µM de MgCl<sub>2</sub>, 200 µM de desoxinucleótidos (dNTP), 1 µM

de cada uno de los cebadores y 20 µl del ADN purificado. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador (Gene Amp, PCR System 9700™) con una desnaturalización inicial a 94 °C por un minuto, seguido de 29 ciclos de cambio de temperatura entre 94 °C por 30 segundos (desnaturalización), 54 °C por 30 segundos, 54 °C por 90 segundos (amplificación), 72 °C por 30 segundos y 72 °C por 90 segundos (elongación), y por último, una extensión final a 72 °C por 5 minutos y estabilización a 37 °C por 10 minutos (10).

Los productos de amplificación fueron separados por electroforesis en geles de agarosa al 2 % y visualizados mediante la tinción con bromuro de etidio.

### ***Determinación de factores de riesgo e infección por Trypanosoma cruzi en mujeres puérperas***

Para determinar la asociación entre las variables epidemiológicas y la infección por *T. cruzi*, el personal entrenado para ello entrevistó a cada una de las mujeres puérperas participantes en el estudio, una vez culminada la toma de muestras. En las encuestas se evaluaron los siguientes factores: aspectos sociodemográficos, edad, duración del embarazo, tipo de parto, antecedentes familiares de enfermedad de Chagas, lugar de residencia actual, haber vivido en el medio rural y haber habitado en viviendas con paredes de bahareque, reconocimiento de los triatominos y conocimiento de la enfermedad de Chagas.

### ***Análisis estadístico***

Para establecer los posibles factores de riesgo mediante el análisis de las variables epidemiológicas y de los resultados de las pruebas serológicas, se usó la prueba de ji al cuadrado con la corrección de Yates. Igualmente, se determinó la razón de probabilidades (*odds ratio*, OR), para evaluar la probabilidad de la ocurrencia de un evento en presencia o ausencia de un factor de riesgo, con sus intervalos de confianza de 95 %.

Se utilizaron los programas de computación Excel 2010 (Microsoft Corp., USA), SPSS™, versión 18 (IBM Corp., Armonk, EE.UU.), para el procesamiento y el análisis estadístico de los datos.

### ***Aspectos éticos***

Para la realización del estudio se contó con la aprobación de la Dirección del Hospital y con los permisos de los Servicios de Ginecología y Obstetricia, y de Pediatría, así como también del Comité de Bioética del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti (Barcelona, Venezuela). Cada paciente firmó un consentimiento de participación.

Una vez que la mujer puérpera fue confirmada como positiva por dos pruebas serológicas, se le informó el resultado y la necesidad de hacer el seguimiento de su bebé después del nacimiento.

### ***Resultados***

En el presente estudio, se analizaron 1.200 muestras de suero provenientes de madres puérperas y se tomaron 1.208 muestras de sangre en papel de filtro de sus neonatos (8 partos múltiples y 1.192 partos normales), para la detección de la infección por *T. cruzi*. La edad promedio de las puérperas evaluadas y la de las infectadas fue de 23±6,21 años (rango: 12 a 43 años) (cuadro 1) y 23±6,07 años (rango: 15 a 43 años),

respectivamente. El promedio de horas para la toma de muestras sanguíneas una vez terminado el parto, fue de  $22 \pm 17,39$  horas (rango: 1 a 124 horas). El peso promedio de todos los neonatos evaluados fue  $2.972 \pm 455,35$  g (rango: 1.410 a 5.370 g). El promedio de peso de los neonatos de madres seropositivas fue de  $3.005 \pm 452,04$  g (rango: 1.960 a 4.200 g).

### Diagnóstico serológico en mujeres puérperas y lactantes

El 9,96 % ( $n=83$ ) de los sueros evaluados, resultaron positivos en la prueba TESA-ELISA, y el 93,08 % (1.117 puérperas) fueron negativos. Todas las muestras positivas en la prueba TESA-ELISA se analizaron mediante MABA e IFI (figura 2). Con la primera, MABA, 74 muestras resultaron positivas y nueve negativas, mientras que, con la IFI, 43 fueron positivas y 39 negativas. Con la combinación de las pruebas ELISA y MABA, se detectaron 74 sueros positivos y 9 negativos; de estos últimos, cinco resultaron negativos y cuatro positivos en la IFI.

Para determinar la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en las mujeres puérperas, se tuvieron en cuenta los 74 sueros positivos por ELISA y MABA, y cuatro sueros que resultaron positivos por ELISA e IFI. Por lo tanto, la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en las mujeres evaluadas en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, utilizando dos pruebas de diagnóstico serológico como lo recomienda la OMS, fue de 6,50 % (IC<sub>95%</sub> 5,10-7,89 %) ( $78/1.200 * 100$ ) (cuadro 2).

Después de los nueve meses de nacidos, a los lactantes hijos de madres seropositivas se les practicaron las pruebas TESA-ELISA e IFI. De estos 78 lactantes, 11 (14,10 %) fueron evaluados para la determinación de anticuerpos de tipo IgG anti -*T. cruzi*, resultando todos negativos para la infección por el parásito mediante las pruebas TESA y ELISA (promedio de la densidad óptica:  $0,18 \pm 0,17$ ), y la IFI (figura 2).

**Cuadro 1.** Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi*, según la edad en las mujeres puérperas, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela

Rango de edad (años)	Positivas	Negativas	Prevalencia % (IC <sub>95%</sub> )
12-22	43	619	3,58 (2,53-4,64)
23-33	30	411	2,50 (1,62-3,38)
34-43	5	91	0,42 (0,05-0,78)
Total	78	1.121	6,50 (5,10-7,89)

$\chi^2$ : 0,437; grados de libertad: 2; valor de p: 0,804; IC95%: intervalo de confianza

**Cuadro 2.** Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela, durante los meses de mayo de 2015 a agosto de 2016

	Pruebas serológicas		
	TESA-ELISA <sup>a</sup>	TESA-MABA <sup>b</sup>	IFI <sup>c</sup>
Sueros positivos	83	74	43
Sueros negativos	1.117	9	39
Total	1.200		
Prevalencia (%)	6,50 (IC <sub>95%</sub> 5,10-7,89)		

<sup>a</sup> TESA-ELISA: antígenos de excreción o secreción de tripomastigotes de *T. cruzi* empleados en el análisis inmunoenzimático de adsorción

<sup>b</sup> TESA-MABA: prueba de unión de múltiples antígenos empleando TESA de *T. cruzi*

<sup>c</sup> IFI: prueba de inmunofluorescencia indirecta

### Detección de ADN satélite de Trypanosoma cruzi en recién nacidos

Se extrajo el ADN de 66 muestras de sangre de neonatos, recolectadas horas después del nacimiento en papel de filtro para la detección de la infección por *T. cruzi*, empleando la PCRsat, doce muestras no se procesaron por ser su volumen insuficiente para extraer el ADN.

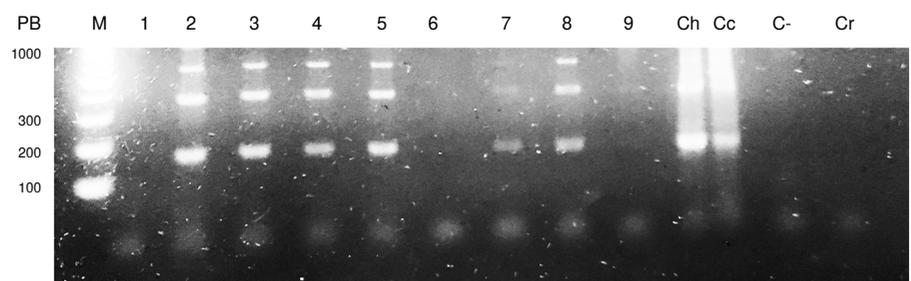
En la figura 3, se presenta un resumen de los resultados de la PCR de las muestras de sangre de neonatos eluidas de papel de filtro, que resultaron positivas en el procesamiento por PCRsat. Se muestra la amplificación de las bandas esperadas de 168 pb, 360 pb y 550 pb de ADN satélite de *T. cruzi* en seis neonatos (carriles 2, 3, 4, 5, 7 y 8). Según estos datos, se detectó ADN de *T. cruzi* en 9,09 % (6) de los 66 neonatos evaluados por PCRsat. Cabe resaltar que tres de los seis neonatos positivos por PCRsat fueron negativos serológicamente después de los nueve meses de nacidos.

### Variables epidemiológicas

En este trabajo se evaluó la asociación de la infección por *T. cruzi* con diversas variables o factores de riesgo epidemiológico.

Se encontró una asociación estadística significativa entre la infección por *T. cruzi* y haber vivido en zonas rurales, la zona de residencia actual, tener familiares con la enfermedad de Chagas y la duración del embarazo. En total, 789 puérperas dijeron haber vivido previamente en una zona rural, de las cuales, 64 (8,10%) resultaron positivas para la infección por el parásito; mientras que, de las 411 pacientes que manifestaron haber vivido siempre en centros urbanos, 14 (3,40 %) fueron positivas para *T. cruzi*. Esta variable aumenta 2,5 veces el riesgo de infectarse con *T. cruzi*, por lo cual representa un importante factor de riesgo (OR=2,56). Esta asociación se mantuvo al evaluar las mujeres que aún residían en el área rural, encontrándose un mayor porcentaje de positivas (11,10 %) para la infección por *T. cruzi*, en comparación con las puérperas que habitaban en zonas urbanas (5,70 %). Asimismo, vivir en zonas urbanas resulta ser un factor protector contra la infección por *T. cruzi* (OR=0,34; IC<sub>95%</sub> 0,24-0,62) (cuadro 3).

Otro factor epidemiológico que se asoció con la infección por *T. cruzi* y aumenta el riesgo de adquirir la infección casi al doble (OR=1,75), fue tener familiares con la enfermedad de Chagas; así, de las 193 puérperas que manifestaron tener algún pariente con esta enfermedad, 19 (9,80 %)



M: marcador de peso molecular 100 pb; Ch: control positivo de heces de triatomíneos infectados; Cc: control positivo de cultivo de epimastigotes de *T. cruzi* (aislado CHHP); C-: control negativo (neonato de madre seronegativa); Cr: control de reactivos

**Figura 3.** Productos de PCR de ADNsat de *T. cruzi* de muestras de sangre de neonatos positivos (carriles 2, 3, 4, 5, 7 y 8), negativos (carriles 1 y 6) y de una madre seropositiva (carril 9). Geles de agarosa (2 %) teñidos con bromuro de etidio

**Cuadro 3.** Factores de riesgo asociados a la infección por *T. cruzi* en mujeres puérperas, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui

Factor de riesgo	n	Positivas para el factor de riesgo % (n)	OR	IC <sub>95%</sub>	p
Duración del embarazo					
A término	983	7,30 (72)	0,36	0,15-0,84	0,01*
Prematuro	217	2,80 (6)			
Familiar con enfermedad de Chagas					
No	1.007	5,90 (59)	1,75	1,02-3,01	0,04*
Sí	193	9,80 (19)			
Zona de residencia actual					
Rural	324	11,10 (36)	0,34	0,24-0,62	0,00*
Urbana	873	5,70 (41)			
Ha vivido en zonas rurales					
No	411	3,40 (14)	2,50	1,38-4,52	0,002*
Sí	789	8,10 (64)			
Tipo de parto					
Natural	831	6,30 (52)	1,13	0,69-1,84	0,61
Cesárea	369	7,00 (26)			
Transfusiones					
No	1126	6,40 (72)	1,31	0,55-3,12	0,54
Sí	73	8,20 (6)			
Reconocimiento del vector					
No	655	6,10 (40)	1,15	0,72- 1,82	0,55
Sí	545	7,00 (38)			
Conocimiento de la enfermedad de Chagas					
No	732	6,00(44)	1,22	0,77-1,94	0,39
Sí	468	7,30 (34)			
Familiar fallecido por enfermedad de Chagas					
No	1109	6,50 (72)	1,01	0,42-2,40	0,97
Sí	91	6,60 (6)			
Haber vivido en casa de bahareque					
No	743	5,70 (42)	1,42	0,90-2,26	0,12
Sí	457	7,90 (36)			

OR: razón de proporciones (*odds ratio*); IC: intervalo de confianza; valor de probabilidad de la prueba de Fisher, p: probabilidad \* significativo  $p < 0,05$

resultaron positivas para la infección por *T. cruzi*. Por otra parte, la mayoría de las 72 puérperas seropositivas presentó un embarazo a término ( $p < 0,05$ ), lo cual demostró en la presente investigación que estar infectado por *T. cruzi* no constituye un factor de riesgo para un parto prematuro (OR=0,36; IC<sub>95%</sub> 0,15-0,84) (cuadro 3).

Además, no se encontró una asociación estadística significativa entre haber tenido un parto natural o una cesárea, el conocimiento sobre la enfermedad de Chagas, el reconocimiento del vector, tener familiares fallecidos a causa de la enfermedad de Chagas, haber recibido transfusión sanguínea o haber vivido en casa de bahareque, con la infección por el parásito. Igualmente, no se encontró asociación entre la infección y la edad de las mujeres evaluadas.

### Discusión

La prevalencia de la infección por *T. cruzi* en las mujeres evaluadas fue de 6,50 %, la cual es significativamente mayor a la encontrada en una zona endémica de Perú (Arequipa), donde se reportó 0,73 % de seroprevalencia de esta parasitosis en 3.000 puérperas (11).

En cuanto a la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas de otros países endémicos de Latinoamérica, su prevalencia es variable. Tal es el caso de un estudio de tres regiones de México (Oaxaca, Jalisco y Ciudad de México), en donde se obtuvo una prevalencia de 7,32 % para *T. cruzi* en mujeres embarazadas (12). Por el contrario, en los países de la subregión andina, como Colombia, y la región del Amazonas en el Ecuador, se reportaron prevalencias para esta parasitosis de 3,2 y 3,8 %, respectivamente (13,14). En los países ubicados en Suramérica, la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas es mucho mayor, como la reportada en Argentina (Las Lomitas, Formosa: 29,1 %) y en Bolivia, que varía de 26,9 % (departamento de Santa Cruz) hasta 40,9 % (Yacuiba, región del Chaco) (15-17).

En relación con Venezuela, existen pocos estudios sobre la infección por *T. cruzi* en mujeres gestantes y la enfermedad de Chagas congénita, aunque la OMS reportó recientemente que ese país se encuentra en el cuarto lugar de aquellos con la mayor cantidad de casos anuales de este tipo de transmisión (1).

La seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* reportada en este trabajo, es mayor que la encontrada por Mastrolonardo, *et al.* (18), en 2013, quienes determinaron una prevalencia de 0,72 % (6 positivas) para la infección por *T. cruzi* en 828 embarazadas provenientes tanto del medio rural (Biscucuy, Portuguesa) como del urbano (Caracas). De los trabajos recientes en Venezuela en los cuales se menciona la transmisión congénita por *T. cruzi*, es importante destacar la demostración anatomopatológica del parásito por Alarcón de Noya, *et al.* (19), en la autopsia de un feto de 24 semanas de gestación proveniente de una madre infectada por *T. cruzi*, posiblemente por vía oral.

Según las últimas investigaciones referentes a la enfermedad de Chagas congénita, la transmisión del parásito al feto depende de los siguientes factores: alta parasitemia en la madre, reacción inmunológica materna débil que conlleva aumento de la multiplicación del parásito; ruta de acceso del parásito al feto a través de áreas placentarias privadas de trofoblasto, y, por último, reacción inmunológica fetal insuficiente, tanto innata como específica, para controlar la multiplicación de los parásitos transmitidos (3).

Asimismo, aunque los marcadores moleculares actualmente utilizados para detectar las seis unidades discretas de tipificación (UDT) de *T. cruzi* (TcI a TcVI) no se centran en los genes responsables de la transmisión congénita o la capacidad patógena del parásito, todas las UDT han sido identificadas en casos humanos de infección congénita por *T. cruzi*, con excepción de TcIV. Por lo tanto, los diferentes genotipos de *T. cruzi* y sus características de población, como la capacidad patógena del parásito, la virulencia y el tropismo tisular, pueden jugar un papel importante en la infección congénita (3,20). Las características de las UDT de *T. cruzi* circulantes en la región nororiental de Venezuela (21), posiblemente determinan una baja transmisión del parásito durante el embarazo.

Para hacer el diagnóstico de infección por *T. cruzi* en madres puérperas y sus neonatos, en el presente estudio, se cumplió con los criterios señalados previamente (22). Al confirmarse la infección por *T. cruzi* en las madres seropositivas, se practicó una prueba molecular (PCRsat) en el recién nacido. Posteriormente, transcurridos nueve meses del nacimiento, se buscaron anticuerpos IgG específicos contra *T. cruzi* mediante pruebas

serológicas. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados, puede afirmarse que los 11 lactantes evaluados serológicamente después de nueve meses de nacidos fueron negativos para la infección por *T. cruzi*. De estos, en tres se había detectado ADN de *T. cruzi* en el momento del nacimiento mediante la prueba PCRsat. Por ello, debe considerarse la posibilidad de que el resultado positivo de la PCR en esos niños al momento del nacimiento, pueda obedecer a la transferencia de ADN no viable del parásito que cruza la placenta (23). Es por ello que se recomienda su repetición después de los nueve meses de vida de los infantes (24).

Los resultados obtenidos en la presente investigación corroboran que, aunque en diversas publicaciones la PCR ha demostrado sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en la fase aguda, en el caso de la condición congénita, su uso aún resulta controversial. Campos, *et al.* (25) practicaron la PCR a 23 recién nacidos de madres infectadas, y obtuvieron amplificación de ADN de *T. cruzi* en nueve de ellos. Sin embargo, al transcurrir un año de su nacimiento, en seis niños no se encontraron anticuerpos anti-*T. cruzi* con una prueba comercial rápida (Chagas Stat-Pak™, Chembio Diagnostic Systems, Inc., IBM Company), ni con la prueba ELISA de tercera generación con antígeno recombinante (Accutrack, S.A. de C.V); estos resultados concuerdan con los obtenidos en la presente investigación.

Además, el éxito de la PCR depende de la cantidad de parásitos circulantes en el torrente sanguíneo de los pacientes (26). En la fase crónica, *T. cruzi* circula en cantidades muy pequeñas y las dinámicas sobre su circulación no son predecibles. Por lo tanto, una posible solución a esta limitación es la recolección de varias muestras de sangre, en serie y en diferentes momentos, o tomar un mayor volumen de sangre para cada prueba (27).

Entre las limitaciones del presente estudio, se puede mencionar que se evaluaron inicialmente las 1.200 mujeres puérperas para la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* únicamente mediante TESA-ELISA; en aquellas seropositivas, el diagnóstico se confirmó con otras pruebas serológicas. Sin embargo, la prueba TESA-ELISA ha demostrado gran sensibilidad (100 %) en el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* (8).

Otra limitación importante al efectuar este estudio, fue la dificultad para volver a contactar a las madres seropositivas, a fin de hacer el seguimiento de sus bebés y demostrar si hubo o no hubo transmisión congénita. Este mismo inconveniente ha sido reportado por otros investigadores, como Bern, *et al.* (28), quienes llevaron a cabo un estudio para determinar la infección por *T. cruzi* en Santa Cruz (Bolivia), y solo pudieron hacer el seguimiento del 58 % de los bebés a los nueve meses de vida. En ese sentido, los autores plantean que esta situación conlleva la pérdida de la mitad de los casos estimados anualmente con infección congénita de *T. cruzi*.

Asimismo, De Rissio, *et al.* (29), reconocen que, en el 55,8 % de los niños incluidos en su estudio para determinar la infección congénita del parásito en Buenos Aires (Argentina), no se logró completar el seguimiento durante los primeros doce meses de vida. Además, indican que este tipo de inconvenientes en el seguimiento de los posibles casos de transmisión vertical de *T. cruzi*, representa una vulnerabilidad que conlleva distorsión de la verdadera tasa de transmisión congénita. En la presente investigación, solo fue posible el seguimiento del 14 % de los lactantes de madres seropositivas.

En cuanto a las variables epidemiológicas evaluadas, se encontró asociación estadística significativa entre la infección por *T. cruzi*, y tener antecedentes de un familiar con la enfermedad de Chagas y vivir actualmente o haber vivido en una zona rural. Estos resultados son similares a los reportados por Orti, *et al.* (30), quienes obtuvieron como factores estadísticamente significativos, la existencia de antecedentes familiares de tripanosomiasis y la procedencia rural, tras estudiar 383 mujeres gestantes, 37 de las cuales fueron positivas para la infección por *T. cruzi*. De ellas, 81,1 % habían vivido en zonas rurales ( $p=0,01$ ) y 89,2 % tenían antecedentes familiares de la enfermedad de Chagas ( $p=0,01$ ). Cucunubá, *et al.* (31), también reportaron la asociación entre tener familiares con la enfermedad de Chagas y la infección por *T. cruzi*, en un estudio de 4.417 mujeres embarazadas, 119 de las cuales resultaron positivas mediante las técnicas ELISA e IFI. Igualmente, tras hacerles seguimiento a mujeres embarazadas en Casanare (Colombia), uno de los factores más relevantes relacionados con el riesgo de infección por *T. cruzi* fue la residencia en el medio rural (OR=2,2; IC<sub>95%</sub> 1,0-4,6) (32).

La infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas se asocia con frecuencia al aborto involuntario, el parto prematuro y el bajo peso al nacer (33). Sin embargo, en este estudio, el número de nacimientos prematuros fue menor que el de nacidos a término en mujeres seropositivas. Resultados similares obtuvieron Ávila, *et al.* (34), tras realizar un cribado en 158 mujeres gestantes en Vizcaya (España); 19 mujeres gestantes presentaron infección por *T. cruzi*, de las cuales 15 tuvieron un parto a término sin transmisión vertical del parásito.

Igualmente, Torrico, *et al.* (35), compararon dos encuestas clínico-epidemiológicas sobre las consecuencias de la infección crónica de *T. cruzi* y la maternidad, en Cochabamba (Bolivia). Estos autores determinaron que, cuando no existe transmisión congénita del parásito y aunque la madre esté infectada, no se afectan la edad gestacional, el peso al nacer ni la salud general en los recién nacidos. Los resultados obtenidos en la presente investigación sustentan estas observaciones, ya que la mayoría de las mujeres púerperas seropositivas tuvieron un embarazo a término (OR=0,36; IC<sub>95%</sub> 0,15-0,84).

Aunque el haber vivido o continuar haciéndolo en condiciones precarias (casa de bahareque) y el tener contacto previo con el vector transmisor de *T. cruzi*, han demostrado ser factores de riesgo importantes en Argentina y Colombia (13,30,36), en esta investigación no se demostró asociación estadística significativa entre esas variables y la infección. Igualmente, no se encontró asociación entre la infección y la edad de las mujeres púerperas. El mayor número de púerperas seropositivas eran menores de 33 años. Estos resultados contrastan con los de un estudio en El Salvador; tras evaluar 1.506 mujeres embarazadas, en el que determinaron que aquellas con 35 o más años presentaban mayor riesgo de infección por el parásito (OR=3,54) (37).

Este es el primer estudio sobre la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres púerperas y la posibilidad de transmisión al feto, llevado a cabo en el estado Anzoátegui, Venezuela. Se demostró una elevada prevalencia de esta parasitosis, en comparación con la encontrada en otros países de la subregión andina y en otros reportes de Venezuela. Aunque se detectó ADN del parásito en el momento del nacimiento en seis neonatos, solo tres de ellos fueron seguidos y resultaron negativos serológicamente después de los

nueve meses de edad. Con los resultados obtenidos, no se pueden ofrecer cifras definitivas de transmisión congénita, ya que solo en tres casos fue posible descartar esta vía.

Los factores de riesgo identificados en este estudio (vivir o haber vivido en el medio rural, familiar con enfermedad de Chagas y duración del embarazo) y la elevada seroprevalencia, demuestran que deben implementarse medidas de control en las mujeres embarazadas, tales como incluir la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* entre las pruebas de rutina en ese grupo de pacientes y, así, reducir la probabilidad de transmisión de la enfermedad congénita.

### Agradecimiento

Agradecemos al personal de Laboratorio de Inmunología y del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

### Referencias

1. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33-43.
2. Molina I, Salvador F, Sánchez A. Update Chagas disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:132-8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.008>
3. Carlier Y, Sosa S, Luquetti A, Buekens P. Congenital Chagas disease: An update. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:363-8. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140405>
4. Colimon KM. Fundamentos de epidemiología. Tercera edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 551.
5. Bezares B, Sanz O, Jiménez I. Puerperal pathology. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32:169-75. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0184>
6. Berrizbeitia M, Seijas N, Rodríguez J, Jorquera A, Romero L. Estandarización, validación de la prueba de inmunofluorescencia indirecta y su uso en un estudio epidemiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi*, en una comunidad rural del estado Sucre, Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología.* 2015;35:53-9.
7. Ndao M, Kelly N, Normandin D, Maclean J, Whiteman A, Kokoskin E, *et al.* *Trypanosoma cruzi* infection of squirrel monkeys: Comparison of blood smear examination, commercial enzyme-linked immunosorbent assay, and polymerase chain reaction analysis as screening tests for evaluation of monkey-related injuries. *Comp Med.* 2000;50:658-65.
8. Berrizbeitia M, Ndao M, Bubis J, Gottschalk M, Aché A, Lacouture S, *et al.* Field evaluation of four novel enzyme immunoassays for Chagas' disease in Venezuela blood banks: Comparison of assays using fixed-epimastigotes, fixed-trypomastigotes or trypomastigote excreted-secreted antigens from two *Trypanosoma cruzi* strains. *Transfus Med.* 2006;16:419-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2006.00703.x>
9. Noya O, Alarcón de Noya B. The multiple antigen blot assay (MABA): A simple immunoenzymatic technique for simultaneous screening of multiple antigens. *Immunol Lett.* 1998;63:53-6. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(98\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(98)00055-8)
10. Berrizbeitia M, Estaba A, Pozo A, Jorquera A, Rodulfo H. Comparación entre dos pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR satélite y PCR kinetoplasto) para la detección de ADN de *Trypanosoma cruzi* en heces de triatominos. *Saber.* 2017;29:767-74.
11. Mendoza C, Córdova E, Juárez J, Saldaña J, Torres A, Velásquez R, *et al.* The prevalence of Chagas' disease in puerperal women and congenital transmission in an endemic area of Perú. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;17:147-53.
12. Cardoso E, Valdez G, Campos AC, De la Luz-Sánchez R, Mendoza CR, Hernández AP, *et al.* Maternal fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*: A problem of public health little studied in México. *Exp Parasitol.* 2012;131:425-32. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.05.013>
13. Castellanos-Domínguez Y, Cucunubá ZM, Orozco LC, Valencia-Hernández CA, León CM, Flórez AC, *et al.* Risk factors associated with Chagas disease in pregnant women in Santander, a highly endemic Colombian area. *Trop Med Int Health.* 2016;21:140-8. <https://doi.org/10.1111/tmi.12634>

14. Carrera C, Narváez AO, Muzzio J, Shiguango G, Robles LM, Herrera C, *et al*. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in schoolchildren and in pregnant women from an Amazonian Region in Orellana Province, Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:774-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0807>
15. Brutus L, Castillo H, Bernal C, Salas NA, Schneider D, Santalla JA, *et al*. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1044-7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0326>
16. Kaplinski M, Jois M, Galdós-Cárdenas G, Rendell VR, Shah V, Do RQ, *et al*. Sustained domestic vector exposure is associated with increased Chagas cardiomyopathy risk but decreased parasitemia and congenital transmission risk among young women in Bolivia. *Clin Infect Dis*. 2015;61:918-26. <https://doi.org/10.1093/cid/civ446>
17. Sosa-Estani S, Dri L, Touris C, Abalde S, Dell'arciprete A, Braunstein J. Vectorial and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Las Lomitas, Formosa. *Medicina (B. Aires)*. 2009;69:424-30.
18. Mastrolonardo V, Ramos D, Paravisini I, Morales J. Tripanosomiasis en el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2013;73:149-56.
19. Alarcón de Noya B, Pérez G, Díaz Z, Dickson S, Muñoz A, Hernández C, *et al*. Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112:569-71. [https://doi.org/10.1590/0074-027601700\\_09](https://doi.org/10.1590/0074-027601700_09)
20. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop*. 2015;151:103-15. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.016>
21. Zingales B, Miles M, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM, *et al*. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol*. 2012;12:240-53. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.00>
22. Gomes Y, Lorena V, Luquetti A. Diagnosis of Chagas disease: What has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:115-21. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900017>
23. Apt W, Zulantay I, Arnello M, Oddó D, González S, Rodríguez J, *et al*. Congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Chile: A multidisciplinary study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107:98-104. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trs013>
24. Carlier Y, Torrico F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: From mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:767-71.
25. Campos G, Canseco L, González F, Alfaro O, Nava I, Jiménez E. Transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi*, un problema de salud poco estudiado en México: caso Chiapas. *Salud Pública Mex*. 2016;58:378-84.
26. Brasil P, De Castro L, Hasslocher A, Sangenis L, Braga J. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2010;10:337. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-337>
27. Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, Rassi GG, Chiari E, Galvão LM. Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res*. 2002;88:894-900. <https://doi.org/10.1007/s00436-002-0679-3>
28. Bern C, Verastegui M, Gilman R, La Fuente C, Galdós-Cárdenas G, Calderón M, *et al*. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1667-74. <https://doi.org/10.1086/648070>
29. De Rissio AM, Riarte AR, García M, Esteva M, Quaglino M, Ruiz A. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:838-45. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.08-0383>
30. Ortí R, Parada M. Prevalencia de tripanosomiasis americana en mujeres gestantes de un área de salud. Valencia, 2005-2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:543-55.
31. Cucunubá Z, Valencia C, Flórez C, León Y, Castellanos A, Cárdenas P, *et al*. Pilot program for surveillance of congenital Chagas disease in Colombia 2010-2011. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e343.

32. Cucunubá Z, Florez A, Cárdenas A, Pavía P, Montilla M, Aldana R, *et al.* Prevalence and risk factors for Chagas disease in pregnant women in Casanare, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87:837-42. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0086>
33. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' disease: Pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int.* 2014;2014:401864. <https://doi.org/10.1155/2014/401864>
34. Ávila O, Liendo P, Martínez L, Martínez T, Pocheville MI, Egurbide MV. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and vertical transmission in Latin-American pregnant women in a health area of Biscay. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:210-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.029>
35. Torrico F, Alonso-Vega C, Suárez E, Rodríguez P, Torrico MC, Dramaix M, *et al.* Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:201-9.
36. Sanmartino M, Crocco CL. Conocimientos sobre la enfermedad de Chagas y factores de riesgo en comunidades epidemiológicamente diferentes de Argentina. *Rev Panam Salud Pública.* 2000;7:173-8.
37. Sasagawa E, Aiga H, Corado EY, Cuyuch BL, Hernández MA, Guevara AV, *et al.* Risk factors for Chagas disease among pregnant women in El Salvador. *Trop Med Int Health.* 2015;20:268-76. <http://doi.org/10.1111/tmi.12440>

Comunicación breve

## Primer reporte de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) en la Orinoquia colombiana

Malenna Camacho-Gómez, Liliana Patricia Zuleta

Laboratorio de Entomología, Secretaría de Salud de Casanare, Yopal, Colombia

**Introducción.** *Aedes albopictus* es vector de arbovirus, como *Flavivirus*, *Alphavirus*, *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Orbivirus* y *Picornavirus*. Muchos son agentes etiológicos de enfermedades en humanos. Actualmente, *A. albopictus* se encuentra en expansión geográfica por su adaptación a diversos ambientes y tipos de criaderos. En Colombia, este mosquito fue reportado por primera vez en 1998 y, hasta el momento, se ha registrado en 10 departamentos.

**Objetivo.** Determinar la presencia de *A. albopictus* en Yopal, Casanare.

**Materiales y métodos.** En una búsqueda activa de larvas de *A. aegypti* en la zona industrial de Yopal, se observaron por primera vez mosquitos adultos de *A. albopictus*. Por lo anterior, se realizó la inspección en el intradomicilio y el peridomicilio de las viviendas en ocho localidades del municipio, en la cual se recolectaron larvas y pupas al inspeccionar hábitats larvarios, y hembras adultas, mediante capturas sobre atrayente humano protegido.

**Resultados.** Se identificaron 755 larvas de mosquitos, 71,5 % de *A. aegypti*, 24,8 % de *A. albopictus*, 3,2 % de *Culex quinquefasciatus* y 0,8 % de *C. coronator* y *C. nigripalpus*. Se capturaron 37 mosquitos adultos de *A. albopictus*. Los depósitos con mayor abundancia de este vector fueron las llantas.

**Conclusión.** Ante la presencia de *A. albopictus* se sugiere intensificar el sistema de vigilancia entomológica para detectar nuevas poblaciones dentro del departamento y en las áreas cercanas. Se debe poner atención a los criaderos artificiales de las zonas cercanas a los parqueaderos de vehículos de transporte de alimentos, insumos y maquinaria, procedentes de áreas con presencia del vector.

**Palabras clave:** *Aedes*; vectores de enfermedades; mosquitos vectores.

### First report of *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) in Orinoquia region of Colombia

**Introduction:** *Aedes albopictus* is an arbovirus vector, such as *Flavivirus*, *Alphavirus*, *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Orbivirus* and *Picornavirus*. Many are etiological agents of diseases in humans. Currently, *A. albopictus* is in geographical expansion due to its adaptation to different environments and breeding sites. In Colombia this mosquito was first reported in 1998 and currently it has been registered in 10 departments.

**Objective:** To determine the presence of *A. albopictus* in Yopal, Casanare.

**Materials and methods:** In a search of larvae of *A. aegypti* in the industrial zone of Yopal adult mosquitoes of *A. albopictus* were observed for the first time. Then, the inspection was carried out in the indoor and outdoor of houses in eight localities of the municipality, in which larvae and pupae were collected by inspection of breeding sites and adult females were captured by human landing catches.

**Results:** Seven hundred and seventy-five larvae were identified, 71.5 % larvae of *A. aegypti*, 24.8 % of *A. albopictus*, 3.2 % of *Culex quinquefasciatus* and 0.8 % of *C. coronator* and *C. nigripalpus*. Thirty-seven adult mosquitoes of *A. albopictus* were collected. The most abundant breeding sites of this vector were tires.

**Conclusion:** Given the presence of *A. albopictus* we suggest to intensify the entomological surveillance system to detect new populations within the department and nearby areas. Attention should be given to artificial breeding sites located in areas close to the parking of vehicles of transport of foods, supplies, and machinery from areas with the presence of the vector.

**Keywords:** *Aedes*; disease vectors; mosquito vectors.

*Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) es vector, por lo menos, de 26 arbovirus. Entre estos están: *Alphavirus*, *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Orbivirus*, *Picornavirus* y *Flavivirus* como los virus del dengue DENV-1, -2, -3 y -4 (1). Este mosquito tiene capacidad de transmitir de forma horizontal los virus del dengue, chikungunya y Zika (1-3). De igual forma, se ha registrado que puede transmitir verticalmente los virus del dengue y el Zika en Fortaleza, Camaçari y Belo Horizonte, en Brasil (4). También, se ha comprobado la capacidad de este mosquito de transmitir los parásitos de la malaria aviaria, *Plasmodium lophurae* (5) y *P. gallinaceum* (3).

**Recibido:** 17/03/4/  
**Aceptado:** 21/04/19  
**Publicado:** 25/04/19

**Citación:**  
Camacho-Gómez M, Zuleta LP. Primer reporte de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) en la Orinoquia colombiana. Biomédica. 2019;39:785-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4344>

**Correspondencia:**  
Liliana Patricia Zuleta, Laboratorio de Entomología, Secretaría de Salud de Casanare, Carrera 21 N° 8-32, Yopal, Colombia  
Teléfono: (311) 522 7082  
vspcasanare1@gmail.com

**Contribución de los autores:**  
Ambas autoras participaron en la concepción y el diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los datos, la revisión crítica y la escritura del manuscrito.

**Financiación:**  
Con recursos propios de la Secretaría de Salud Departamental de Casanare.

**Conflicto de intereses:**  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

*Aedes albopictus* es originario de los bosques del sudeste de Asia; sin embargo, se ha adaptado progresivamente a los ambientes antrópicos, con presencia en zonas rurales y urbanas en todos los continentes (1). Por lo anterior, es considerado como un vector capaz de transportar virus del ciclo silvestre al área urbana, como el Mayaro y el de la fiebre amarilla (6).

Su distribución en el planeta se debe, principalmente, a sus características fisiológicas, entre ellas, la diapausa en los huevos cuando están expuestos a temperaturas extremas. Las larvas pueden adaptarse a diferentes tipos de criaderos, desde naturales, como las axilas de plantas, hasta las artificiales, como las llantas. Las hembras se adaptan a un amplio espectro de fuentes alimenticias, como aves, mamíferos y humanos (1,3,7).

En 1985, esta especie fue reportada por primera vez en Houston, Texas, y en el hemisferio occidental (3). Posteriormente, en 1986, se registró en los estados de Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro y São Paulo, en Brasil (3,8). Su introducción a Colombia fue registrada por primera vez en Leticia (Amazonas) en 1998, luego de su introducción en el estado de Tabatinga en Brasil en 1996 (9). Subsiguientemente, se reportó en Buenaventura (Valle) en 2001 (10), en Cali (Valle) en 2006 (11), en Medellín (Antioquia) en el 2011 (12), en Condoto e Istmina (Chocó), en los años 2011 y 2016, respectivamente, (13) y en La Tebaida (Quindío) (14). En este municipio, además, se llevó a cabo un estudio mediante el gen *COI* (*Cytochrome C Oxidase Subunit I*) en las poblaciones de *A. albopictus*, para detectar los orígenes geográficos de esta especie en Colombia. Los resultados revelaron una estrecha relación filogeográfica de estas poblaciones con las poblaciones de *A. albopictus* de Singapur y Los Ángeles, USA. Esto podría indicar que las poblaciones de este vector que circulan en el interior de Colombia llegaron inicialmente al puerto de Buenaventura, y que tienen un origen asiático (14).

Finalmente, el vector ha sido registrado en 10 departamentos del país, distribuidos en tres regiones geográficas (Pacífica, Andina y en el sur de la región Amazónica), de las seis que tiene Colombia (13).

En el departamento de Casanare, ubicado en la región de la Orinoquia, la vigilancia entomológica para detectar la aparición de *A. albopictus* se inició en el año 2004, según los informes del Laboratorio de Entomología de este departamento. La vigilancia se hizo mediante la instalación de cuatro larvitrapas en el perímetro cercano al aeropuerto del municipio de Yopal, las cuales eran revisadas semanalmente, recolectándose las larvas de culícidos para su identificación taxonómica. Posteriormente, fueron incluidos otros sitios, como el terminal de transporte y la plaza de mercado, considerados por la afluencia de personas, insumos y materiales procedentes de otras zonas del país.

En los 19 municipios de Casanare, también se hace la vigilancia entomológica de forma regular para determinar los índices entomológicos de *A. aegypti*. Esto se hace mediante la recolección e identificación de especímenes de culícidos provenientes de la inspección de los sitios de reposo de los mosquitos adultos y de los criaderos potenciales en los depósitos de agua, artificiales y naturales, más el muestreo con larvitrapas.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la presencia de *A. albopictus* en Yopal, Casanare, e identificar sus posibles criaderos en el municipio.

## Materiales y métodos

### Área de estudio

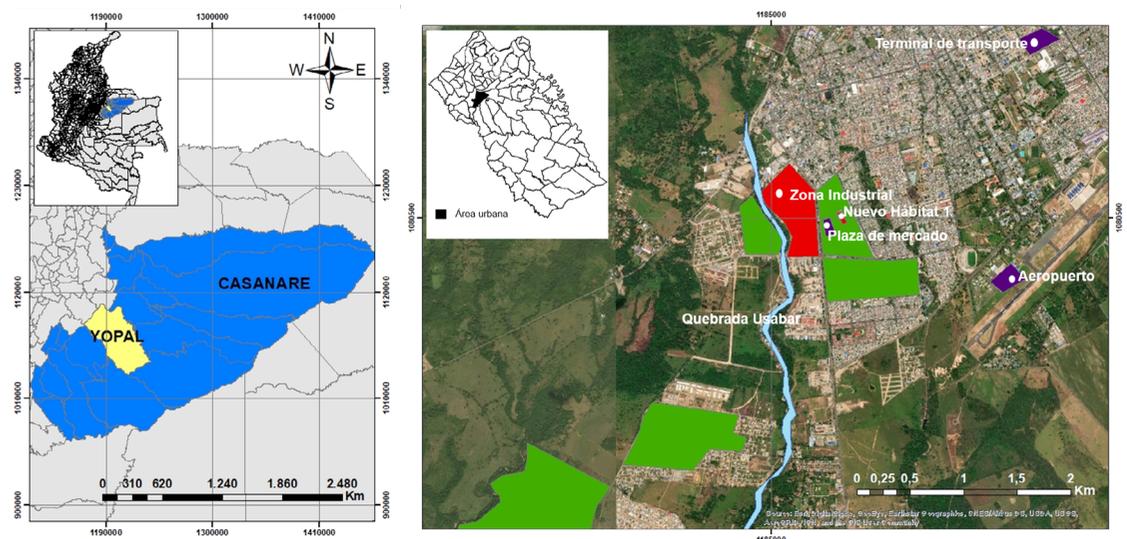
El municipio de Yopal, capital del departamento de Casanare, está ubicado en el piedemonte de la Cordillera Oriental de Colombia, en la latitud  $5^{\circ}19'50''$  N y la longitud  $72^{\circ}23'26''$  O, a 390 m.s.n.m.; pertenece al piso térmico cálido y su temperatura promedio anual es de  $26,7^{\circ}\text{C}$  (15) (figura 1A). Según las proyecciones del Departamento Nacional de Estadística (DANE), en el 2017 el municipio contaba con una población de 146.204 habitantes y el 89 % habitaba en el área urbana (16), que se distribuye en cinco comunas y 114 barrios. Las principales actividades económicas de Yopal son la extracción petrolera, la ganadería y la agricultura, con cultivos de arroz, palma africana, plátano, maíz, café y yuca (15).

### Antecedentes

El 13 de diciembre de 2016, durante la búsqueda activa de estados inmaduros de *A. aegypti* en depósitos ubicados en un parqueadero de vehículos de carga de hidrocarburos y otros ( $5^{\circ}19'14''$  N y  $72^{\circ}24'21''$  O), próximo a la plaza de mercado en la zona industrial del área urbana de Yopal, se detectó la presencia de mosquitos adultos de *A. albopictus* (figura 1B). Este lugar se caracterizaba por la presencia de llantas usadas, depósitos inservibles y la afluencia de vehículos de diferentes lugares del país.

Tras la detección de *A. albopictus*, se realizaron actividades de vigilancia entomológica en diciembre de 2016, para levantar los índices aélicos en 955 viviendas distribuidas en ocho localidades, la zona industrial y siete barrios ubicados en tres comunas cercanas al sitio donde se registró la especie por parte de los funcionarios de las Secretarías de Salud de Yopal y Casanare.

Se inspeccionaron todas las viviendas (N=720) de los barrios colindantes (Nuevo Hábitat 1, Siete de Agosto y El Laguito) con la zona industrial (figura 1B) y el 10 % (235) de las viviendas de los otros barrios (La Bendición, Llano Lindo, Villa Flor y Nueva Esperanza).



**Figura 1.** Localización del área de estudio con sitios de muestreo. A) Ubicación de Yopal en el departamento de Casanare y en Colombia; B) Sitios de muestro en el área urbana de Yopal. Los polígonos en verde muestran las localidades sin presencia de *A. albopictus*, en rojo, los sitios con presencia de *A. albopictus*, en violeta, la ubicación de las larvitrapas.

Sin embargo, aunque las localidades fueron categorizadas como urbanas, tres de los barrios (La Bendición, Llano Lindo y Villa Flor) se encuentran en la periferia y están en proceso de urbanización creciente.

### **Determinación de los índices de infestación aélicos larvarios y de pupas**

Se inspeccionaron los depósitos de agua, naturales y artificiales, de las viviendas, bodegas u otros sitios ubicados en cada localidad. La inspección se llevó a cabo en el interior de la vivienda o intradomicilio y en su peridomicilio, en un radio de 50 m, con el fin de registrar la presencia de especies de *Aedes*. Luego, se diligenció el formato de levantamiento de los índices aélicos de la Secretaría Departamental de Salud de Casanare.

Se revisaron los depósitos artificiales tales como tanques de almacenamiento de agua de las viviendas, llantas, canecas o baldes, recipientes diversos (desechos de alimentos, botellas, tapas, etc.), y depósitos naturales como las axilas de plantas y los huecos en árboles.

Las muestras de larvas y pupas recolectadas en los depósitos, se llevaron al Laboratorio de Entomología Médica Departamental de Casanare, en donde se contaron y se hizo la determinación taxonómica a nivel de especie, usando las claves de Cova, *et al.* (17), y Rueda (18). Las pupas se mantuvieron vivas hasta que emergieron como adultos para su identificación.

Se calcularon los siguientes indicadores entomológicos: índice larvario de vivienda ( $IV_L$ ), índice larvario de depósito ( $ID_L$ ), índice larvario de Breteau ( $IB_L$ ), índice de pupas de depósito ( $ID_p$ ) e índice de pupas de Breteau ( $IB_p$ ), según la metodología de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)* (19).

### **Vigilancia de *Aedes albopictus* por medio de larvitrapas**

Desde el año 2013, se instalaron 12 larvitrapas en tres sitios del área urbana de Yopal: cuatro en la terminal de transporte, cuatro en el aeropuerto y cuatro en la plaza de mercado (figura 1B). Las larvitrapas eran llantas partidas por la mitad, colgadas en árboles a 50 cm del suelo e inundadas con agua de grifo. Las trampas se revisaron cada ocho días y se recolectaban 10 larvas de cuarto estadio por larvitrapa; luego, las trampas se lavaban y se dejaban colocadas hasta la siguiente revisión. Las larvas recolectadas se identificaron taxonómicamente usando las claves anteriormente mencionadas. Los muestreos se hicieron desde enero del 2013 hasta la primera semana de diciembre de 2016.

### **Recolección de mosquitos adultos**

Los mosquitos adultos se capturaron con el método de atrayente humano protegido: dos investigadores actuaron como voluntarios, expusieron uno de sus brazos y mantuvieron protegido el resto del cuerpo con ropa y con repelente en las zonas expuestas. Las capturas se hicieron entre las 15:30 y las 17:30 horas de los días 13 y 14 de diciembre de 2016, en el peridomicilio de un parqueadero en la zona industrial. Este parqueadero se caracterizaba por la presencia de diferentes depósitos de agua, artificiales y naturales, en donde las llantas desechadas fueron los más frecuentes. El parqueadero tenía, además de la zona de parqueo, un área de viviendas y otra con abundante vegetación que correspondía a la zona de vegetación de bosque de galería ('riparia') de la quebrada o caño Usabar. Se enviaron muestras de los individuos identificados como *A. albopictus* al Instituto Nacional de Salud de Colombia para su confirmación taxonómica.

### Análisis de datos

Se hizo el análisis descriptivo de los datos, utilizando el programa Excel 2013™ de Microsoft. Los indicadores entomológicos para los estadios inmaduros ( $IV_L$ ,  $ID_L$  y  $ID_P$ ) se presentan como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Los resultados de las capturas de los mosquitos adultos con atrayente humano se presentan como número de mosquitos por hora.

### Resultados

#### Caracterización de criaderos

Se inspeccionaron 955 viviendas y 2.207 depósitos de ocho localidades urbanas y de la zona industrial. Se registraron 150 (15,7 %) viviendas y 219 (9,9 %) depósitos con presencia de larvas del género *Aedes*. Los depósitos más frecuentes en las localidades inspeccionadas fueron los tanques bajos, las canecas y las llantas. Estos también fueron los depósitos con mayor proporción de larvas: tanques bajos, 6,2 %; canecas, 1,4 %, y llantas, 1,4 % (cuadro 1).

Se recolectaron 755 larvas de mosquitos. La especie más abundante ( $n=540$ ) (71,5 %) fue *A. aegypti*, encontrada principalmente en tanques bajos, depósitos naturales y llantas; le siguió *A. albopictus* ( $n=187$ ) (24,8 %), en llantas y diversos. Otras especies poco abundantes fueron *C. quinquefasciatus* ( $n=24$ ) (3,2 %), *C. coronator* ( $n=5$ ) (0,7 %) y *C. nigripalpus* ( $n=1$ ) (0,1 %), en tanques bajos, llantas y canecas (cuadro 2).

La mayoría ( $n=170$ ) (69,7 %) de las larvas de *A. albopictus* se recolectaron en llantas, seguidas por recipientes diversos ( $n=16$ ) (34,8 %), y se encontró una muy baja proporción ( $n=1$ ) (0,2 %) de larvas en tanques bajos (cuadro 2). La presencia de este vector se registró solamente en dos localidades (barrio Nuevo Hábitat 1 y en la zona industrial) de las ocho inspeccionadas. Además,

**Cuadro 1.** Presencia de larvas de la familia Culicidae en depósitos inspeccionados en ocho localidades de Yopal en diciembre de 2016

Tipo de depósito	Depósitos inspeccionados	Depósitos con estados inmaduros de especies de culicidos (%)					Peso porcentual de depósitos con larvas versus total de depósitos inspeccionados	
		<i>A. aegypti</i>	<i>A. albopictus</i>	<i>C. coronator</i>	<i>C. quinquefasciatus</i>	<i>C. nigripalpus</i>		
Artificiales	Tanque bajo	919	14,8	0,1	0,1	0,3	0	6,2
	Diversos	504	3,8	0,4	0	0	0	1,4
	Caneca	434	6,9	0	0,2	0,2	0	1,4
	Llantas	310	7,7	7,4	0	1,0	0,3	1,4
Natural	Árboles y plantas*	40	10,0	0	0	0	0	0,2
Total		2.207						

\* Depósitos de agua en huecos del fuste o axilas de plantas.

**Cuadro 2.** Proporción de larvas de especies de la familia Culicidae por tipo de depósitos inspeccionados en las ocho localidades durante diciembre de 2016

Tipo de depósito	Individuos	Porcentaje				
		<i>A. aegypti</i>	<i>A. albopictus</i>	<i>C. coronator</i>	<i>C. quinquefasciatus</i>	<i>C. nigripalpus</i>
Tanques bajos	411	97,6	0,2	1,0	1,2	0
Llantas	244	24,2	69,7	0	5,7	0,4
Diversos	46	58,7	34,8	0	10,9	0
Canecas	43	97,7	0	2,3	0	0
Árboles y plantas	11	100,0	0	0	0	0

en las llantas donde se recolectaron las larvas de *A. albopictus* y *A. aegypti*, se encontró una razón entre estas especies de 3:1, respectivamente. Si bien no se determinaron las características fisicoquímicas y biológicas del agua en estos depósitos, se observó hojarasca en descomposición, sedimentos y larvas de la familia Chironomidae.

Por otro lado, los criaderos artificiales infestados con *A. albopictus* estaban ubicados en un tanque bajo del barrio Nuevo Hábitat 1, en la zona urbana de vegetación de bosque de galería ('riparia') de la quebrada Usabar, cerca de la carretera (figura 1B).

Además, se recolectaron 53 pupas en la zona industrial, de las cuales eclosionaron 42 mosquitos de las especies *A. albopictus* (n=32) (76 %) y *A. aegypti* (n=10) (24 %).

### Índices aélicos larvarios y de pupas

Con respecto a los índices aélicos para *A. aegypti*, el mayor  $IV_L$  registrado fue de 32,1 % en el barrio Siete de Agosto y el menor de 8,1 % en la zona industrial. En cuanto al  $ID_L$ , el mayor porcentaje se registró nuevamente en Siete de Agosto (22,1 %), seguido de Villa Flor (18,8 %) y la zona industrial (8,0 %). El mayor  $IB_L$  fue de 54,1 en la zona industrial. El  $ID_p$  osciló entre 0 % y 18,8 % y el  $IB_p$  entre 0 y 25, los barrios con mayor  $IB_p$  fueron Villa Flor (25,0) y Nueva Esperanza (17,1) (cuadro 3).

Por otra parte, los índices de *A. albopictus* registrados en la zona industrial fueron,  $IV_L$  en 8,2 %,  $ID_L$  en 7,7 %,  $IB_L$  en 67,6, similares a los de *A. aegypti* en esta localidad (cuadro 4).

### Vigilancia de *Aedes albopictus* con larvitrapas y recolección de mosquitos adultos

Desde enero de 2013 hasta la primera semana de diciembre de 2016, en los tres sitios donde se instalaron las larvitrapas (el aeropuerto, la terminal de transporte y la plaza de mercado), se recolectaron 2.453 larvas, identificadas como *A. aegypti* (n=2.435) (99,3 %), *C. quinquefasciatus* (n=17) (0,69 %) y *C. nigripalpus* (n=1) (0,01 %).

**Cuadro 3.** Índices aélicos larvarios y de pupas de *Aedes aegypti* en las localidades inspeccionadas en diciembre de 2016

Localidad	Viviendas inspeccionadas	DI <sup>1</sup>	DL <sup>2</sup>	DP <sup>3</sup>	Índices larvarios			Índices de pupas	
					IV <sub>L</sub> <sup>4</sup>	ID <sub>L</sub> <sup>5</sup>	IB <sub>L</sub> <sup>6</sup>	ID <sub>p</sub> <sup>7</sup>	IB <sub>p</sub> <sup>8</sup>
Siete de Agosto	26	68	15	4	4	22,1(12-32)	53,6 (35-72)	5,9 (0,3-11)	14,3 (1-27)
Zona industrial	37	323	20	5	5	8,0 (5-9)	54,1 (38-70)	1,5 (0,2-3)	13,5 (3-24)
Nuevo Hábitat 1	629	1172	121	42	42	10,3 (9-12)	19,2 (16-22)	3,6 (3-5)	6,7 (5-9)
El Laguito	26	28	3	0	0	10,7 (0-22)	11,5 (0-23)	0	0
La Bendición	158	396	28	11	11	7,1 (5-10)	17,7 (11-23)	2,8 (2-4)	7,0 (3-11)
Nueva Esperanza	41	163	20	7	7	12,3 (7-17)	48,8 (33-64)	4,3 (2-7)	17,1 (6-28)
Llano Lindo	24	41	3	0	0	7,3 (0-15)	12,5 (0-25)	0	0
Villa Flor	12	16	3	3	3	18,8 (0-37)	25,0 (1-49)	18,8 (0-37)	25,0 (1-49)

<sup>1</sup> Número de depósitos inspeccionados

<sup>2</sup> Número de depósitos con larvas

<sup>3</sup> Número de depósitos con pupas

<sup>4</sup> Índice larvario de vivienda en porcentaje

<sup>5</sup> Índice larvario de depósito en porcentajes

<sup>6</sup> Índice larvario de Breteau

<sup>7</sup> Índice de pupas de depósito en porcentajes

<sup>8</sup> Índice de pupas de Breteau

<sup>9</sup> Intervalo de confianza del 95 %

**Cuadro 4.** Índices aédicos larvarios y de pupas de *Aedes albopictus* en las localidades inspeccionadas en diciembre de 2016

Localidad	Viviendas inspeccionadas	DI <sup>1</sup>	DL <sup>2</sup>	DP <sup>3</sup>	Índices larvarios			Índices de pupas	
					IV <sub>L</sub> <sup>4</sup>	ID <sub>L</sub> <sup>5</sup>	IB <sub>L</sub> <sup>6</sup>	ID <sub>P</sub> <sup>7</sup>	IB <sub>P</sub> <sup>8</sup>
Zona industrial	37	323	25	4	8,1 (1-17) <sup>9</sup>	7,7 (5-11)	67,6 (52-83)	1,2 (0-2)	10,8 (1-21)
Nuevo Hábitat 1	629	1172	1	0	0,2 (0-0,5)	0,1 (0-0,3)	0,2 (0-0,4)	0	0

<sup>1</sup> Número de depósitos inspeccionados

<sup>2</sup> Número de depósitos con larvas

<sup>3</sup> Número de depósitos con pupas

<sup>4</sup> Índice larvario de vivienda en porcentaje

<sup>5</sup> Índice larvario de depósito en porcentajes

<sup>6</sup> Índice larvario de Breteau

<sup>7</sup> Índice de pupas de depósito en porcentajes

<sup>8</sup> Índice de pupas de Breteau

<sup>9</sup> Intervalo de confianza del 95 %

Por otra parte, mediante las capturas con atrayente humano protegido se recolectaron 37 mosquitos, todos clasificados como *A. albopictus*, con un promedio de 7,5 mosquitos/hora y 11,0 mosquitos/hora para cada uno de los dos días de muestreo. Todos los mosquitos fueron recolectados en el área peridomiciliar ubicada a un metro de distancia de la zona de vegetación de bosque de galería ('riparia') de la quebrada Usabar de la Zona Industrial.

## Discusión

La región de la Orinoquia, conformada por los departamentos de Casanare, Arauca, Meta y Vichada, es una de las regiones colombianas en donde no se había reportado la presencia del vector *A. albopictus*, antes del registro en Yopal (13). En los tres últimos departamentos de la región, las Secretarías Departamentales de Salud también han implementado la vigilancia centinela para detectar la presencia de *A. albopictus* desde hace 10 años, aproximadamente (Fuya O. Fortalecimiento de la vigilancia entomológica de *Aedes aegypti* en Colombia para el robustecimiento de la Red Nacional de Entomología, presentación del Instituto Nacional de Salud, 5 de octubre de 2017), logrando identificar otra población de *A. albopictus* en Arauca un año después del primer reporte en Yopal (Armesto Y, Robinson A, Oquendo A, Osto L, Forero L, Cuervo L. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la frontera colombo-venezolana, departamento de Arauca, Colombia, y sus implicaciones en salud pública. Congreso Colombiano de Entomología, 11-13 de julio de 2018). Por otro lado, no se ha reportado esta especie en Boyacá, departamento vecino del Casanare ubicado en la región andina. Por lo anterior, el presente reporte es el primer registro de *A. albopictus* en Yopal, Casanare, y en la región de la Orinoquia colombiana.

Es pertinente mencionar que en Venezuela, país limítrofe con esta región colombiana, tampoco se ha reportado la especie en los estados cercanos, como Amazonas o Apure (20-22). El reporte más cercano a Colombia, se hizo en el municipio de Sucre del estado Bolívar, ubicado en el centro de este país. Asimismo, otros reportes de *A. albopictus* en Venezuela se dieron en el centro-norte y noroccidente (estados de Aragua, Monagas, Guárico, Carabobo, Trujillo y el Distrito Capital) entre los años 2009 y 2017 (20-22).

En cuanto al departamento de Casanare, este es considerado como zona endémica para el dengue, con transmisión activa de Zika y chikungunya, virus transmitidos principalmente por *A. aegypti* en el área urbana. Teniendo en cuenta la ecoepidemiología de *A. albopictus*, su introducción se considera

como un nuevo factor de riesgo para la transmisión de estas arbovirosis en el departamento y en la región. Esta especie tiene la capacidad de transmitir cepas del virus del chikungunya, como sucedió en el brote en la provincia de Ravenna, Italia, y en la epidemia de la isla Reunión en el océano Índico, a causa de la cepa E1-A226V (2,23). También, transmite los cuatro serotipos del virus del dengue, como ocurrió en las epidemias de dengue en la isla Seychelles y en Guandong, China (3).

Cabe señalar que *A. albopictus* puede intervenir como vector en la urbanización de los virus Mayaro y de la fiebre amarilla (6), y transmitir el virus de la encefalitis equina del este (24), alfavirosis que tuvo un comportamiento activo en el 2016 con 57 casos en equinos en Casanare, situación que forzó al departamento a declarar diferentes zonas en cuarentena (25).

Con respecto a los índices aélicos, en general, el  $IV_L$  fue superior a 5 % en las localidades inspeccionadas, y el  $IB_L$  osciló entre 0,2 y 67,6, valores que algunos autores consideran altos. Por ejemplo, la OPS considera un  $IV_L$  superior a 5 % como un valor de alto riesgo para la transmisión de dengue (26). Sin embargo, este valor puede cambiar debido a las variaciones ambientales entre las zonas. En el caso de las zonas tropicales, se había establecido un  $IV_L$  del 10 % como un límite seguro (pocas probabilidades de transmisión de dengue); posteriormente, este valor se cambió a 5 % (27,28). A pesar de lo anterior, la transmisión de dengue fue reportada por debajo del 3 % en Salvador y en el Brasil, y por debajo del 1 % en Singapur (29).

Asimismo, para los valores del índice de Breteau entre 35 y 50 se consideraban como de alto riesgo en las zonas de transmisión (27). Posteriormente, en La Habana (Cuba), el límite seguro del índice de Breteau fue establecido en 4 (30). No obstante, Bowman, *et al.* (29), encontraron reportes de transmisión de dengue con un índice de Breteau por debajo de 5, en su revisión.

Sin embargo, esta correlación entre los indicadores entomológicos y la transmisión del dengue todavía no es clara. El tema fue recientemente debatido por Cromwell, *et al.* (31), debido a que la utilidad de los indicadores aélicos es limitada, porque no valora otras variables importantes que existen en la relación entre el humano y el vector, como las características de la vivienda, el estrato social y el desplazamiento humano.

Por otro lado, en los criaderos inspeccionados en la zona industrial, en su mayoría artificiales, predominaban las larvas de *A. albopictus* y de la familia Chironomidae, familia con la cual no hay competencia por los recursos (7).

Durante las capturas con atrayente humano protegido, *A. albopictus* fue el único vector recolectado, en un muestreo limitado a dos días y con una duración de dos horas diarias. A pesar de lo anterior, la cantidad de mosquitos capturados en este estudio fue mayor a lo registrado en Leticia (Amazonas) y en Venezuela. En Leticia se recolectaron ocho mosquitos durante dos días en horario de 8:00 am a 5:30 pm (9) y, en el municipio Sucre del estado Bolívar en Venezuela, se recolectaron cinco mosquitos con atrayente humano y con el uso de la trampa Mosquito Magnet™ durante siete horas de muestreo en dos días (22).

En Colombia no se han registrado resultados de capturas con la metodología de atrayente humano protegido, con los que se pueda establecer una comparación, a excepción de los registrados para *A. aegypti*

en Guaduas (Cundinamarca). En este estudio, se encontró que la mayor actividad de picadura de *A. aegypti* es de 10:00 a.m. a 11:00 a.m. y de 4:00 p.m. a 6:00 p.m.; se recolectaron entre 38 y 40 mosquitos en 10 viviendas durante la temporada seca (32).

Es de agregar que, en el lugar de muestreo, solamente se capturaron adultos de *A. albopictus*, a pesar de que cerca de este sitio existían depósitos con larvas de *A. aegypti*. Esto es un indicio del hábito antropofágico de *A. albopictus* en el área de estudio. Aunque el alcance de este estudio no permitía determinar el comportamiento de alimentación del vector, en otros estudios se ha confirmado el alto nivel de antropofagia de *A. albopictus*. Kamgang, *et al.* (33), en Camerún, reportaron que 92 % de los mosquitos analizados habían ingerido solamente sangre humana; mientras que Delatte, *et al.* (34), reportaron que 89 % de los mosquitos capturados en la isla Reunión habían ingerido esta sangre. En ambos estudios, entre el 81 % y el 100 % de los mosquitos de *A. albopictus* se capturaron con atrayente humano en el peridomicilio. Esto evidencia un comportamiento exofágico de *A. albopictus* en esta región, a diferencia de *A. aegypti* (34,35).

En los depósitos principalmente periurbanos con presencia de *A. albopictus*, se encontró un aparente desplazamiento de *A. aegypti* por esta especie, evidenciado por la razón 3 a 1 de *A. albopictus* con relación a *A. aegypti*. Lo anterior coincide con los resultados de Barrera (36) en experimentos en el laboratorio y observaciones de campo en Brasil, en donde se encontró que las poblaciones de *A. aegypti* decrecieron después de 22 años de la introducción de *A. albopictus*. En Estados Unidos, también se ha reportado que *A. albopictus* ha competido y desplazado a *Ochlerotatus triseriatus*, especie nativa de dicho país (1).

Se cree que el desplazamiento de *A. aegypti* se debe a un fenómeno denominado 'interferencia reproductiva'. Este fenómeno consiste en que los machos de *A. albopictus* pueden copular con hembras de *A. aegypti* y, durante su apareamiento, estos inyectan sustancias de la glándula accesoria que le impiden a la hembra posteriores apareamientos y disminuyen su actividad locomotora diurna. Lo anterior no ocurre entre machos de *A. aegypti* y hembras de *A. albopictus* (37-39), en consecuencia, el éxito reproductivo de *A. aegypti* disminuye.

Según Rey y Lounibos (40), el desplazamiento competitivo también se puede atribuir a la competencia de las dos especies por el mismo nicho ecológico, que reduce la población de una de las especies, principalmente en los criaderos periurbanos, por la disponibilidad de agua, por características ambientales como la precipitación y la humedad, o por ambos factores.

Por consiguiente, es recomendable hacer un seguimiento temporal de la densidad y de los índices entomológicos de las poblaciones de *A. albopictus* y de *A. aegypti*, en diferentes épocas del año, para verificar la influencia de *A. albopictus* sobre *A. aegypti*. También, se debe establecer si hay correlaciones positivas entre las variables climáticas y la abundancia del vector, pues existe una importante correlación entre el aumento de las precipitaciones y la abundancia de *A. albopictus* (41). De igual forma, se debe vigilar la transmisión de arbovirosis durante las épocas cuando las poblaciones del vector son favorecidas por las condiciones ambientales.

El sitio donde se encontró *A. albopictus* se caracteriza por el gran flujo de vehículos de transporte de carga, originarios de diferentes lugares del país,

y por la acumulación de llantas desechadas por los propietarios de estos vehículos. Este pudo haber sido el medio de introducción del vector a la región, como ocurrió en los Estados Unidos (Lounibos LP. Ecoepidemiología del dengue: relevancia de dos vectores invasores. Biomédica. 2011;31(Supl. 3):50-9). Por lo anterior, es difícil establecer el tiempo exacto en el cual *A. albopictus* llegó al municipio de Yopal.

Actualmente, se desarrollan actividades de vigilancia entomológica para *A. aegypti* en el departamento de Casanare, pero se recomienda incluir un nuevo criterio para la vigilancia, con el fin de detectar a las poblaciones de *A. albopictus* en las zonas periurbanas. Principalmente, se deben inspeccionar los depósitos artificiales y naturales.

Cabe señalar que las larvitrapas no fueron un método eficaz para detectar *A. albopictus* en Yopal. Ciertamente, tampoco ha sido el método para los primeros registros del vector en poblaciones como Leticia, Buenaventura, La Tebaida, Medellín, Istminia e, incluso, Cali, donde solo se detectó después de cuatro años de instaladas y del ingreso previo a municipios cercanos, como Buenaventura y Dagua (9-14).

Sin embargo, no se deben descartar las larvitrapas como método de apoyo, pero modificando algunas de sus características, particularmente, reemplazando el agua del grifo por agua con alto contenido de materia orgánica. Lo anterior se afirma con base en las características fisicoquímicas del agua contenida en depósitos similares a las llantas y en las llantas usadas como larvitrapas en el presente estudio, en donde los resultados de la detección de *A. albopictus* fueron opuestos.

En las larvitrapas en donde no se detectó *A. albopictus*, se usó agua de grifo sin sedimentos y concentraciones aparentemente bajas de compuestos nitrogenados. Por el contrario, en los depósitos en llantas, en donde se reportó el mayor número de larvas de *A. albopictus*, el agua presentó características fisicoquímicas similares a la de los criaderos naturales: agua de lluvia, con hojarasca en descomposición, sedimentos y larvas de la familia Chironomidae.

Este tipo de depósito tiene altos contenidos de materia orgánica o nitrógeno orgánico y plancton, condiciones preferidas por *A. albopictus* debido a su origen selvático (3,7). Además, se deben usar ovitrampas y trampas adhesivas, como trampas de emergencia para mosquitos (42), para complementar la vigilancia de esta especie y detectar su introducción a nuevos sitios.

A lo anterior se añade, a nivel local, priorizar la zona de vegetación de bosque de galería ('riparia') de la quebrada Usabar. Este hábitat favorece la expansión del vector en el municipio y su desplazamiento sobre la margen del cuerpo de agua, convirtiéndose en un factor de riesgo para las personas. De acuerdo con el plan de ordenamiento territorial de Yopal (43), la margen de la quebrada en mención colinda con el área programada para la expansión del suelo urbano en donde se están estableciendo nuevos asentamientos humanos.

Finalmente, para los departamentos de la Orinoquia colombiana y, específicamente para Casanare, es recomendable intensificar la vigilancia entomológica para detectar nuevas poblaciones de *A. albopictus*, incluyendo los sitios de afluencia de los vehículos provenientes de diferentes partes del país y donde se hace su mantenimiento. La razón es que, como se demostró en el presente estudio, estos sitios favorecen el establecimiento

de poblaciones de *A. albopictus*, pues pueden mantener un gran número de criaderos potenciales. Además, existe la probabilidad de la dispersión del vector mediante las llantas transportadas por los vehículos y no solo por la proximidad geográfica con otros departamentos donde circula el vector.

### Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos al personal técnico del programa ETV de la Secretaría de Salud Departamental de Casanare y de Yopal; y a Oneida Castañeda, por sus aportes a la redacción de este manuscrito.

### Referencias

1. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes Infect.* 2009;11:1177-85. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.05.005>
2. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, *et al.* Infection with chikungunya virus in Italy: An outbreak in a temperate region. *Lancet.* 2007;370:1840-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61779-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61779-6)
3. Estrada-Franco JG, Craig GB. *Biology, disease relationships, and control of Aedes albopictus.* Washington, D. C.: PAHO; 1995.
4. Ferreira-De-Lima VH, Lima-Camara TN. Natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: A systematic review. *Parasit Vectors.* 2018;11:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2643-9>
5. Laird RL. Observations on mosquito transmission of *Plasmodium lophurae*. *Am J Epidemiol.* 1941;34:163-7.
6. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica.* 2012;32:288-302. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i2.647>
7. Carvajal JJ, Moncada LI, Rodríguez MH, Pérez LDP, Olano VA. Caracterización preliminar de los sitios de cría de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) en el municipio de Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica.* 2009;29:413-23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.13>
8. Waldock J, Chandra NL, Lelieveld J, Proestos Y, Michael E, Christophides G, *et al.* The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. *Pathog Glob Health.* 2013;107:224-41. <https://doi.org/10.1179/2047773213Y.0000000100>
9. Vélez ID, Quiñones ML, Suárez M, Olano V, Murcia LM, Correa E, *et al.* Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica.* 1998;18:192-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v18i3.990>
10. Suárez M. *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera, Culicidae) en Buenaventura, Colombia. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2001;6:221-4.
11. Cuéllar-Jiménez ME, Velásquez-Escobar OL, González-Obando R, Morales-Reichmann CA. Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Cali, Valle del Cauca, Colombia. *Biomédica.* 2010;27:273-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v27i2.224>
12. Rúa-Uribe G, Suárez-Acosta C, Londoño V, Sánchez J, Rojo R, Bello-Novoa B. Primera evidencia de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Medellín, Antioquia-Colombia. *Rev Salud Pública Alcaldía de Medellín.* 2011;5:89-98.
13. Carvajal JJ, Honorio NA, Díaz SP, Ruiz ER, Asprilla J, Ardila S, *et al.* Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en el municipio de Istmina, Chocó, Colombia. *Biomédica.* 2016;36:438-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2805>
14. Zamora-Delgado J, Castaño JC, Hoyos-López R. DNA barcode sequences used to identify *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Diptera: Culicidae) in La Tebaida (Quindío, Colombia). *Rev Colomb Entomol.* 2015;41:212-7.
15. Alcaldía de Yopal. Nuestro municipio. Información geográfica 2016. Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.yopal-casanare.gov.co/index.shtml>
16. Gobernación de Casanare. Yopal, la capital del departamento: Reseña histórica y aspectos generales sobre el municipio. Fecha de consulta: 25 de diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.casanare.gov.co/?idcategoria=1271>

17. Cova P, Sutil E, Rausseo JA. Mosquitos (Culicinos) de Venezuela, Volumen II. Caracas: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social; 1966.
18. Rueda LM. Pictorial keys for the identification of mosquitoes (Diptera: Culicidae) associated with dengue virus transmission. *Zootaxa*. 2004;589:1-60.
19. Organización Mundial de la Salud- Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales. Vigilancia, preparación y respuesta ante emergencias. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz: OPS/OMS; 2009. p. 1-152.
20. Hernández M, Piña M, Soto-Vivas A, Rangel MA, Liria J. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) en el Estado Carabobo, Venezuela. *Salus*. 2015;19:41-3.
21. Abraham D, Castillo C. Primer registro de *Aedes albopictus* (SKUSE, 1894) (Diptera: Culicidae) en el estado Trujillo, Venezuela. *Revista Academia*. 2017;16:123-7.
22. Rubio-Palas Y, Estrada Y, Guzmán H, Caura S, Sánchez V, Arias L. Primer reporte de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en el estado Bolívar e implicaciones epidemiológicas. *Bol Mal Salud Amb*. 2015;55:110-2.
23. Tssetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog*. 2007;3:e201. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>
24. Scott TW, Lorenz LH, Weaver SC. Susceptibility of *Aedes albopictus* to infection with eastern equine encephalomyelitis virus. *J Am Mosq Control Assoc*. 1990;6:274-8.
25. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). El ICA declara cuarentena en veredas del municipio de Yopal, Casanare, por encefalitis equina del este. Fecha de consulta: 29 de diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/Noticias/El-ICA-declara-cuarentena-en-veredas-del-municipio.aspx>
26. Pan American Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Guidelines for prevention and control. Scientific publication N°. 548. Washington, D.C.: PAHO; 1994. p. 98.
27. Organización Mundial de la Salud. A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors. Fecha de consulta: 3 de noviembre de 2018. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68575/TDR\\_IDE\\_DEN\\_03.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68575/TDR_IDE_DEN_03.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
28. Nofita E, Rusdji SR, Irawati N, Hasmiwati C, Hasmiwati S, Renita R. Analysis of indicators entomology *Aedes aegypti* in endemic areas of dengue fever in Padang, West Sumatra, Indonesia. *Int J Mosq Res IJMR*. 2017;4:57-9.
29. Bowman LR, Runge-Ranzinger S, McCall PJ. Assessing the relationship between vector indices and dengue transmission: A Systematic review of the evidence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2848. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002848>
30. Sánchez L, Vanlerberghe V, Alfonso L, Marquetti M del C, Guzmán MG, Bisset J, et al. *Aedes aegypti* larval indices and risk for dengue epidemics. *Em Infect Dis*. 2006;12:800-6. <https://doi.org/10.3201/eid1205.050866>
31. Cromwell EA, Stoddard ST, Barker CM, van Rie A, Messer WB, Meshnick SR, et al. The relationship between entomological indicators of *Aedes aegypti* abundance and dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005429>
32. Tinker ME, Olano VA. Ecología del *Aedes aegypti* en un pueblo de Colombia, Sur América. *Biomédica*. 1993;13:5-14. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v13i1.2041>
33. Kamgang B, Nchoutpouen E, Simard F, Paupy C. Notes on the blood-feeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Cameroon. *Parasit Vectors*. 2012;5:3-6. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-57>
34. Delatte H, Desvars A, Bouétard A, Bord S, Gimonneau G, Vourc'h G, et al. Blood-feeding behavior of *Aedes albopictus*, a vector of Chikungunya on La Réunion. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10:249-58. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0026>
35. Dzul-Manzanilla F, Ibarra-López J, Bibiano-Marín W, Martini-Jaimes A, Leyva JT, Correa-Morales F, et al. Indoor resting behavior of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Acapulco, Mexico. *J Med Entomol*. 2017;54:501-4. <https://doi.org/10.1093/jme/tjw203>
36. Barrera R. Competition and resistance to starvation in larvae of container-inhabiting *Aedes* mosquitoes. *Ecol Entomol*. 1996;21:117-27.
37. Nasci RS, Hare S, Scott F. Interspecific mating between Louisiana strains of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the field and laboratory. *J Am Mosq Control Assoc*. 1989;5:416-21.

38. Tripet F, Lounibos LP, Robbins D, Moran J, Nishimura N, Blosser EM. Competitive reduction by satyrization? evidence for interspecific mating in nature and asymmetric reproductive competition between invasive mosquito vectors. *Am. J Trop Med Hyg.* 2011;85:265-70. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0677>
39. Lima-Camara T, Torres C, Alves N, Vieira R, Peixoto AF, Lounibos LP. Male accessory gland substances from *Aedes albopictus* affect the locomotor activity of *Aedes aegypti* females. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108:18-25. <https://doi.org/10.1590/0074-0276130381>
40. Rey JR, Lounibos LP. Ecology of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Americas and disease transmission. *Biomédica.* 2015;35:177-85. <https://doi.org/10.1590/S0120-41572015000200005>
41. Tran A, L'Ambert G, Lacour G, Benoît R, Demarchi M, Cros M, et al. A rainfall-and temperature-driven abundance model for *Aedes albopictus* populations. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:1698-719. <https://doi.org/10.3390/ijerph10051698>
42. Caputo B, Ienco A, Manica M, Petrarca V, Rosà R, Della Torre A. New adhesive traps to monitor urban mosquitoes with a case study to assess the efficacy of insecticide control strategies in temperate areas. *Parasit Vectors.* 2015;8:1-12. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0734-4>
43. Alcaldía de Yopal. Plan de ordenamiento territorial POT-Yopal. 2013. Tomo II: 1-218. Fecha de consulta: 5 de enero de 2017. Disponible en: [http://tramites1.suit.gov.co/registro-web/suit\\_descargar\\_archivo?A=12516](http://tramites1.suit.gov.co/registro-web/suit_descargar_archivo?A=12516)

Revisión de tema

## ***Leptolegnia chapmanii* como alternativa biológica para el control de *Aedes aegypti***

Manuel E. Rueda<sup>1,2</sup>, Isabella Tavares<sup>3</sup>, Claudia C. López<sup>1,2</sup>, Juan García<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hongos Entomopatógenos y Control Biológico, Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE), Universidad Nacional de La Plata-CONICET, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Comissão Técnica de Combate ao *Aedes* spp. no Campus "Luiz de Queiroz", Laboratório de Controle Microbiano de Insetos, Departamento de Entomologia, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, Brasil

<sup>4</sup>Comisión de Investigaciones Científicas, Buenos Aires, Argentina

*Leptolegnia chapmanii* es un microorganismo patógeno facultativo de diversas especies de mosquito, entre las que se destacan, por su importancia médica y sanitaria, especies de los géneros *Aedes*, *Culex* y *Anopheles*. El potencial de *L. chapmanii* como alternativa de control radica en la virulencia, capacidad patógena y grado de especificidad que presenta hacia los estadios larvales de las diferentes especies de mosquito, y por su inocuidad frente a organismos acuáticos no blanco como, por ejemplo, peces y anfibios. Su presencia natural ha sido reportada en Argentina, Brasil, y Estados Unidos, pensándose como posible en otros países dentro del continente americano. La eficacia de *L. chapmanii* como controlador se ve influenciada por factores externos, como la temperatura, la radiación y el pH, entre otros. Uno de los objetivos de trabajo del Grupo de Hongos Entomopatógenos del Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores de la Universidad Nacional de La Plata, corresponde al desarrollo de protocolos para la producción, formulación, almacenamiento y aplicación de productos basados en este microorganismo. Con este referente, estamos desarrollando un proyecto con *L. chapmanii* que se encuentra en la fase inicial, en la que se está trabajando la prueba de concepto a escala de laboratorio. Se espera continuar en el futuro con estudios de eficacia, eficiencia, estabilidad y seguridad ecotoxicológica, a diferentes escalas.

**Palabras clave:** *Aedes*; control biológico de vectores; mosquitos vectores; vectores de enfermedades; salud pública.

### ***Leptolegnia chapmanii* as a biological alternative to control *Aedes aegypti***

*Leptolegnia chapmanii* is a facultative pathogen of many species of mosquitoes, among which species of the genus *Aedes*, *Culex* and *Anopheles* stand out for their medical and sanitary importance. The potential of *L. chapmanii* as an alternative to control lies in its virulence, pathogenicity and specificity against the larval stages of mosquitoes, and because of its harmlessness to non-target species such as fish and amphibians, among others. The natural presence of *L. chapmanii* had been reported in Argentina, Brazil and the United States. Its presence is possible in other countries throughout the American continent. The development of protocols to produce, formulate, store and apply products based on this microorganism is one of the objectives proposed for the group of Entomopathogenic Fungi at the *Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores, Universidad Nacional de La Plata*. The efficacy of *L. chapmanii* as controller is affected by external factors such as temperature, pH, salinity and radiation among others. The process of transfer from the research centers to industry implies many phases. In this way, our project with *L. chapmanii* is in an initial phase, where we are working on a laboratory scale in proof of concept. We hope to begin soon with the efficacy, efficiency, stability and ecotoxicological safety tests, at the laboratory, semi-field and field scale.

**Key words:** *Aedes*; pest control, biological; mosquito vectors; diseases vectors; public health.

En este documento se recopila la información referente a *Leptolegnia chapmanii* (Straminipila: Saprolegniales), se presenta su historia como agente entomopatógeno y se resalta su potencial como alternativa viable y complementaria para el control de *Aedes aegypti*, entre otras especies de mosquitos.

Su intención es dar a conocer a este microorganismo e incentivar su prospección en ambientes naturales, con el fin de ampliar el conocimiento de su distribución geográfica. Además, se presenta el enfoque de trabajo

**Recibido:** 13/08/18  
**Aceptado:** 25/04/19  
**Publicado:** 25/04/19

#### **Citación:**

Rueda ME, Tavares I, López CC, García J.  
*Leptolegnia chapmanii* como alternativa biológica para el control de *Aedes aegypti*. Biomédica. 2019;39:798-810.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4598>

#### **Correspondencia:**

Manuel Rueda, Laboratorio de Hongos Entomopatógenos, CEPAVE, bulevar 120 s/n e. 62 y 63, CP 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina  
Teléfono: (+54) (221) 423 2140 y 423 2327; fax: Int. 12  
rueda@cepave.edu.ar

#### **Contribución de los autores:**

Manuel Rueda: consolidación de la información, estructuración y redacción del manuscrito  
Isabella Tavares: desarrollo del estudio experimental con un formulado de *L. chapmanii* en el proceso de estandarización de protocolos  
Claudia López y Juan García: consecución de los fondos y financiamiento para el desarrollo de los trabajos de investigación por parte del grupo de trabajo, y revisión del documento final

#### **Financiación:**

Los diferentes proyectos de investigación en torno al aislamiento argentino de *L. chapmanii* han sido y son, en la actualidad, desarrollados con fondos provenientes del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), de la Universidad Nacional de La Plata y del Ministerio de Ciencia y Tecnología de la República Argentina.

#### **Conflicto de intereses:**

No existe conflicto de intereses relacionados con el presente manuscrito.

por parte de nuestro grupo de investigación, en relación con el aislamiento argentino de *L. chapmanii*, así como algunas consideraciones desde nuestra experiencia y perspectiva.

### Clasificación taxonómica

*Leptolegnia chapmanii* (Seymour) está entre los microorganismos conocidos comúnmente como hongos acuáticos o pseudohongos, denominados también oomicetos ('hongo huevo') por desarrollar estructuras reproductivas redondas en forma de huevo.

En general, los oomicetos han evolucionado de forma tal que en la actualidad se encuentran ampliamente distribuidos, habitando diversos ambientes terrestres y acuáticos (1). Estos microorganismos fueron clasificados durante mucho tiempo dentro del reino de los hongos, por la similitud en las estructuras de hifas que desarrollan y por obtener su alimento mediante el proceso de absorción (2).

La microscopía electrónica y las técnicas moleculares desarrolladas durante el siglo XX, permitieron reclasificar los oomicetos al demostrarse diferencias con los 'hongos verdaderos' en aspectos como:

- I. poseer celulosa como principal componente de la pared celular (quitina en el caso de los hongos);
- II. presentar un núcleo diploide en su tejido vegetativo (haploide o dicariótico en los hongos);
- III. poseer mitocondrias con crestas tubulares y no planas como en los hongos, y
- IV. desarrollar zoosporas con dos flagelos heterocontos (desiguales entre sí), cuando los hongos que los producen solo poseen uno (3).

Es así que, en la actualidad, los oomicetos (Peronosporomicetos) se clasifican en el reino Straminipila (Chromista) (4-7), e incluyen especies con hábitos saprófitos, así como patógenos que afectan plantas (por ejemplo, *Phytophthora* spp.), animales (por ejemplo, *Saprolegnia* spp. y *Aphanomyces* spp.) o ambos (8-12).

La clasificación taxonómica de los Peronosporomicetos ha sido revisada y organizada varias veces, y la relación filogenética propuesta entre las especies integrantes es tema de controversia (7,13-16). Tradicionalmente, se han reconocido cuatro órdenes dentro de los Peronosporomicetos (Lagenidiales, Leptomitales, Peronosporales y Saprolegniales) con 50 géneros, aproximadamente (17). Se conocen cerca de 676 especies de los Peronosporomicetos, y se estima que pueden existir entre 1.000 y 10.000 especies (18). Además, *L. chapmanii* se encuentra subclasificada en lo que se conoce como "galaxia de los Saprolegniales" (1).

### Morfología y ciclo de vida

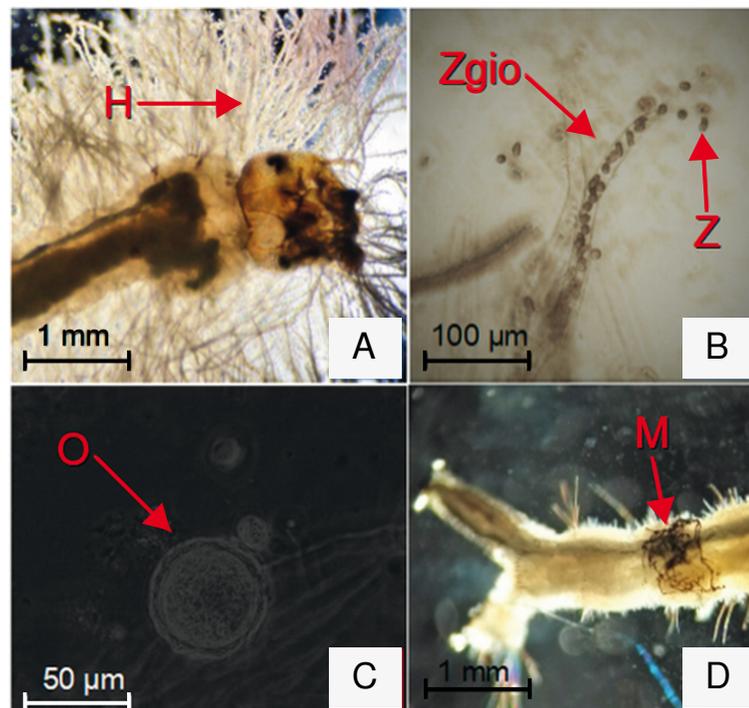
*Leptolegnia chapmanii* ha sido encontrado en ambientes dulceacuícolas y es un agente patógeno facultativo de los estados acuáticos de diversas especies de mosquitos.

Su desarrollo, tanto en medio de cultivo como a partir de las larvas de mosquito, presenta un crecimiento micelial, con desarrollo de hifas no segmentadas (figura 1A). Al agotarse su fuente alimenticia, desarrollan estructuras reproductivas móviles denominadas 'zoosporas' (figura 1B),

las cuales nadan activamente durante varios minutos, dispersándose en el ambiente en busca de nuevos sustratos, antes de enquistarse y quedar a la deriva. Estas estructuras no suelen vivir por periodos prolongados; como referencia se sabe que, en condiciones de laboratorio, han permanecido viables hasta por 50 días (19).

Cuando las condiciones ambientales son hostiles, *L. chapmanii* desarrolla por meiosis gametos femeninos y masculinos (oogonios y anteridios, respectivamente) los que, al fusionarse, dan origen a estructuras de resistencia conocidas como 'oosporas' (20) (figura 1C). Estas estructuras pueden persistir en el ambiente hasta que las condiciones ambientales de temperatura y humedad, entre otras, sean adecuadas y, entonces, se activan metabólicamente para producir zoosporas que permiten su dispersión (21).

Su ciclo de vida como agente patógeno se inicia cuando las zoosporas son ingeridas por las larvas del mosquito o cuando entran en contacto tópicamente con la cutícula larvaria. Posteriormente, el microorganismo penetra hasta la cavidad celómica, en donde se desarrolla a expensas de los tejidos. La 'melanización' de las hifas en desarrollo (figura 1D) sirve como signo de la infección y es consecuencia de la reacción de defensa por parte de las larvas frente al patógeno (22-24). Dependiendo de lo masiva que sea la infección, las larvas mueren entre 8 y 72 horas después de entrar en contacto con las zoosporas (25). Una vez que el agente patógeno ha invadido todo el cuerpo de las larvas y se terminan los nutrientes, el micelio se desarrolla externamente y se inicia un proceso de división celular (asexual) que da origen a los zoosporangios (figura 1B); en estos, se forman las zoosporas y desde ellos se liberan para dar inicio nuevamente al ciclo.



**Figura 1.** Estructuras morfológicas desarrolladas por *Leptolegnia chapmanii*. A) Tejido vegetativo (hifas, H) desarrollado a partir de una larva de *Aedes aegypti* infectada; B) Zoosporangio (Zgio) y zoosporas (Z) en proceso de liberación; C) Oospora (O), estructura de resistencia; y D) 'Melanización' del micelio (M) de *Leptolegnia chapmanii* en desarrollo, como reacción defensiva por parte de la larva infectada.

### Distribución geográfica actual y especies de mosquitos asociadas

Este microorganismo fue reportado por primera vez en Luisiana, Estados Unidos, durante los años 70 del siglo XX; se encontró en larvas del mosquito *Aedes triseriatus* (Say) presentes en el agua almacenada en el hueco de un árbol (26). Posteriormente en la misma década, se encontró en el estado de Carolina del Sur (Estados Unidos) parasitando larvas de *Culex pipiens quinquefasciatus* (Say) desarrolladas en charcos en suelo de tierra, dentro de las instalaciones de un criadero experimental de mosquitos (27). Existen dos aislamientos norteamericanos adicionales que datan de los años 80 (siglo XX) y que fueron realizados a partir de larvas de *Mansonia titillans* (Walkers) presentes en pozos abandonados en dos localidades en Florida (28).

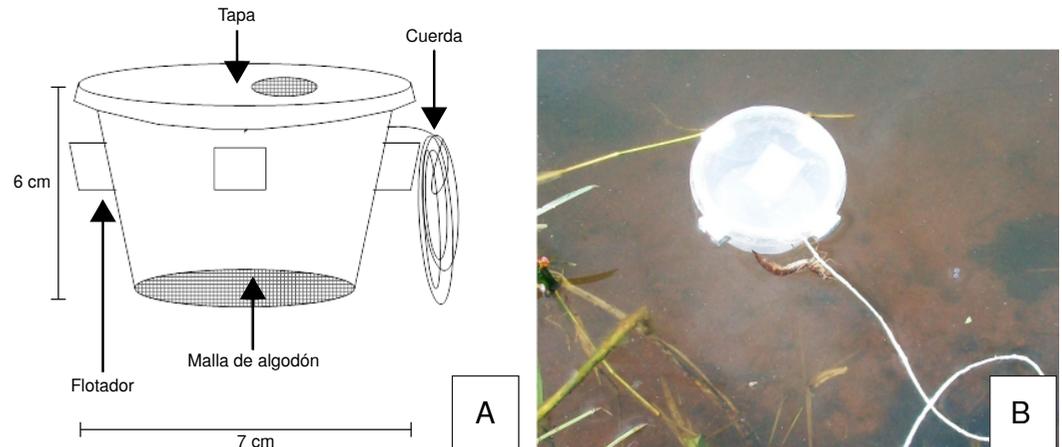
En 1996, se reportó al sur del continente americano, en cercanías a la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina, parasitando larvas de *Ochlerotatus albifasciatus* (Macquart) presentes en un cuerpo de agua temporal desarrollado en un área rural (29). El último reporte de ocurrencia natural corresponde al año 2014 y procede de la ciudad de Posadas en la provincia de Misiones en Argentina, en donde el personal de vigilancia y control de la municipalidad lo encontró en larvas de *A. aegypti* presentes en un balde con aguas lluvia en un sector urbano (Rueda ME, Montero G, Gauto N, Tejerina F, Micieli MV, García JJ, *et al.* Nuevos registros de aislamientos de *Leptolegnia chapmanii*, agente patógeno de larvas de mosquitos (Diptera: Culicidae) para la provincia de Misiones. IX Congreso Argentino de Entomología, Posadas, 2015).

El reporte más reciente de *L. chapmanii* (entre varios oomicetes entomopatógenos) corresponde al 2015, procedente de la región central de Brasil (30). En este caso, el hallazgo no correspondió a una 'infección natural' resultante de la interacción entre el agente patógeno y los estadios acuáticos de alguna especie de mosquito con presencia natural en esos ambientes.

Su hallazgo fue el resultado de un proyecto en el que se realizó la prospección de hongos y oomicetos en ambientes acuáticos, empleando unas trampas flotantes con larvas de *A. aegypti*, procedentes de una colonia de cría, en su interior y a modo de cebo. Las trampas se ubicaron en diferentes cuerpos de agua (figura 2) por un periodo de entre 24 y 48 horas, lo que permitió la interacción entre las larvas y la microbiota presente. Los hongos y oomicetos patógenos se aislaron en el laboratorio a partir de las larvas muertas o con signos de infección y, posteriormente, se confirmó su actividad patógena sobre poblaciones larvales ( $L_2/L_3$ ) sanas de *A. aegypti* procedentes de la colonia de cría (Santos KR, Montalva C, Rueda ME, Filgueira MD, Fernandes EK, Humber RA, *et al.* Atividade de fungos isolados de dípteros coletados em Goiás e Tocantins em *Aedes aegypti* e *Musca domestica*. Rev Patol Trop. 2016;45(Supl.1):70. XIV Seminário de Patología Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás).

### Potencial de *Leptolegnia chapmanii* como agente para el control biológico de *Aedes aegypti* entre otros mosquitos

*Leptolegnia chapmanii* ha sido objeto de estudio y análisis desde que fue aislado por primera vez hace más de 40 años. Inicialmente, se determinó su actividad patógena sobre diferentes especies de mosquitos (subfamilias Culicine y Anopheline); de manera general, se encontró una mayor vulnerabilidad por parte de los estadios larvales más jóvenes ( $L_1$  y  $L_2$ ), así como una mayor resistencia ante la infección por parte de los más avanzados ( $L_3$ ,  $L_4$  y pupa) (25).



**Figura 2.** Diseño de las trampas flotantes en las que se ubicaron larvas de *Aedes aegypti* procedentes de la colonia de cría, como cebo para hongos y oomicetos presentes en los cuerpos de agua. A) Esquema general; B) Trampa ubicada en un cuerpo de agua temporal en la reserva natural Punta Lara, Provincia de Buenos Aires, Argentina, 2013.

La capacidad patógena de los aislamientos de *L. chapmanii* ha sido ampliamente evaluada. Se conoce en la actualidad un rango de especies de mosquitos huéspedes (31-34), entre los que destacan varias especies de los géneros *Aedes* (principales transmisores de los virus del dengue, fiebre amarilla, Zika y chikungunya), *Culex* (transmisores de otros virus y parásitos) y *Anopheles* (transmisores del protozoo *Plasmodium* spp., causante de la malaria). Igualmente, se ha reportado su capacidad patógena sobre especies de mosca negra (Diptera: Simuliidae) (35), con importancia sanitaria por transmitir al nematodo causante de la oncocercosis y por generar reacciones alérgicas agudas (36).

Por otro lado, la inocuidad de *L. chapmanii* sobre organismos no blanco ha sido corroborada con especies como *Daphnia* sp. (Crustacea: Cladocera), *Hyalella curvispina* (Crustacea: Amphipoda), *Mesocyclops annulatus* (Crustacea: Cyclopoida), *Strelkovimermis spiculatus* (Nematoda: Mermithidae), *Cnesterodon decemmaculatus* (Vertebrata: Pisces), *Bufo arenarum* (Vertebrata: Amphibia), *Peltoperla* sp. (Insecta: Plecoptera), *Dicranola* sp. y *Tipula* sp. (Insecta: Diptera), y otras pertenecientes a las familias Coenagrionidae (Insecta: Odonata), Psychodidae y Ceratopogonidae (Insecta: Diptera), e Hydrophyllidae (Insecta: Coleoptera), que habitan naturalmente los ambientes en donde se desarrollan las larvas de algunos mosquitos con interés de controlar (31,33).

Se estudió su compatibilidad con productos larvicidas como el temefos y los basados en *Bacillus thuringiensis* var. *Israelensis* (Bt) y se encontró, no solo que las zoosporas de *L. chapmanii* no se ven afectadas por estos productos en las concentraciones de uso recomendadas, sino que su aplicación en conjunto presenta un efecto sinérgico, aumentándose la mortalidad de las larvas en comparación con lo obtenido cuando se aplican los productos por separado (37).

### Visión de trabajo con el aislamiento argentino de *Leptolegnia chapmanii*

La situación actual en el contexto global respecto a los mosquitos y las enfermedades asociadas a los virus y parásitos transmitidos, además del creciente interés por alternativas de control biológico más amigables con el

ambiente, nos han llevado como grupo de investigación a trazarnos objetivos puntuales en torno a *L. chapmanii*. De esta manera, nuestro trabajo actual está enfocado en:

- Evaluar diferentes tecnologías y sustratos nutricionales ecológicos y económicos para la producción de *L. chapmanii*.
- Desarrollar protocolos de producción a escala piloto que puedan llegar a ser transferidos a la industria.
- Evaluar alternativas de formulación, con el fin de generar presentaciones sólidas y líquidas de *L. chapmanii*, que puedan ser almacenables y de manipulación y aplicación fácil y práctica.
- Desarrollar protocolos de utilización, evaluando diferentes tecnologías acordes con las presentaciones generadas.

A la fecha, no existen reportes en cuanto al desarrollo de productos formulados basados en este microorganismo, ni de procesos de transferencia desde los centros de investigación hacia la industria. El proceso de desarrollo de una intervención o un producto para el control de vectores, contempla múltiples etapas (38).

Por nuestra parte, podría decirse que el grado de avance del proyecto con *L. chapmanii*, se encuentra en una etapa temprana (fases 1 y 2), en la que ya se ha transitado parte del proceso, con resultados favorables a escala de laboratorio e información de base sólida, pero aún correspondiente a una 'prueba de concepto'. Estamos trabajando en el desarrollo de metodologías para la producción de biomasa a mayor escala, así como en la formulación del ingrediente activo.

Para el futuro, contemplamos el desarrollo de las pruebas de eficacia, eficiencia, estabilidad y seguridad ecotoxicológica, a escala de laboratorio, semicampo y campo, requeridas para avanzar en el proceso de transferencia, de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,39).

### **Ventajas y desventajas de *Leptolegnia chapmanii* como alternativa para el control de *Aedes aegypti***

Como ventajas de *L. chapmanii*, pueden resaltarse la capacidad patógena específica a las larvas de mosquito (previamente comentada) y el prolongado periodo de persistencia (hasta siete semanas) que presenta después de su liberación en recipientes en donde se desarrollan naturalmente las larvas de *A. aegypti* (40). Otra ventaja que posee *L. chapmanii* es la relativa facilidad con que puede mantenerse en el laboratorio, ya que crece en medios de cultivos simples y de uso rutinario (41). Es posible producir biomasa en medio de cultivo a base de semilla de girasol, sustrato económico que ha permitido la reducción de los costos de producción hasta en el 70 % con ventajas adicionales, como una mayor producción de zoosporas (42). Este medio de cultivo se prepara licuando 10 g de semillas de girasol en 800 ml de agua destilada. El producto obtenido debe ser filtrado con una gasa doble y esterilizado en autoclave antes de su empleo. La presentación sólida se prepara adicionando 10 g de agar bacteriológico por cada 1.000 ml del volumen final.

El tiempo que demora en generar mortalidad (8-72 horas) puede ser tomado como una desventaja si se compara con el requerido por los larvicidas de síntesis química; sin embargo, es el necesario para infectar (adhesión y penetración por parte de las zoosporas), colonizar y matar a las larvas.

Es importante tener presente que:

- i. los estados acuáticos de *A. aegypti* se desarrollan en recipientes con capacidad variable, y con aguas de diversa calidad y composición (43), y
- ii. las zoosporas son las estructuras causantes de la infección de las larvas y su viabilidad se ve afectada por factores ambientales como la temperatura, el pH, la salinidad y el contenido de materia orgánica en el agua, así como por factores externos como la radiación ultravioleta A procedente del sol.

Se ha reportado que estas estructuras toleran temperaturas entre 10 y 35 °C, así como valores de pH entre 4 y 10, y que su viabilidad disminuye con salinidades mayores de 15 ppm o por dosis de radiación ultravioleta A superiores a 19,3 kJ.m<sup>-2</sup> (44-46).

Teniendo esto presente, se ha pensado que los productos en desarrollo deben poseer una alta concentración de zoosporas (>10<sup>8</sup> z/ml), con el fin de asegurar densidades adecuadas en los criaderos de mosquito después de su uso, en busca de tiempos más cortos de respuesta y la mayor eficacia por parte de la herramienta de control.

### **Resultados preliminares de un protocolo experimental para el uso de *Leptolegnia chapmanii***

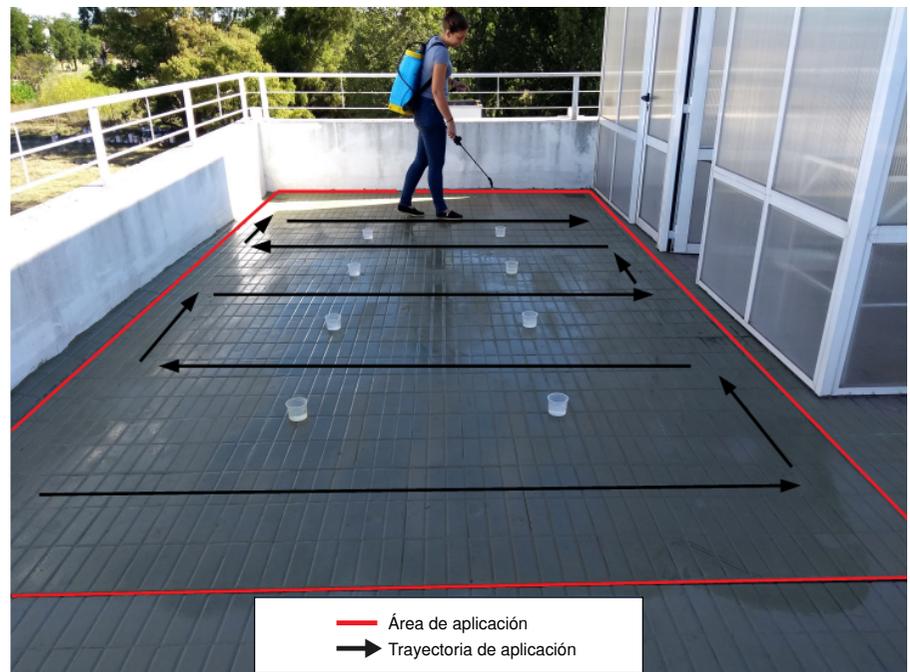
Recientemente se hizo la evaluación de un formulado sólido elaborado en nuestro laboratorio, asumiendo el rol de usuario final. Para esto, se empleó el aislamiento argentino de *L. chapmanii* con número de registro CEP 010, procedente de la colección de hongos entomopatógenos en el Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE). El mismo fue mantenido en cápsulas de Petri de 90 mm de diámetro, con medio de cultivo PLGa: 1,3 g de peptona de carne, 1,3 g de extracto de levadura, 3 g de glucosa y 10 g de agar bacteriológico por litro de agua destilada. El microorganismo fue mantenido durante siete días a 25 °C y con un fotoperiodo de 12 horas antes de ser utilizado.

- 1. Preparación del producto para su uso.** El medio de cultivo de una cápsula de Petri con *L. chapmanii* fue cortado en seis fragmentos iguales con ayuda de un bisturí, los cuales se introdujeron en un botellón plástico con 8 litros de agua corriente procedente del sistema de abastecimiento de la ciudad. Esta preparación se almacenó durante 48 horas a temperatura ambiente en el interior del Instituto, en espera de obtener zoosporas en suspensión. La concentración de zoosporas se determinó empleando una cámara de Neubauer y un microscopio óptico de contraste de fases.
- 2. Aplicación de las zoosporas en suspensión.** El producto se usó al aire libre, en un área de 15 m<sup>2</sup> en la terraza del instituto. Para hacerlo, se empleó un pulverizador de espalda de 16 litros que trabaja a presión retenida (ref. 16-M, Giber™, Buenos aires, Argentina) (figura 3). En el área de estudio, se ubicaron ocho recipientes plásticos con capacidad de 200 ml con 100 ml de agua corriente y 10 larvas (L<sub>2</sub>/L<sub>3</sub>) de *A. aegypti* procedentes de la colonia de cría establecida en el mismo centro de investigación. Después, los recipientes con las larvas se llevaron al laboratorio y se mantuvieron a 25 °C y con un fotoperiodo de 12 horas.

Se incluyó un control negativo con agua corriente (sin la presencia del agente patógeno). La mortalidad de las larvas se registró diariamente y la presencia de *L. chapmanii* se confirmó mediante observación al microscopio óptico. El volumen captado por los recipientes fue estimado en el laboratorio a partir de cinco recipientes vacíos distribuidos aleatoriamente en el área durante cada uso. La experiencia se replicó tres veces en momentos diferentes.

- 3. Resultados.** La presentación sólida de *L. chapmanii* resultó de fácil manejo, y su manipulación fue práctica durante el proceso de preparación y aplicación. Pasadas las 48 horas desde la inmersión del producto en agua, se obtuvieron concentraciones entre  $1,3 \times 10^3$  y  $7 \times 10^3$  z/ml; no es clara la razón de las diferencias, aunque corresponden a concentraciones normales según la experiencia que tenemos con este microorganismo.

En el proceso de aplicación, los recipientes recibieron un volumen promedio de 1,4 ml (rango de 0,4 a 2,4 ml), con variaciones por factores ambientales como la dirección y la fuerza del viento durante su uso. Aun cuando la concentración final de zoosporas en los recipientes pudo variar por diferencias obtenidas durante los procesos de preparación y aplicación, la mortalidad se inició antes del primer registro (24 horas después de la aplicación); la mortalidad estuvo entre el 90 y el 100 % después de 72 horas (cuadro 1). En los recipientes que recibieron bajos volúmenes y, por ende, una menor cantidad de zoosporas, el patógeno posiblemente se recicló a partir de aquellas larvas muertas, generando mortalidades altas a las 72 horas después de la aplicación. La mortalidad en los controles negativos varió entre 0 y 20 %.



**Figura 3.** Bioensayo de simulación para la aplicación de una suspensión de zoosporas de *Leptolegnia chapmanii* en un área abierta. Los recipientes plásticos contienen agua con grupos de larvas de *Aedes aegypti*.

**Cuadro 1.** Efecto letal de la suspensión de zoosporas de *Leptolegnia chapmanii* sobre *Aedes aegypti* en el bioensayo de simulación de aplicación

Réplica	Concentración de zoosporas en suspensión (z/ml)	Volumen captado por recipiente (ml)			Rango de concentración en los recipientes (z/ml)	Tratamiento	Porcentaje promedio de mortalidad de larvas					
		Promedio	Mínimo	Máximo			24 horas		48 horas		72 horas	
1	7 x 10 <sup>3</sup>	1,4	0,4	2,4	28 – 168	Control <sup>a</sup>	0	-	0	-	0	-
						Zoosporas <sup>b</sup>	100	-	-	-	-	-
2	7 x 10 <sup>3</sup>	1,4	0,4	2,4	28 – 168	Control	0	-	10	-	20	-
						Zoosporas	51	(41-61) <sup>c</sup>	81	(70-92)	98	(94-100)
3	1,3 x 10 <sup>3</sup>				5 – 31	Control	0	-	0	-	0	-
						Zoosporas	30	(18-42)	81	(10-92)	98	(94-100)

a: un recipiente sin el patógeno

b: ocho recipientes tratados

c: intervalo de confianza del 95 %

**4. Conclusiones preliminares.** Esta presentación del producto fue de fácil manipulación por parte del usuario final durante el proceso de preparación, siendo igualmente favorable el uso de la mochila fumigadora para el proceso de aplicación.

#### Limitaciones para la implementación de *Leptolegnia chapmanii* como herramienta en el control de mosquitos

Desde hace décadas, se viene hablando a nivel mundial sobre el ‘manejo integrado de plagas’ y, con el tiempo, se ha hecho evidente la necesidad de vincular estrategias preventivas y culturales con alternativas biológicas y químicas empleadas racionalmente y en respuesta al conocimiento de una situación puntual identificada mediante tareas de vigilancia. Sin embargo, es una realidad que no existe una gran oferta de productos biológicos en el mercado (47,48), y no existe oferta comercial de productos cuya acción se base en relaciones ecológicas, como lo son el parasitismo, la capacidad patógena y la depredación.

Existen grupos de investigación, así como infinidad de publicaciones, que sustentan el potencial de múltiples microorganismos por su acción patógena sobre especies de mosquitos (49,50), pero no existen desarrollos industriales o comerciales con los mismos, lo que sugiere falencias en el proceso de transferencia desde la academia hacia la industria.

Si se analiza el caso puntual de *L. chapmanii*, se encuentra que, durante los más de 40 años de historia desde su descubrimiento, ha sido de interés para grupos puntuales de investigación, siendo acotado su estudio al existir muy pocos aislamientos acordes con la restringida distribución geográfica que se conoce en la actualidad. Es posible que su potencial como herramienta de control se haya visto opacado por la existencia de otros controladores amigables con el ambiente, con mayor historia y grado de desarrollo industrial y comercial. Es el caso de los productos *Bti* basados en las toxinas que produce la bacteria *B. thuringiensis* var. *israelensis* y del oomiceto *Lagenidium giganteum*, el cual llegó a ser producido industrialmente con el nombre comercial de Lagenex™, pero que en la actualidad no está disponible en el mercado por confirmarse su afectación sobre mamíferos y otros vertebrados (51-53).

No está clara la razón de la pérdida de interés en *L. chapmanii* por parte de los grupos norteamericanos, pues no hay datos ni publicaciones que permitan controvertir su potencial o que muestren que es perjudicial para los seres vivos o para el medio ambiente.

En cuanto al aislamiento argentino, su estudio durante los últimos 20 años ha presentado una lenta pero coherente evolución, pasando por etapas de análisis básicos en las cuales se determinaron aspectos muy importantes de su biología y ecología, hasta llegar al interés actual por desarrollar productos que puedan ser aplicados en estrategias de control. En el caso brasilero, los aislamientos de *L. chapmanii* son muy recientes (2015) y son material de estudio en la actualidad (Luz CW, comunicación personal, noviembre 15 de 2016).

### **Acciones necesarias para lograr una exitosa incorporación de *Leptolegnia chapmanii* a los programas de control de *Aedes aegypti***

Se hace necesario desarrollar procesos de transferencia desde la academia hacia la industria, con el fin de materializar el desarrollo de productos con *L. chapmanii* como ingrediente activo, contando con el soporte operativo, financiero y legal que permita el registro y la comercialización en cumplimiento de las directrices de la OMS y la normatividad existente.

Una acción por desarrollar y que, seguramente, facilitará la implementación de este microorganismo en los programas de control de mosquitos, es la ampliación del conocimiento de la distribución geográfica de la especie, ya que, en países con gobierno federal como Argentina, la legislación es rigurosa en cuanto al uso o la introducción de organismos foráneos en otras provincias. Esta dificultad se presenta igualmente entre naciones; es así que, de confirmarse su presencia natural en diversas áreas geográficas, los desarrollos biológicos basados en *L. chapmanii* podrían emplearse más ampliamente o, en su defecto, los nuevos aislamientos servirían como ingrediente activo para el desarrollo de productos similares y que pudiesen ser implementados de manera local o regional.

Consideramos que la aceptación e inclusión de este tipo de alternativas en los planes de control, dependerán un cien por ciento de los resultados que los productos generen en cuanto a la reducción de las poblaciones de mosquitos. Es por esto que su manipulación y aplicación, deberán llevarse a cabo por personal capacitado, en concordancia con las tareas previas de vigilancia, en las que se dictamine en dónde y cuándo deben hacerse las aplicaciones, esto, con el fin de garantizar un uso racional y los mejores resultados.

### **Conclusiones**

Existe en la actualidad un soporte científico sólido que permite pensar a *L. chapmanii* como agente biológico con gran potencial para el control de *A. aegypti*, entre otras especies de mosquitos con importancia médica y sanitaria.

El estado actual del desarrollo en torno a la producción de productos formulados basados en el agente entomopatógeno, se encuentra en su etapa inicial; faltan aún estudios de laboratorio, 'semicampo' y campo, que permitan determinar la estabilidad, eficacia, eficiencia y seguridad de los productos, así como la viabilidad económica y aceptabilidad en el mercado por parte de los consumidores finales.

El estudio para la determinación de un protocolo de aplicación, generó resultados alentadores. Aun cuando no se conocen perjuicios de esta especie sobre organismos no blanco ni el medio ambiente, es necesario desarrollar, en el futuro, los estudios ecotoxicológicos requeridos por la legislación, siguiendo las directrices de la OMS, con el fin de corroborar su total inocuidad, y avanzar en los procesos de registro y comercialización.

Se hace indispensable ampliar el conocimiento de su distribución geográfica, así como generar procesos de transferencia hacia el sector industrial, con el fin de producir desarrollos masivos, viables económicamente y que puedan ser implementados en los programas de control ejercidos por los entes gubernamentales.

## Referencias

1. Beakes GW, Glockling SL, Sekimoto S. The evolutionary phylogeny of the oomycete "fungi". *Protoplasma*. 2012;249:3-19. <https://doi.org/10.1007/s00709-011-0269-2>
2. Levésque CA. Fifty years of oomycetes - from consolidation to evolutionary and genomic exploration. *Fungal Divers*. 2011;50:35-46. <https://doi.org/10.1007/s13225-011-0128-7>
3. Rossman AY, Palm ME. Why are *Phytophthora* and other Oomycota not true fungi? *Outlooks on Peste Management*. 2006;17:217-9. <https://doi.org/10.1564/17oct08>
4. Dick MW, Vick MC, Gibbings JG, Hedderson TA, López CC. 18S rDNA for species of *Leptolegnia* and other Peronosporomycetes: Justification for the subclass taxa Saprolegniomycetidae and Peronosporomycetidae and division of Saprolegniaceae *sensu lato* into the Leptolegniaceae and Saprolegniaceae. *Mycol Res*. 1999;103:1119-25.
5. Dick MW. *Straminipilous fungi: Systematics of the Peronosporomycetes including accounts of the marine straminipilous protists, the plasmodiophorids and similar organisms*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publisher; 2001. p. 289.
6. Rocha SC, López CC, Marano AV, de Souza SI, Rueda ME, Pires CL. New phylogenetic insights into Saprolegniales (Oomycota, Straminipila) based upon studies of specimens isolated from Brazil and Argentina. *Mycol Progress*. 2018;17:691-700. <https://doi.org/10.1007/s11557-018-1381-x>
7. McCarthy CG, Fitzpatrick DA. Phylogenomic reconstruction of the oomycete phylogeny derived from 37 genomes. *mSphere.asr.org*. 2007;2:e00095-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00095-17>
8. Kamoun S. Molecular genetics of pathogenic oomycetes. *Eukaryot Cell*. 2003;2:191-9. <https://doi.org/10.1128/EC.2.2.191-199.2003>
9. Diéguez J, García MA, Cerenius L, Kozúbiková E, Ballesteros I, Windels C, *et al*. Phylogenetic relationships among plant and animal parasites, and saprotrophs in *Aphanomyces* (oomycetes). *Fungal Genet Biol*. 2009;46:365-76. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2009.02.004>
10. Phillips AJ, Anderson VL, Robertson EJ, Secombes CJ, van West P. New insights into animal pathogenic oomycetes. *Trends Microbiol*. 2008;16:13-9. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.10.013>
11. Marano AV, Gleason FH, Rocha SC, Pires-Zottarelli CL, de Souza JI. Crown oomycetes have evolved as effective plant and animal parasites. En: Dighton J, White JF, editores. *The fungal community*. Boca Ratón: CRC Press; 2002. p. 257-72.
12. Urban MC, Lewis LA, Fučíková K, Cordone A. Population of origin and environment interact to determine oomycete infections in spotted salamander populations. *Oikos*. 2015;124:274-84. <https://doi.org/10.1111/oik.01598>
13. Sparrow FK. The present status of classification in biflagellate fungi. In: Gareth-Jones EB, editors. *Recent advances in aquatic mycology*. London: Elek Science; 1976. p. 213-22.
14. Dick MW. Phylum Oomycota. In: Margulis L, Corliss JO, Melkonian M, Chapman D, editors. *Handbook of Protoctista*. Boston: Jones & Bartlet; 1990. p. 661-85.
15. Dick MW. Sexual reproduction in the *Peronosporomycetes* (chromistan fungi). *Can J Bot*. 1995;73:712-24.
16. Petersen AB, Rosendahl S. Phylogeny of the *Peronosporomycetes* (Oomycota) based on partial sequences of the large ribosomal subunit (LSU rDNA). *Mycol Res*. 2000;104:1295-303.
17. Margulis L, Chapman MJ. Kingdom Fungi. In: Margulis L, Chapman D, editors. *Kingdoms and Domains*. Fourth edition. London: Editorial Academic Press; 2009. p. 379-409.
18. Adl SM, Leander BS, Simpson AG, Archibald JM, Anderson OR, Bass D, *et al*. Diversity, nomenclature, and taxonomy of protists. *Syst Biol*. 2007;56:684-9. <https://doi.org/10.1080/10635150701494127>

19. Pelizza SA, López CC, Becnel JJ, Humber RA, García JJ. Further research on the production, longevity and infectivity of the zoospores of *Leptolegnia chapmanii* Seymour (Oomycota: Peronosporomycetes). *J Invertebr Pathol.* 2008;98:314-9. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2008.04.006>
20. Johnson TW Jr, Seymour RL, Padgett DE. Biology and systematic of the Saprolegniaceae. Fecha de consulta: 8 de junio del 2018. Disponible en: <http://dl.uncw.edu/digilib/biology/fungi/taxonomy%20and%20systematics/padgett%20book>
21. Pelizza SA, Scorsetti AC, López CC, García JJ. Production of oogonia and oospores of *Leptolegnia chapmanii* Seymour (Straminipila: Peronosporomycetes) in *Aedes aegypti* (L.) larvae at different temperatures. *Mycopathologia.* 2010;169:71-4. <https://doi.org/10.1007/s11046-009-9224-6>
22. Zattau WC, McInnis T. Life cycle and mode of infection of *Leptolegnia chapmanii* (Oomycetes) parasitizing *Aedes aegypti*. *J Invertebr Pathol.* 1987;50:134-45. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(87\)90113-3](https://doi.org/10.1016/0022-2011(87)90113-3)
23. Lord JC, Fukuda T. An ultrastructural study of the invasion of *Culex quinquefasciatus* larvae by *Leptolegnia chapmanii* (Oomycetes: Saprolegniales). *Mycopathologia.* 1988;104:67-74
24. McInnis T, Zattau WC. Experimental infection of mosquito larvae by a species of the aquatic fungus *Leptolegnia*. *J Invertebr Pathol.* 1982;39:98-104. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(72\)90164-4](https://doi.org/10.1016/0022-2011(72)90164-4)
25. Pelizza SA, López CC, Becnel JJ, Bisaro V, García JJ. Biotic and abiotic factors affecting *Leptolegnia chapmanii* infection in *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc.* 2007;23:177-81. [https://doi.org/10.2987/8756-971X\(2007\)23\[177:BAAFAL\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2987/8756-971X(2007)23[177:BAAFAL]2.0.CO;2)
26. Seymour RL. *Leptolegnia chapmanii*, an Oomycete pathogen of mosquito larvae. *Mycologia.* 1984;76:670-4. <https://doi.org/10.2307/3793224>
27. Muehleisen DP. The effectiveness of *Lagenidium giganteum* as a biological control agent of *Culex pipiens quinquefasciatus* (thesis). Clemson, SC: Clemson University; 1977.
28. Humber RA, Hansen KS, Wheeler MM. ARSEF: ARS Collection of Entomopathogenic Fungal Cultures. Catalogue of Species. Fecha de consulta: 5 de junio de 2018. Disponible en: <http://www.ars.usda.gov/Main/docs.htm?docid=12125&page=2>
29. López CC, Steciow MM, García JJ. Registro más austral del hongo *Leptolegnia chapmanii* (Oomycetes: Saprolegniales) como patógeno de larvas de mosquito (Diptera: Culicidae). *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:143-5.
30. Montalva C, dos Santos K, Collier K, Rocha LF, Fernandes EK, Castrillo LA, *et al.* First report of the *Leptolegnia chapmanii* (Peronosporomycetes: Saprolegniales) affecting mosquitoes in central Brazil. *J Invertebr Pathol.* 2016;136:109-16. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2016.03.012>
31. McInnis T, Schimmel L, Noblet R. Host range studies with the fungus *Leptolegnia*, a parasite of mosquito larvae (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1985;22:226-7.
32. Nnakumusana ES. Susceptibility of mosquito larvae to *Leptolegnia* sp. *Indian J Med Res.* 1986;84:586-93.
33. López CC, Scorsetti AC, Marti GA, García JJ. Host range and specificity of an Argentinean isolate of the aquatic fungus *Leptolegnia chapmanii* (Oomycetes: Saprolegniales), a pathogen of mosquito larvae (Diptera: Culicidae). *Mycopathologia.* 2004;158:311-5.
34. Nnakumusana ES. Histopathological studies on the progress of infection of *Leptolegnia* sp (SC-1) in *Anopheles gambiae* larvae exposed to zoospores in the laboratory. *Curr Sci.* 1986;55:633-6.
35. Nnakumusana ES. An assessment of the mosquito-pathogenic fungus *Leptolegnia* (SC-1) as blackfly (Diptera: Simuliidae) pathogen. *Curr Sci.* 1986;55:581-2.
36. Adler PH, McCreadie JW. Black Flies (Simuliidae). In: Muler GR, Durden LA, editors. *Medical and veterinary entomology.* Third edition. London: Academic Press; 2019. p. 237-59.
37. Pelizza SA, Scorsetti AC, Bisaro V, López CC, García JJ. Individual and combined effects of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*, temephos and *Leptolegnia chapmanii* on the larval mortality of *Aedes aegypti*. *Biocontrol.* 2010;55:647-56. <https://doi.org/10.1007/s10526-010-9281-2>
38. Vontas J, Moore S, Kleinschmidt I, Ranson H, Lindsay S, Lengeler C, *et al.* Framework for rapid assessment and adoption of new vector control tools. *Trends Parasitol.* 2014;30:191-204. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.02.005>

39. Wilson A, Boelaert M, Kleinschmidt I, Pinder M, Scott TW, Tunsing LS, *et al.* Evidence-based vector control? Improving the quality of vector control trials. *Trends Parasitol.* 2015;31:380-90. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.04.015>
40. Rueda ME, López CC, García JJ. Persistence and pathogenicity of a native isolate of *Leptolegnia chapmanii* against *Aedes aegypti* larvae in different anthropic environments. *Biocontrol Sci Techn.* 2015;25:238-43. <https://doi.org/10.1080/09583157.2014.967177>
41. Pelizza SA, Cabello MN, Tranchida MC, Scorsetti AC, Bisaro V. Screening for a culture medium yielding optimal colony growth, zoospore yield and infectivity of different isolates of *Leptolegnia chapmanii*. *Ann Microbiol.* 2011;61:991-7. <https://doi.org/10.1007/s13213-011-0232-7>
42. Rueda ME, Manfrino RG, Gutiérrez A, López CC, García JJ. Development of the mosquito pathogen *Leptolegnia chapmanii* (Straminipila: Peronosporomycetes) on an inexpensive culture medium based on sunflower seed. *Biocontrol Sci Techn.* 2016;26:435-9. <https://doi.org/10.1080/09583157.2015.1118616>
43. Dom NC, Madzlan MF, Hasnan SN, Misran N. Water quality characteristics of dengue vectors breeding containers. *Int J Mosq Res.* 2006;3:25-9.
44. Pelizza SA, López CC, Becnel JJ, Bisaro V, García JJ. Effects of temperature, pH and salinity on the infection of *Leptolegnia chapmanii* Seymour (Peronosporomycetes) in mosquito larvae. *J Invertebr Pathol.* 2007;96:133-7. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2007.04.005>
45. Pelizza SA, López CC, Macía A, Bisaro V, García JJ. Efecto de la calidad del agua de criaderos de mosquitos (Diptera: Culicidae) sobre la patogenicidad e infectividad de las zoosporas del hongo *Leptolegnia chapmanii* (Straminipila: Peronosporomycetes). *Rev Biol Trop.* 2009;57:371-80.
46. Rueda ME, López CC, García JJ, Fernandes EKK, Marreto RN, Luz C. Effect of ultraviolet-A radiation on the production of *Leptolegnia chapmanii* (Saprolegniales: Saprolegniaceae) zoospores on dead *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae and their larvicidal activity. *J Invertebr Pathol.* 2015;130:133-5. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.08.002>
47. Vendan SE. Current scenario of biopesticides and eco-friendly insect pest management in India. *South Indian J Biol Sci.* 2016;2:268-71.
48. Damalas CA, Koutroubas SD. Current status and recent developments in biopesticide use. *Agriculture.* 2018;8. <https://doi.org/10.3390/agriculture8010013>
49. Ruiu L. Insect pathogenic bacteria in integrated pest management. *Insects.* 2015;6:352-7. <https://doi.org/10.3390/insects6020352>
50. Evans HC, Elliot SL, Barreto RW. Entomopathogenic fungi and their potential for the management of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113:206-14. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170369>
51. Mendoza L, Vilela R. The mammalian pathogenic oomycetes. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013;7:198-208. <https://doi.org/10.1007/s12281-013-0144-z>
52. Vilela R, Taylor JW, Walker ED, Mendoza L. *Lagenidium giganteum* pathogenicity in mammals. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:290-7. <https://doi.org/10.3201/eid2102.141091>
53. Spies CFJ, Grooters AM, Lévesque CA, Rintoul TL, Redhead SA, Glockling SL, *et al.* Molecular phylogeny and taxonomy of *Lagenidium*-like oomycetes pathogenic to mammals. *Fungal Biol.* 2016;120:931-47. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.05.005>

Cartas al editor

## **Which should be the first-line treatment for *Helicobacter pylori* in Colombia? A lesson from a recent study**

Turin, August 30<sup>th</sup>, 2019

Dear Editor,

In the last decades, the recommended regimens for *Helicobacter pylori* eradication have included the combination of a proton-pump inhibitor (PPI) and two or more antibiotics (1). Among the latter, clarithromycin is widely used to treat *H. pylori* infection, due to its low minimal inhibitory concentration. However, due to a steady increase in *H. pylori* resistance to clarithromycin, this drug has become progressively less efficacious worldwide.

To highlight the concerns caused by the increasing resistance of this bacterium to antibiotics, the World Health Organization inserted *H. pylori* with high priority for clarithromycin resistance, in the priority list for research and development of new antibiotics (2). A European multicentre study, published in 2013, showed that the resistance rate of *H. pylori* in Europe was 34.9% for metronidazole, 17.5% for clarithromycin, 14.1% for levofloxacin, 1.1% for rifabutin, 0.9% for tetracycline, and 0.7% for amoxicillin (3).

The dominant mechanisms underlying the development of clarithromycin resistance are several point mutations in domain V of the 23S ribosomal RNA (*rRNA*) gene, which result in decreased affinity and in absence of clarithromycin binding to the 50s ribosome subunit, and thus, failure to influence protein synthesis.

It is well-known that clarithromycin resistance may originate from the previous consumption of macrolides. There are essential point mutations, which can occur at the nucleotide positions 2142 (A2142G and A2142C), 2143 (A2143G) and 2144 (A2144G) in the peptidyl transferase loop of the 23S *rRNA* gene. These mutations result in conformational change leading to decreased efficacy of the drug (4).

In a recent interesting article, Roldán, *et al.*, reported the frequency of A2143G and A2142G mutations in patients with previous unknown *H. pylori* status, admitted for dyspepsia in an endoscopic unit in Medellín, Colombia. They found a prevalence of 44.2% of *H. pylori* infection with A2143G and A2142G mutations in the 18.8% of them (5). These results must be considered together with the data regarding the high rate (78%) of RdxA nitroreductase mutations (associated with metronidazole resistance) shown in *H. pylori* strains in Colombia (6).

Considering that beyond its involvement in several gastro-duodenal diseases, *H. pylori* is recognized as a necessary but insufficient cause of gastric cancer, it is possible that eradication at a population level may lead to the future decline of this malignancy, especially in countries where it represents a severe burden. Hence, it is crucial to optimize the treatment in each country.

These findings indicate that also in Colombia should be appropriate to treat patients with new therapeutic options, in particular the formulation with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline contained in a single capsule (three-in-one). Due to its efficacy the International Guidelines recommended this regimen as first line and second line therapies in regions where clarithromycin resistance has resulted in low-cure rates (7).

Very truly yours,

Rinaldo Pellicano

Unit of Gastroenterology, Molinette-SGAS Hospitals, Via Cavour 31, 10126  
Turin, Turin 10123, Italy

### References

1. Pellicano R, Zagari RM, Zhang S, Saracco GM, Moss SF. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64:235-50. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02492-3>
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, *et al*. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318-327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
3. Mégraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, *et al*. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62:34-42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302254>
4. Fagoonee S, Pellicano R. *Helicobacter pylori*: Molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review. *Infect Dis (Lond)*. 2019;25:1-10. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1588472>
5. Roldán IJ, Castaño R, Navas MC. Mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene associated with clarithromycin resistance in patients at an endoscopy unit in Medellín, Colombia. *Biomédica* 2019;39(Suppl.2):117-29. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i4.4377>
6. Acosta CP, Quiroga AJ, Sierra CH, Trespalacios AA. Frequency of *Helicobacter pylori* nitroreductase RdxA mutations for metronidazole activation in a population in the Cauca Department, Colombia. *Biomédica*. 2017;37:191-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3007>
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212-38. <https://doi.org/10.1038/aig.2016.563>

\*\*\*

Medellín, October 31<sup>st.</sup>, 2019

Dear Dr. Pellicano,

We would like to thank you for your interest and comments about our manuscript, which we found extremely useful (1). Since Colombia is a country with a high gastric cancer incidence we agree with your observation: “The *Helicobacter Pylori* eradication could lower the morbidity rate for this cancer. However, this rate diminution has been shown to have a dramatic downward trend because of the antibiotic resistance” (2). Therefore, we must implement optimal eradication regimens according to the pertinent antibiotics.

Worldwide (with rare exceptions) the use of clarithromycin regimens are no longer appropriate because of the low eradication rates (<80%) (3,4). Even more concerning, the alternative levofloxacin therapies (quadruple, sequential, concomitant and triple therapies) efficacy has decreased (5,6). While the resistance increases, the standard triple therapy success has decreased below 60% (2,7–11), The *H. pylori* empirical treatment has contributed to the misuse of antibiotics. Although the latest international consensus reports suggest selection of treatment according to local resistance patterns (12–20) *H. pylori* sensitivity test is rarely performed.

The standard triple therapy is no longer use in Europe, and the quadruple therapy is now used instead (12). Nevertheless, since there is not consensus with this treatment a random combination is used worldwide, especially in regions with high resistance rates leading to the increase of quinolones and rifabutin resistance (21).

Unfortunately, in our experience most of the patients with failure treatment have shown multiple concurrent clarithromycin and metronidazole resistance, or even a triple resistance to clarithromycin, metronidazole, and fluoroquinolone (according to the culture susceptibility test) (7). As a result of antibiotics misuse, concomitant quadruple therapy is rapidly losing its efficacy.

Since 2015, Kioto’s *H. pylori* consensus defined it as an infectious disease regardless of the symptoms and complications (22). Maastricht’s V Consensus recommended that after the second-line treatment failure, *H. pylori* treatment should be guided according to the sensitivity tests (12). If the correct antibiotics are chosen for the first therapy the success rate is higher, while after first therapy failure the bacteria will probably develop antibiotic resistance and it would be harder to eliminate.

Bismuth is a medicament very effective to treat *H. pylori* infection and most of the consensuses recommend it because resistance against it has not been described yet (12,15,19,20). However, since bismuth is not absorbed it is not effective against intracellular and pericellular bacteria. Therefore, bismuth should be used in combination with additional medicaments to successfully eradicate the infection. Dore, *et al.*, demonstrated that adding bismuth to the triple therapy could increase the curation rate against resistant strains, but bismuth is rarely added to the first-line *H. pylori* triple treatment (23).

In our practice, as second-line therapy and increasingly more frequent as first-line therapy, the proton pump inhibitors (PPI), amoxicillin, levofloxacin and bismuth combined treatment achieve over 90% success rates in clinical trials performed since 2010 (24). We are currently working on a project trying this therapy with our patients because *H. pylori* will not become resistant to bismuth and it could prevent *Clostridium difficile* complications.

Besides choosing the correct antibiotics according to the sensitivity tests, the acid gastric inhibition plays a key role in treatment success. Therefore,

**Conflicts of interest:**  
The authors do not have any conflict of interest.

choosing the correct PPI with the higher effectiveness over the acid and a lower influence for the host's CYP2C19 polymorphisms (rabeprazole and esomeprazole) could improve the cure rate (21). Maastricht's V Consensus establishes that a high PPI dose controls better the gastric pH, thus increasing the therapy efficacy (12). Since the acid inhibition power differs in different PPI, duplicating the standard dose of any of these PPI would provide a better outcome (25).

As a summary, *H. pylori* is an infectious disease and its eradication can be achieved ( $\geq 95\%$  cure rate) with well-designed therapies based not only in antibiotic selection (precise selection) according to the antimicrobial sensitivity tests and cultures, but also with the patient's adherence to the treatment and the correct PPI dose. Due to the high resistance, gastroenterologists must handle it as an infectious disease and change the empirical treatment model for a precision therapy guided by antimicrobial susceptibility tests. The treatment program needs to be applied in the local, regional and national environment to track the *H. Pylori* resistance patterns to antibiotics.

Sincerely yours,

Ingrid Johana Roldán, Rodrigo Castaño, María Cristina Navas  
Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### References

- Roldán IJ, Castaño R, Navas MC. Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2019;39(Supl.2):117-29.
- Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155:1372-82.
- Argueta EA, Moss SF. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:544-50.
- O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24:e12640.
- Boyanova L, Hadzhiyski P, Kandilarov N, Markovska R, Mitov I. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: Current state and future directions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:909-15.
- Fernández-Salazar L, Valle-Muñoz J. Treating *Helicobacter pylori* infection in the face of growing antibiotic resistance. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2019;111:653-4.
- Arévalo A, Otero WA, Trespalcios AA. *Helicobacter pylori*: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2019;1;39:125-34.
- Alba C, Blanco A, Alarcón T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;1.
- Smith SM, O'Morain C, McNamara D. *Helicobacter pylori* resistance to current therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:6-13.
- Fiorini G, Zullo A, Saracino IM, Pavoni M, Vaira D. Antibiotic resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains isolated in Italy during 2010-2016. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:661-4.
- Seo JW, Park JY, Shin TS, Kim JG. The analysis of virulence factors and antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric antrum and body. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:140.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.

13. Otero WA, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres-Amaya M, Pardo R, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30:17-33.
14. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, *et al.* Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition. *Helicobacter.* 2019;24:e12597.
15. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:212-39.
16. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, *et al.* The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83:325-41.
17. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, *et al.* Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2018;23:e12475.
18. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, *et al.* Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:992-1002.
19. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, *et al.* The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology.* 2016;151:51-69.
20. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, *et al.* IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:697-721.
21. Pellicano R, Zagari RM, Zhang S, Saracco GM, Moss SF. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64:310-21.
22. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64:1353-67.
23. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016;65:870-8.
24. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, *et al.* *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768-75.
25. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter.* 2019;24:e12554.

Cartas al editor

### **Autoría de regalo: elemento para NO considerar en una publicación**

Estimado editor:

Hemos leído con detenimiento el artículo publicado de Zafra-Tanaka y colaboradores (1) y hemos encontrado algunos elementos importantes que nos gustaría compartir con los lectores.

Inicialmente, cabe recordar los criterios para definir autoría de artículos científicos médicos acordes con el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) (2) y las normas para los autores de la revista *Biomédica* que, aunque no hay una traducción oficial, son claros en su fundamento. Estos son:

- Contribuciones significativas a la concepción o diseño del manuscrito, o la recolección, el análisis o la interpretación de los datos; y
- Redacción del trabajo o revisión crítica del contenido intelectual importante; y
- Aprobación de la versión final para ser publicada; y
- Asumir responsabilidad frente a todos de los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo hayan sido apropiadamente investigados y resueltos.

Llama la atención que en el diseño del estudio de Zafra-Tanaka y colaboradores se excluyeron las revisiones narrativas sin justificación alguna, por lo cual se está subestimando la prevalencia de las autorías de regalo. En el mismo artículo especifican que la prevalencia de autorías de regalo en este tipo de revisiones es del 15 % (3), por lo tanto, hubiera sido interesante su búsqueda.

Adicionalmente, en los estudios de Wislar, *et al.*, (3) y Mirzazadeh, *et al.* (4), se usaron cuestionarios enviados a los autores para recolectar información. Preguntaron directamente a cada autor sobre el grado de participación que tuvo cada persona y luego cruzaron la información para comprobar su veracidad. Esto no se contempló en el desarrollo del presente estudio, lo cual sugiere que no hubo una búsqueda activa con los autores del artículo, y sólo corroboraron esa información al revisar los aportes de cada autor, según lo expresaban en el certificado de contribuciones de cada artículo. Esto claramente supondría un sesgo de información que limita los resultados del trabajo publicado.

Para finalizar, aunque es importante investigar las autorías de regalo porque se ha encontrado como una práctica inadecuada y frecuente en los artículos publicados, existe un gran problema fundamental y es que no existe una herramienta estandarizada para auditar la veracidad de la información presentada por cada autor. Por otro lado, sólo quedaría confiar en la integridad científica de los autores cuando realizan sus trabajos de investigación y recomendar a los investigadores jóvenes, el uso estricto de las recomendaciones del ICJME.

Alejandro Usubillaga-Villa<sup>1</sup>, Herney Andrés García-Perdomo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación UROGIV, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía/Urología, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

### Referencias

1. Zafra-Tanaka J, Roca C, Canari-Casano J, Vargas-Calla A. Autoría de regalo: una aproximación a su frecuencia en una revista peruana. *Biomédica*. 2019;39:323-9.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. 2010.
3. Wislar J, Flanagan A, Fontanarosa P, Deangelis C. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: A cross-sectional survey. *BMJ*. 2011;343:d6128.
4. Mirzazadeh A, Navadeh S, Rokni M, Farhangniya M. The prevalence of honorary and ghost authorships in Iranian biomedical journals and its associated factors. *Iran J Public Health*. 2011;40:15-21.

\*\*\*

### Nota de los editores:

Los autores del artículo "Autoría de regalo: una aproximación a su frecuencia en una revista peruana" no dieron ninguna respuesta a esta carta.

In memoriam

## **Máncel Enrique Martínez Durán** **1953-2019**

Fernando De la Hoz  
Departamento de Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia



Es difícil darle un adiós definitivo a aquellas personas que queremos y respetamos, ya sea por sus cualidades personales o porque hemos crecido –biológica, profesional o intelectualmente– junto a ellos, o porque han sido nuestros mentores en algún periodo de nuestras vidas.

Decirle adiós a Máncel Enrique Martínez Durán representa para mí un reto aún más difícil, porque yo llegué a admirar sus talentos políticos e intelectuales; le tomé un gran cariño porque crecí intelectual y profesionalmente a su lado y, además, fue mi mentor por, al menos, 15 años.

Se agolpan en mi memoria todos los recuerdos que tengo de él, recuerdos adquiridos en una etapa temprana de mi vida profesional en la Salud Pública, donde Máncel se encargó de enseñarme el ABC de la epidemiología práctica y de alto impacto en salud pública que él practicaba con éxito en el Instituto Nacional de Salud.

La mayoría de esos recuerdos son alegres, siempre lo imagino cantando vallenatos y ensayando algún pase de baile, algo que relajaba la tensión en los momentos difíciles de nuestro trabajo conjunto, que no eran pocos dado el volumen de trabajo urgente que debíamos procesar debido a la importancia nacional e internacional que, gracias a su empuje y a su visión, iba adquiriendo el pequeño grupo de trabajo en vigilancia epidemiológica que él lideraba. Pero, también, algunos tristes como cuando renunció al Instituto Nacional de

Salud por diferencias con la Dirección de turno y se marchó a montar una especialidad en Epidemiología en la Escuela de Medicina Juan N. Corpas.

Máncel nació en la ciudad de Valledupar en 1953, estudió Medicina en la Universidad Nacional de Colombia de donde se graduó en 1977, y se vinculó al Instituto Nacional de Salud en 1979. Fue atraído a esa institución por el Dr. Álvaro Aguilera, veterano epidemiólogo del Instituto y experto en fiebre amarilla, a quien Máncel impresionó con su capacidad de trabajo e inteligencia durante las actividades de control del brote de fiebre amarilla en la Sierra Nevada de Santa Marta entre 1978 y 1979, mientras era médico rural. Posteriormente, se graduó de magíster en Salud Pública en la Universidad de Antioquia con una tesis sobre la epidemiología de la exposición y el manejo de la rabia humana en Colombia, lo que lo convirtió en referente nacional e internacional para las actividades de control de la rabia durante la década de 1980.

Sus aportes a la salud pública nacional e internacional son numerosos – estudios sobre rabia, fiebre amarilla, dengue y dengue hemorrágico, como se llamaba entonces– pero voy a citar solo cuatro que, a mi juicio, resumen gran parte de su visión y su capacidad de gestión. Tres de estos hitos se dieron durante su carrera en el Instituto Nacional de Salud y uno durante su etapa como profesor de Epidemiología en la Escuela de Medicina de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

Lo primero que destaco durante su carrera en el Instituto, fueron sus aportes al conocimiento sobre la epidemiología de la hepatitis B y delta en Colombia, al conocimiento de las poblaciones altamente endémicas para estos virus y el establecimiento de un programa de vacunación contra la hepatitis B que ha salvado miles de vidas. Ese programa de vacunación que él inició en las localidades rurales de Ciénaga (Magdalena) con unos pocos fondos provistos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), creció hasta convertirse en un programa nacional de vacunación que luego fue copiado por todos los países de Latinoamérica y, está a punto de lograr que Colombia sea declarado ‘país libre de la transmisión vertical de la hepatitis B’. Lo bueno de ejercer la salud pública es que los beneficios de un trabajo incansable como el de Máncel (trabajaba sábados y domingos sin quejarse), alcanzan a mucha más gente de la que uno nunca ha soñado, y lo paradójico es que, al ser transformado en políticas públicas, después de unos años nadie recuerda cómo y quien empezó todo.

Otro hito dentro de su carrera en el Instituto fue su participación en las pandemias de cólera de los años 80 y 90 que tocaron a Colombia entre 1991 y 1995. Pese a que nunca había visto un caso de cólera ni había trabajado previamente en su control o prevención, Máncel fue capaz de preparar a su pequeño equipo de trabajo y convertirlo en un grupo indispensable en la respuesta que el país le dio a esta amenaza. Muchas fueron las investigaciones de campo de brotes de cólera que hicimos bajo su liderazgo y muchas las publicaciones que el grupo realizó, incluyendo la primera descripción clínica de la enfermedad en Colombia después de más de 100 años y la primera descripción de los factores de riesgo para su transmisión. Además de su participación en el estudio de la epidemiología, la prevención y el control del cólera, también colideró la iniciativa para probar una nueva vacuna oral contra el cólera que había sido probada anteriormente en Bangladesh y que, aunque no necesitó ser implementada en Colombia,

sí demostró que podía inducir anticuerpos protectores en personas sin experiencia inmunológica previa contra ese agente.

Pero, sin ninguna duda, su logro más grande en el Instituto Nacional de Salud fue la creación del Programa de Epidemiología de Campo. Máncel aceptó el reto propuesto por el director del Instituto de la época (1992), doctor Antonio Iglesias Gamarra, de implementar un programa de formación de epidemiólogos de campo que suplieran con prestancia la demanda de personas entrenadas para ejercer la labor de vigilancia e investigación epidemiológica en el nivel local, departamental y nacional.

Superando muchos obstáculos de todo tipo, Máncel lideró la implementación del Programa, que inicialmente se llamó Programa Aplicado de Entrenamiento en Epidemiología de Campo (PAEEA), en un esquema que, para la época, era *sui generis* ya que los residentes en formación no recibían un sueldo del CDC, como había sido usualmente la costumbre en otros programas alrededor del mundo. Esta característica ha logrado, creo yo, que este importante legado se sostenga hasta hoy cuando 120 personas se han capacitado como epidemiólogos de campo y más de 2.000 han recibido algún tipo de capacitación en epidemiología aplicada, básica o avanzada. El Programa de Formación en Epidemiología de Campo ha intervenido en un sinnúmero de problemas de salud pública del país, como las investigaciones de campo en encefalitis equina venezolana, zika, chikungunya, cólera, intoxicaciones y desastres naturales como el terremoto en el Eje Cafetero, etc.

Posteriormente, Máncel se instaló en la Escuela de Medicina de la Fundación Universitaria Juan N, Corpas, donde colideró la creación de una escuela de formación a nivel de especialidad en Epidemiología que cuenta con varias docenas de graduados. Este programa llevó la formación en Epidemiología a muchas ciudades del país en departamentos que carecían de ese recurso y, así, proveyó la oportunidad a muchos médicos y otros profesionales de la salud de capacitarse en Epidemiología sin tener que alejarse mucho de su lugar de práctica profesional.

Los versículos 4 a 6 del capítulo 11 del libro del Eclesiastés dicen: “El que al viento observa, no sembrará; y el que mira a las nubes, no segará”. Máncel era la clase de persona que no se cohibía por los problemas que su interés por la salud pública podrían acarrearle, sino que empezaba a actuar en la dirección que él creía era la correcta para resolver un problema, sin reparar en los obstáculos y sin oír mucho a aquellas voces que querían desanimarlo.

Hoy le decimos adiós a su entusiasmo por el trabajo de campo en Epidemiología, por enseñar a otros, y a su pasión por la Salud Pública, pero su recuerdo seguirá vivo por mucho tiempo entre todos los que tuvimos el privilegio de conocerlo de cerca, de apreciar sus virtudes y fortalezas, y de compartir el trabajo diario con él.

Paz en su última morada.

Biomédica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
Volumen 39, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 2

**Lista de evaluadores 2019**

El Comité Editorial de *Biomédica* agradece a los evaluadores nacionales y extranjeros por su contribución al continuo avance de la revista.

---

Abello Raimundo	Coronado Sandra Milena	Kunakov Natasha
Acevedo Boris	Cortés Jorge	Lahsen Rodolfo
Acosta Claudia Patricia	Cuervo Luis Gabriel	Laniado Rafael
Ade María Paz	Cuervo Sonia Isabel	Lemos Elkin V.
Alayón Alicia N.		León Renato
Alvarado-Esquivel Cosme	Daumas Regina	Llerena Claudia Regina
Álvarez Diego Alejandro	de Avila Juliette	Loaiza Erika Tatiana
Alzate Juan Pablo	de Waard Jacobus	López Marcos
Aponte Angélica	Delgado Miguel	Luque Ricardo
Arango Magnolia	Díaz Aracely	
Arboleda Margarita	Díaz Hernando	
Arguelles Sandro	Díaz Sandra	Manrique Fred Gustavo
Arias Fabiola	Domínguez Constantino	Martínez Ernesto
Aristizábal Chantal	Duque Sofía	Martínez Flor Ernestina
Ariza Beatriz Elena		Matta Andrés
Arteaga Clara	Esparza Germán	McEwen Juan Guillermo
Atehortua Santiago	Espitia-Pérez Lyda Marcela	Méndez Nina
Ávila Marcos Fidel		Mendivil Carlos
Ayala Carlos Federico	Fernández-Gómez Esther	Moncada Ligia Inés
	Ferrara Giuseppe	Montufar Franco Eduardo
Bayona Hernán	Flórez Víctor	Mora Lina
Bedoya César	Fontalvo Dilia Mildret	Morales Álvaro
Bejarano Eduar E.	Forero Diego	Moreira Cesar
Beltrán Mauricio	Forero Yelitsa Marcela Del Pilar	Moreno Xiomara
Benjumea María Victoria	Franco Astolfo	Mujica Óscar
Bermúdez María Isabel	Franco Moisés Armides	Muñiz Raquel
Bertolotti Alejandro Mario	Franco Roberto	Murcia Martha Isabel
Bonilla Cesar		
Bonofiglio Laura	Galaviz Lucio	Nari Gustavo Adrian
Briceño Ignacio	Garcés Isabel C.	Navarrete Myriam
Brizuela Martín	García María Guadalupe	Navarro Juan-Carlos
Brun Alejandro	García Reggie	Nercelles Patricio
	García-Romo Gina Estela	Neves Santos Fred Luciano
Cabello Juan Francisco	Garzón Carmen Doris	Nieto Olga A.
Cabezas Ricardo	Giraldo Julio César	Nova John
Caguazango Juan Camilo	Gómez Alejandra	Nunez Tony
Calzada María Teresa	Gómez Carlos Hernando	
Camacho Paul Anthony	Gómez Jorge Enrique	Ocampo Clara Beatriz
Camargo Claudia Marcela	González Farith	Ochoa María Teresa
Camargo María Constanza	González Javier Mauricio	Ochoa Rolando
Cardona Doris	González Jesús Alberto	Olano Víctor
Cardona Jaiberth	González Manuel	Oñate José Millán
Cardona-Castro Nora	González-Giraldo Yeimy	Orduz Sergio
Carrascal Ana Karina	Guerrero Angélica L.	Orozco Luz Yaneth
Carvajal José Joaquín		Ortega Silvestre
Carvajal José Nelson	Hernández Jesús	Ortiz Eduardo
Casas Claudia	Herrera Leidi	Ortiz-Montero Paola
Castellanos Jaime	Hincapie Sandra Milena	Osorio Edison
Castrillón-Rivera Laura Estela	Hurtado Paula Margarita	Osorio Elkin de Jesús
Castro María del Carmen		
Cataño Juan Carlos	Ibañez Edgar	Pacheco Oscar Eduardo
Cedillo Lilia	Itza Ortiz Mateo	Pallares Christian
Chaparro Pablo Enrique		Palma Gloria
Chavarro Diego	Jaramillo Martha Cecilia	Palmero Domingo
Chaviano Orlando Gregorio	Játiva Edgar	Palomino Constanza
Chicharro Carmen	Jiménez Adriana	Parra Gabriel Jaime
Cienfuegos Astrid Vanessa	Jiménez Eliécer de Jesús	Parra-Avila Miguel H.
Córdoba Liliana	Jiménez Judy Natalia	

Pastrana Homero  
Fernando  
Peidro Roberto M.  
Peláez Ingris  
Pérez Guillermo  
Piña-Barba María Cristina  
Plazas Merideidy

Quintero Juliana  
Quitian-Reyes Hoover

Ramírez Adonis  
Ramírez Claudia Andrea  
Restrepo Berta Nelly  
Restrepo Diana Patricia  
Restrepo Luz Marina  
Rey Elena  
Rey Mauricio  
Rey Rodolfo  
Rial Analia  
Rivas Fabio Aurelio  
Robledo Sara María  
Rodríguez Dayanne  
Rodríguez Gerzaín  
Rodríguez Laura Andrea  
Rojas Angélica María

Romero Pedro  
Rosales Roberto  
Rovira Alex  
Rubio Yasmín  
Ruiz Nataly

Sacsaquispe Rosa  
Salcedo Soraya  
Sandoval Jairo  
Sansón Álvaro Fernando  
Santacoloma Liliana  
Santiago Ramos Luis Javier  
Serna Lina María  
Sierra Javier  
Sosa Luis Miguel  
Soto Jaime

Takano Ángela  
Tinoco Luis  
Tobón Alberto  
Tocora Juan Camilo  
Toledo Rafael  
Toro-Huamanchumo Carlos  
Torres Marco  
Trespalcacios Alba Alicia  
Triana Omar

Troncoso Ignacio  
Turner Liliana Francis

Uribe Jesús Alfredo  
Uribe Sergio  
Urquijo Lenis  
Urrego Zulma  
Usuga Alexandra

Vacca Claudia  
Valderrama Laura Juliana  
Vallejo Gustavo Adolfo  
Vallejos Álvaro  
Vanegas Johana Erika  
Vargas María Yaneth  
Vargas Olga Cecilia  
Vera Anyul Milena  
Villa José Gerardo  
von Specht-Arg Martha H.

Yasnot María Fernanda

Zapata Juan C.  
Zarante Ignacio  
Zuluaga María Isabel  
Zumárraga Martín

Biomédica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
Volumen 39, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 2

**Índice de autores**

- Acevedo Marcela, s2-130  
Acosta Erika, 547  
Acosta Lucrecia, 405  
Acosta Yiceth, s1-10  
Acosta-Reyes Jorge, 415  
Adler Pereira José Augusto, s1-135  
Agudelo-Flórez Piedad, 88  
Agudelo-Flórez Piedad, s1-150  
Aguñiga-Sánchez Itzen, 291  
Aguirre Carlos Eduardo, 748  
Aguirre Daniel Camilo, 385  
Alexander Neal, 478  
Alí Abraham, 748  
Almanza Rita Elena, s2-130  
Alvarado Ángel Tito, 601  
Alvarado-Llano Beatriz, 33  
Álvarez Ángela María, 673  
Álvarez-Díaz Diego, s2-8  
Álvarez-Moreno Carlos A., s1-10  
Alvis-Guzmán Nelson R., 75  
Alvis-Zakzuk Nelson J., 75  
Alvizo Carlos Rogelio, 205  
Andrade Marcelo Eduardo, s2-101  
Aparicio Angélica, 385  
Aponte-López Néstor William, 537  
Arana Juan Sebastián, s1-108  
Arango Daniel, s2-130  
Arango-Ferreira Catalina, s2-66  
Arango-Vélez Elkin Fernando, 524  
Araque María Alejandra, s2-144  
Araujo Nogueira Barbara, s1-135  
Arboleda Gonzalo, 595  
Arboleda Humberto, 595  
Arboleda Margarita, s1-150  
Arboleda-Bustos Carlos E., 595  
Arboleda-Serna Víctor Hugo, 524  
Ardila Marlon Mauricio, 252  
Arenas Paola Andrea, s2-130  
Arévalo Azucena, s1-125  
Arias Gerson, 561, s2-11  
Arias Liza M., 247  
Arias Nhora Lucía, 448  
Arias Paola M., 576  
Arias Viviana, s2-26  
Aristizábal-Alzate Arbey, s2-20  
Arjona-Torres Madeleine, s2-32  
Arroyave César Augusto, 385  
Arroyo Ernesto, 265  
Arroyo Hernández Hugo, 611  
Arrubla Marcela, s2-130  
Arteta-Acosta Cindy, 75  
Astudillo Miryam, s1-19, s1-71  
Atehortúa Sara, 502  
Avendaño-Tamayo Efrén, 88  
Ávila-De la Hoz Ricardo, s1-163  
Ayala María de la Luz, 205  
Ayerbe-González Santiago, 715
- Badillo Carlos Andrés, 561  
Barajas Norma Carolina, 440  
Barbosa Juliana, 415  
Barrera Lizeth Katherine, 561
- Bedoya Gabriel, 88  
Benites Santiago, s2-44  
Benjumea María Victoria, 639  
Bergonzoli Gustavo, 46  
Berrizbeitia Mariolga, 769  
Betancur John Edison, 354  
Bettin-Martínez Alfonso, 415  
Blanco Jenny, 622  
Bonilla César Antonio, s2-44  
Bonilla Jairo, 65  
Bornay-Llinares Fernando J., 405  
Botelho Olivella Julianna Giordano, s1-135  
Braga de Andrade Arnaldo Feitosa, s1-135  
Bravo Juan Sebastián, s1-86  
Buitrago Doris Jacqueline, 385  
Buitrago Ricardo, s2-11  
Bula-Viecco Johan, s1-163  
Burbano Álvaro F., 576  
Burbano Laura Daniela, s2-66  
Burbano Mauricio, 300
- Caballero Alberto, 212  
Cabarique Darlis Mayerlis, s2-144  
Cáceres Alejandro, 595  
Cadavid Ángela P., 673  
Caguazango Juan Camilo, s2-157  
Caicedo Diana María, 170, 448  
Caicedo Juan David, 595  
Calderón Jhon Jairo, 715  
Calderón Juan Camilo, s1-19  
Calderón Juan Daniel, 385  
Camacho-Gómez Malenna, 785  
Campo César Hernán, 689  
Campo Omer, 88  
Cano Óscar, 113  
Cantor Erika, s1-63  
Cañari-Casaño Jorge Luis, 323  
Cañón Ana María, 587  
Carrillo-Bonilla Lina, 252  
Carvajal Javier Andrés, 314  
Carvajal Silvio, 464  
Casas Alejandro, 748  
Casas-Vargas Andrea, 622  
Castañeda-Orjuela Carlos, 339, 737  
Castaño Rodrigo, 813, s2-117  
Castillo John Richard, s2-101  
Castro Ana, s1-96  
Castro Milena, 647  
Castro Paula, 502  
Cataldo Márcio, s1-135  
Ceballos Mateo, 502  
Cedano Jorge, s1-108  
Cerro Roberto Andrés, 601  
Cervantes-Acosta Guillermo, 415  
Chacón-Duque Juan, 88  
Chaparro-Narváez Pablo, 339  
Chica Luis G., 576  
Cifuentes Ricardo A., 132  
Contreras Adolfo, 46  
Corchuelo Sheryll, s2-8  
Cordero Vicmaris, s1-96  
Córdova Alfredo, 212
- Córdova Yolanda, 291  
Coronell-Rodríguez Wilfrido, 75  
Correa Adriana, s1-63  
Cortés Jorge Alberto, s1-10, s1-5  
Cotes-Cantillo Karol, 737  
Criollo Eveling, 434  
Cuero Wilson Benigno, s2-101  
Cujúño Indira, 300  
Curcio Carmen Lucía, 639
- De Donato Marcos, s1-96  
De la Hoz Fernando, 5, 818  
de Oliveira Fonseca Bianca, s1-135  
de-la-Torre Alejandra, 434  
Delgado Rosa Haydeé, s2-101  
Delgado-Raygada José Eduardo, 225  
Dennis Rodolfo J., 102  
Deschutter Enrique J., 405  
Dias Gonçalves Verônica, s1-135  
Díaz César Eduardo, s2-101  
Díaz Joseba, 212  
Díaz Ricardo G., 405  
Díaz-Jiménez Diana, 339, 737  
Díaz-Vélez Cristian, 229  
Domínguez Luis Carlos, 55  
Domínguez-Melendez Vaniamin, 291
- Echeverri Adriana Patricia, s2-130  
Echeverría Adriana Estefanía, s2-101  
Entrena Elsie, s2-144  
Erazo Lina, s2-78  
Escobar Jorge A., 576  
Escobar María Fernanda, 314  
Esquea Kélin, s1-10  
Esteves Francisco de Assis, s1-135  
Estrada-Restrepo Alejandro, 639  
Estupiñán María Camila, s2-11
- Fajardo Claudia, 699  
Fandiño Luz Clemencia, s1-50  
Feito Yuri, 524  
Fernández-Lázaro Diego, 212  
Fernández-Trujillo Liliana, 300  
Figueroa Luis Mauricio, 147
- Galindo Jaime, 33  
Gálvez Jubby M., 434  
Galvis Johanna, 622  
Galvis Julián Camilo, 673  
Galvis Néstor Fabián, s2-144  
Gamboa Óscar Andrés, 561  
Gamboa Óscar, 65  
García Ayerim, 513  
García David Felipe, s1-71  
García Diego, s2-130  
García Jenny, 385  
García Jorge Antonio, 601  
García Juan, 798  
García Julio César, 561  
García-Perdomo Herney Andrés, 816  
García-Vallejo Felipe, 464  
Gaviria-Mendoza Andrés, 759

- Giono Silvia, 513  
 Giraldo Martha, 300  
 Giraldo Nelson, 502  
 Giraldo-Cadauid Luis Fernando, 748  
 Gómez Ana M., 576  
 Gómez Carlos Hernando, s1-86  
 Gómez José Mario, 385  
 Gómez Laura, 17  
 Gómez Luis Alberto, 17  
 Gómez-López Arley, 617  
 Gómez-Marín Jorge Enrique, s2-144  
 González Adolfo L., 8  
 González Camila, 265  
 González Catalina, s2-130  
 González John M., s2-5  
 González Luz Denise, s2-130  
 González Mauricio, 65  
 González Paulina, 8  
 González-Orozco María, s2-172  
 Granada Ana María, 561  
 Granada Manuel Alejandro, 673  
 Guale Doris Grimaneza, s2-101  
 Guerrero Mario Francisco, 491  
 Guerrero-Tinoco Gustavo Adolfo, s2-20  
 Guerrero-Vargas Jimmy Alexander, 715  
 Gutiérrez Ángela M., 434  
 Gutiérrez Aura María, s2-130  
 Gutiérrez Melva, 205  
 Gutiérrez-Martínez Leidys, 300  
 Guzmán Adriana, 647  
 Guzmán Miltiza, s1-96
- Hernández Carlos Arturo, 278, s1-221  
 Hernández Carolina, 440  
 Hernández-Betancourt Silvia, s2-32  
 Hernández-Gómez Christian, s1-199  
 Herrera María del Rocío, 513  
 Higueta-Gutiérrez Luis Felipe, s1- 35  
 Hilarión-Gaitán Liliana, 737  
 Hincapié-Palacio Doracelly, s2-130  
 Holguín Alejandra, 314  
 Hoyos María Cristina, s2-130  
 Hoyos-Giraldo Luz Stella, 464
- INC Cervical Cancer Screening Study Group, 65  
 Isaías-Tizapa Raúl, 547
- Jaramillo Cruz Deisy, 448  
 Jaramillo María Camila, 22  
 Jaramillo-Gómez Juan Felipe, 478  
 Jarrín Pablo, s1-172  
 Jiménez Adriana, 699  
 Jiménez- Quiceno Judy Natalia, s1- 35  
 Jorquera Alicia, 769  
 Juárez Rosa Isela, 513
- Karpf Elizabeth, 748  
 Kujundzic Winy, s1-108
- Ledesma-Martínez Edgar, 291  
 Lemos Yesly, 186  
 Lenhart Audrey, 478  
 León Cielo, 265  
 Llerena Claudia, 330, 707, s1-117, s2-78  
 Loja Berta, 601  
 Lombo Jadith Cristina, 587  
 Londoño Olga Lucía, s2-130  
 Londoño-Velasco Elizabeth, 464  
 Lopera Mónica María, 186  
 López Claudia C., 798  
 López David, 631  
 López José Luis, 491  
 López Lucelly, 225
- López-Moreno Héctor Samuel, s2-172  
 Lucchetti-Rodríguez Aldo, 225  
 Luna Joaquín, 65
- Machado-Alba Jorge E., 759  
 Machado-Duque Manuel E., 759  
 Macías Nelly Margarita, 205  
 Macías-Vidal Michael, s1-163  
 Maestre-Serrano Ronald, s1-163  
 Mahecha María Fernanda, 595  
 Mantilla Barbarita María, s1-86  
 Mariño Nidia Victoria, s2-144  
 Martínez Carlos, 513  
 Martínez Jaime, 147  
 Martínez Julio César, s1-117  
 Martínez María Fernanda, 689  
 Martínez-Cajas Jorge, 33  
 Martínez-Garcés Juan Carlos, s1-163  
 Martínez-Perafán Fabián, 464  
 Mateus Julio César, 448  
 Matiz María Inés, 478  
 Mattos-Guaraldi Ana Luiza, s1-135  
 Maya María Angélica, 225  
 Medina Ángela, 631  
 Medina Diego, 300  
 Medina Ramón Iván, s1-86  
 Meirelles-Pereira Frederico, s1-135  
 Mejía Luz Aida, s2-130  
 Méndez Andrés Camilo, 170  
 Mendigure Julio, s2-44  
 Mendoza María J., s1-10  
 Mendoza Nohora Marcela, s2-101  
 Mendoza-Catalán Miguel, 547  
 Messa Adriana, 314  
 Miyasato Jessica Michiko, 601  
 Molina Adriana, s2-130  
 Molina Dora I., 576  
 Monroy-Gómez Jeison, s2-8  
 Montañó David, 33  
 Montenegro Juan Sebastián, s2-11  
 Montoya Camila, 247  
 Mora Guillermo, 502  
 Morales Liliana Cristina, 448  
 Mora-Obando Diana, 715  
 Moreno-Montoya José, 5  
 Mueses-Marín Héctor, 33  
 Muñoz Ana María, 601  
 Muñoz José Mauricio, s2-101  
 Muñoz-Zuluaga Carlos, 300  
 Murcia Martha I., s2-78  
 Murcia Martha Isabel, 229  
 Murillo Mateo, s2-144  
 Murillo Raúl, 65  
 Murúa-López Carolina del Carmen, s2-172  
 Muvdi-Arenas Sandra, s2-58
- Náder Natalie, s1-86  
 Naizaque Julián, s2-8  
 Narváez Carlos F., 88  
 Navarro Esteban, 647  
 Navarro-Jiménez Eduardo, s1-163  
 Navarro-Tito Napoleón, 547  
 Navas María Cristina, 813, s2-117  
 Negrete Jorge, 265  
 Nieto Albaro José, 314  
 Nieto-Ríos John Fredy, s2-20
- Obando Leidy, 647  
 Ocampo-Kohn Catalina, s2-20  
 Ochoa Jesús, s1-150, s2-130  
 Olaya Víctor Alberto, 478  
 Olaya María del Pilar, 491  
 Olivera Mario J., 241
- Oñate-Gutiérrez José Millán, s1-63  
 Oriana Rivera, s2-44  
 Orozco Estefanía, 22  
 Orrego Norma Elena, s2-130  
 Ortega Jenny, 595  
 Ortega Saida Marlene, s2-101  
 Ortiz Blair, 440  
 Ortiz Mario Iván, 265  
 Ortiz-Mayorga Judith L., 102  
 Ortiz-Rivera Claudia Jimena, s2-93  
 Osorio Elkin, s2-130  
 Osorio Juan Pablo, s2-11  
 Osorio Lyda, 170  
 Otero Juan Carlos, 689  
 Otero William, s1-125  
 Ovalle-Bracho Clemencia, 278, s2-58  
 Overgaard Hans Jörgen, 478
- Pabón Adriana, 252  
 Pacheco Jorge, 647  
 Pacheco Robinson, s1-108  
 Palacios Belinda Regina, s2-101  
 Palma Gloria Inés, 448  
 Palomino-Devia Constanza, 537  
 Panti-May Alonso, s2-32  
 Paredes Marco Antonio, 513  
 Parra Edgar, s2-8  
 Parra-Henao Gabriel Jaime, s1-150  
 Parra-Marín María Victoria, 88  
 Partida Miriam, 205  
 Patiño John A., 241  
 Patiño-Villada Fredy Alonso, 524  
 Pazos Álvaro Jairo, s2-157  
 Pellicano Rinaldo, 811  
 Peregrina Jorge, 205  
 Pérez Paula Andrea, s2-130  
 Pérez Rodolfo, s1-172  
 Pérez-Domínguez Mariela, 157  
 Pérez-García Janeth, s1-150  
 Pérez-Ybarra Luis, 157  
 Perlaza Ivonne, 748  
 Pescador Luz Ángela, s1-86  
 Pico Sayda Milena, 46  
 Pineda-Rodríguez Ivonne G., 102  
 Pinzón Heidy, s1-10  
 Porras Alexandra, 102  
 Poveda Claudia Marcela, s2-11  
 Puerto Darío, s2-78  
 Puerto Gloria, s2-78
- Quevedo Augusto, s2-66  
 Quintero Luz Adriana, 748  
 Quintero Rosa Alba, s2-101  
 Quiñones Luis Abel, 601  
 Quirós Korina, 647
- Rada Ana Mercedes, s1-199  
 Ramírez Angélica María, s2-144  
 Ramírez Fernando, 647  
 Ramírez-Sánchez Isabel Cristina, s2-20  
 Ramón Giovanni Marcelo, s1-172  
 Rangel Diana Marcela, s2-144  
 Rengifo Aura C., s2-8  
 Rengifo Laura, 622  
 Restrepo Bertha Nelly, 88  
 Restrepo Blanca Isabel, s2-130  
 Restrepo Eliana, s1-199  
 Restrepo Jorge, 55  
 Restrepo Rodrigo, 247  
 Rey Andrés, 699  
 Reyes-Oyola Felipe Augusto, 537  
 Ribeiro Bello Alexandre, s1-135  
 Ricaurte-Barrera Lisbeth, s1-163

Rico Laura, 434  
Rincón Emily, 748  
Rincón Giovanna, 689  
Ríos Mónica, s2-130  
Ríos Yesmit Karina, s2-144  
Rivera Jorge, s2-8  
Rivera Mauricio, 113  
Robledo Jaime, 431  
Robledo Sara M., 252  
Roca Cristian, 323  
Rodríguez Gerson J., s1-10  
Rodríguez Gerzaín, s2-26  
Rodríguez Jéssicca, 769  
Rodríguez José Y., s1-10  
Rodríguez Magda Ginnette, 663  
Rodríguez Sarita, s1-108  
Rodríguez-Losada Jorge, 113  
Rodulfo Hectorina, s1-96  
Rojas Winston, 88  
Rojas-Tesen Anthony, 229  
Roldán Ingrid Johana, 813, s2-117  
Romero Leomery, 769  
Romero Marlyn H., s1-19  
Rosso Fernando, s1-108  
Rothstein Katherine, 434  
Rúa Alex, 88  
Rueda Manuel E., 798  
Rueda Zulma Vanessa, 225  
Ruiz Lina, 225

Salazar Elsa, s1-96  
Salazar Mónica, 247  
Saldarriaga Clara, 502  
Salgado Doris M., 88  
Salgado-Almarío Jussep, 278  
Salvatierra Karina A., 405  
San Juan Homero, 415  
Sanabria Álvaro, 55  
Sánchez Andrés, 699  
Sánchez Joselín, 314  
Sánchez Juan Sebastián, 587  
Sánchez Ricardo, 113  
Sánchez-Amador Francisco, 370

Santacruz-Sanmartín Eduardo, s2-130  
Santamaría Gerardo, s2-8  
Santiago-Osorio Edelmiro, 291  
Sarmiento-Chía Marjorie, 225  
Sarmiento-Senior Diana, 478  
Segura Janier, s1-63  
Senior Juan Manuel, 502  
Serna-Higueta Lina María, s2-20  
Sevilla-Sánchez María José, 715  
Sichacá Elba Giomar, 663  
Silva Edwin, s2-11  
Silva Gustavo A, 405  
Solari Lely, 611  
Solórzano Luis Fernando, s2-101  
Solórzano-Alava Luis, 370  
Soto Jaime, 237  
Soto Mercy, 147  
Soto-Cáceres Víctor, 229  
Stenström Thor Axel, 478  
Sua Luz Fernanda, 300  
Suárez Juan Camilo, 22

Tacuba-Saavedra Arvey, 547  
Tavares Isabella, 798  
Téllez René, 513  
Tobón-Castaño Alberto, 354  
Toro Luz Maribel, s2-130  
Torres Germán, 300  
Torres-Castro Marco, s2-32  
Torres-Duque Carlos A., 748  
Torres-Fernández Orlando, s2-8  
Tovar Catalina, 265  
Tovar José Rafael, 170  
Trespalacios Alba Alicia, s1-125  
Tribiño Gabriel Fernando, 561

Ucan-Euan Fernando, s2-32  
Urdaneta Carmen J., 157  
Uribe Carlos Santiago, 8  
Usaquén William, 622  
Usubillaga-Villa Alejandro, 816

Valbuena Angélica, 330

Valbuena Yanely Angélica, s1-117  
Valverde Talía, 370  
Varela Gabriel, s2-20  
Varela María Teresa, 448  
Varela Nelson Miguel, 601  
Vargas Sandra Lucía, 478  
Vargas-Alzate Carlos Andrés, s1- 35  
Vargas-Calla Ana, 323  
Vargas-Romero Astrid Viviana, 524  
Vásquez Esdras M., 576  
Vásquez Leticia, 647  
Vásquez Luis Reinel, 631  
Vega Valentín, 55  
Vejarano Alma Irina, 748  
Velasco Harvy, 622  
Velasco-Benítez Carlos Alberto, s2-93  
Velásquez Jorge Guillermo, 314  
Velásquez Manuela, 673  
Velásquez Nesby, 157  
Velázquez Mauricio, 300  
Vélez Lázaro, 225  
Vergel Nadezdha Esperanza, 491  
Verjan-García Noel, s1-50  
Villada Oscar, s2-130  
Villafañe-Bermúdez Douglas Ramón, s2-20  
Villanueva Andreína, s1-96  
Villareal-Camacho José, 415  
Villegas Diana Isabel, s2-66  
Villegas José Daniel, 22  
Villegas María Virginia, s1-199, s1-63  
Viña María Dolores, 491

Weiss-Steider Benny, 291  
Wong Yim Yan, s2-101

Zabala Norielis del Carmen, 769  
Zabaleta Angie, 330, 707, s2-78  
Zafra-Tanaka Jessica Hanae, 323, 612  
Zapata Juan Pablo, 385  
Zapata María Camila, 22  
Zea-Vera Andrés Felipe, 221  
Zuleta Liliana Patricia, 785  
Zuluaga-Valencia Gustavo, s2-20

**Índice de artículos**

**Editorial**

Influenza: avances y retos cien años después de la pandemia.....	5
Situación actual y perspectivas en el tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias en América.....	237
Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos: un objetivo posible.....	413
Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos.....	617
Cambios significativos en el manejo y control del HIV/sida.....	s1-5
Auge, caída y resurgimiento de las enfermedades infecciosas.....	s2-5

**Reseña histórica**

La encefalitis letárgica de von Economo y la pandemia de la gripe española en Bogotá y Medellín: reseña histórica cien años después.....	8
Francisco Campos-Rivadeneira y Roberto Levi-Castillo: sus vidas y contribuciones al estudio de los mosquitos (Diptera: Culicidae) en Ecuador.....	s1-172

**Comentario editorial**

Un siglo después de la 'gripe española': contribución de la Gran Guerra y conocimiento del genoma como herramienta para el control de la influenza.....	17
--	----

**Imágenes en biomedicina**

Inmunorreacción de la infección por el virus de Zika en retina de ratones.....	s2-8
--	------

**Presentación de caso**

Un caso de síndrome de embolia grasa: tratamiento y rehabilitación neurológica y cognitiva.....	22
Anisakiasis gastro-alérgica, primera descripción de un caso en Colombia y revisión bibliográfica.....	241
Dermatosis inducida por el agua: queratodermia acuagénica, a propósito de un caso.....	247
Manifestaciones oculares de la enfermedad de Fabry en pacientes colombianos.....	434
Descripción clínico-radiológica de un angiosarcoma cardíaco con metástasis cerebral que simula un quiste hidatídico.....	440
Paciente masculino con cariotipo 46 XX negativo para el gen <i>SRY</i> y sin ambigüedad genital: reporte de un caso.....	622
Pediculosis <i>capitis</i> grave en una niña inscrita en una guardería.....	631
Melioidosis en Colombia, descripción de un caso clínico y consideraciones epidemiológicas.....	s1-10
Miocarditis fulminante en adultos por el virus de la influenza B: reporte de dos casos y revisión de la literatura.....	s2-11
Absceso cerebral por <i>Cladophialophora bantiana</i> en un paciente con trasplante renal: reporte de un caso.....	s2-20
Células gigantes en lepra lepromatosa: dermatitis difusa con células gigantes exuberantes de tipo cuerpo extraño en lepra lepromatosa tratada.....	s2-26

**Ensayo**

¿Responde la Resolución 8430 de 1993 a las necesidades actuales de la ética de la investigación en salud con seres humanos en Colombia?.....	448
---	-----

**Artículo original**

Propiedades psicométricas y validez de la escala de depresión del <i>Center for Epidemiological Studies</i> (CES-D) en personas atendidas en una clínica de HIV en Cali, Colombia.....	33
Factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico en Cali, Colombia (2013): estudio de casos y controles.....	46
Construcción de puentes entre la medicina y las humanidades: papel del soporte y la articulación en el aprendizaje en cirugía.....	55

Técnicas visuales en la tamización del cáncer de cuello uterino.....	65
Costos de la otitis media aguda en niños de una ciudad de la costa caribe colombiana.....	75
Evaluación de las variantes en los genes <i>IL6R</i> , <i>TLR3</i> y <i>DC-SIGN</i> asociadas con dengue en una muestra de población colombiana.....	88
Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015.....	102
Propiedades psicométricas de la escala EMUN-AR determinadas mediante el análisis de Rasch.....	113
Bioética y políticas públicas de tamización neonatal en los Estados Unidos, el Reino Unido y Colombia.....	132
Vivencias de los padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o con malformaciones anorrectales, bajo seguimiento después de la cirugía.....	147
Asociación de sialometría, fosfato y calcio en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival con caries dental en escolares.....	157
Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia.....	170
Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud.....	186
Vigilancia de la fauna flebotomínea e infección de <i>Didelphis marsupialis</i> (Didelphimorphia: Didelphidae) en un área de alta endemia de leishmaniasis visceral en Colombia.....	252
Detección y caracterización molecular de cepas de <i>Trypanosoma cruzi</i> aisladas de triatomíneos recolectados por la comunidad en el departamento de Córdoba, Colombia.....	265
Distribución geográfica de las especies de <i>Leishmania</i> en Colombia, 1985-2017n.....	278
El caseinato de sodio y la caseína $\alpha$ inhiben la proliferación de la línea celular mielóide de ratón 32D cl3 mediante el TNF- $\alpha$ .....	291
El biomodelo porcino en la investigación médica traslacional: del biomodelo al humano en trasplante pulmonar.....	300
Experiencia de un centro colombiano en el tratamiento endovascular de la hemorragia posparto que amenaza la vida.....	314
Autoría de regalo: una aproximación a su frecuencia en una revista peruana.....	323
Vigilancia por el laboratorio de la tuberculosis resistente en menores de 15 años, Colombia, 2010 a 2015.....	330
Tendencia de la mortalidad por suicidio en las áreas urbanas y rurales de Colombia, 1979-2014.....	339
Malaria grave en mujeres gestantes hospitalizadas entre el 2010 y el 2014 en el departamento de Antioquia, Colombia.....	354
<i>Angiostrongylus (Parastrongylus) cantonensis</i> en huéspedes intermediarios y definitivos en Ecuador, 2014-2017.....	370
Validación de la sexta edición del <i>Addiction Severity Index (ASI-6)</i> (ISA-6) en población clínica de Colombia.....	385
Evaluación del daño oxidativo y por metilación del ADN de pintores expuestos ocupacionalmente a solventes orgánicos y pinturas.....	464
Conocimientos, actitudes y prácticas sobre dengue en estudiantes de escuelas rurales de un área endémica en Colombia.....	478
El análogo de cumarina 3-metil-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, un posible agente antiparkinsoniano.....	491
Análisis de costo-utilidad del desfibrilador cardioversor implantable para el tratamiento de pacientes colombianos con insuficiencia cardíaca isquémica o no isquémica de clase II o III según la <i>New York Heart Association</i> .....	502
Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa en México.....	513
Efecto del entrenamiento con intervalos de gran intensidad comparado con el entrenamiento continuo de intensidad moderada en el consumo máximo de oxígeno y la presión arterial en hombres sanos: estudio clínico aleatorio.....	524
Síndrome de desgaste profesional, índice de masa corporal y otros factores asociados con la labor de profesores de educación física de Ibagué, Colombia.....	537
La leptina promueve la expresión de Hic-5 y la formación de puntos de actina por la vía dependiente de FAK-Src en células epiteliales mamarias MCF10A.....	547
Incidencia de los problemas relacionados con los medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Clara de Bogotá.....	561
Encuesta sobre hipoglucemia en pacientes con diabetes tratados con insulina: la población colombiana del <i>International Operations Hypoglycemia Assessment Tool</i> .....	576
Ecuaciones para estimar la talla de ancianos colombianos mediante la altura de la rodilla.....	639
Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos.....	647
Mortalidad por desnutrición en el adulto mayor, Colombia, 2014-2016.....	663
Estrés oxidativo en células endoteliales inducido por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido.....	673

Prevalencia de colonización vaginorrectal por <i>Streptococcus agalactiae</i> y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel.....	689
Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda mediante botellas de hemocultivo.....	699
Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016.....	707
Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017.....	715
Desigualdades en salud según régimen de afiliación y eventos notificados al Sistema de Vigilancia (Sivigila) en Colombia, 2015.....	737
Frecuencia de visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones debido a exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes incluidos en dos modelos de atención.....	748
Patrones de prescripción de hipolipemiantes en pacientes de Colombia.....	759
Infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> en mujeres púerperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela.....	769
Caracterización epidemiológica de la infección por <i>Leptospira</i> spp. en caballos de trabajo y en personas ocupacionalmente expuestas en seis unidades de la Policía Nacional de Colombia.....	s1-19
Costos médicos directos de las infecciones urinarias por bacilos Gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia.....	s1-35
Un tipo de secuencia común de <i>Salmonella</i> Enteritidis de origen aviar y de humano con gastroenteritis en Ibagué, Colombia.....	s1-50
Infección por <i>Clostridium difficile</i> : descripción de las cepas NAP1/027 y de otros serotipos en un centro de alta complejidad de Cali, Colombia, 2012-2015.....	s1-63
Genotipificación de aislamientos del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mediante MIRU-VNTR, Cali, Colombia, 2013-2015.....	s1-71
Caracterización de los pacientes con bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina en un hospital militar de alta complejidad.....	s1-86
Multirresistencia a medicamentos y factores de riesgo asociados con infecciones urinarias por <i>Escherichia coli</i> adquiridas en la comunidad, Venezuela.....	s1-96
Caracterización clínica de la leptospirosis grave en un hospital de alta complejidad de Cali, Colombia, 2010-2016.....	s1-108
La importancia de investigar <i>Mycobacterium bovis</i> en muestras clínicas de procedencia humana.....	s1-117
<i>Helicobacter pylori</i> : resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia.....	s1-125
Detección de enterobacterias multirresistentes aisladas en aguas de los ríos que desembocan en la bahía de Guanabara y en muestras de hospitales de Río de Janeiro, Brasil.....	s1-135
Incidencia y subregistro de casos de leptospirosis diagnosticados con tres métodos diferentes en Urabá, Colombia.....	s1-150
Estudio histopatológico de tejido cardíaco de roedores infectados con <i>Trypanosoma cruzi</i> capturados en barrios suburbanos de Mérida, México.....	s2-32
Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú.....	s2-44
Leishmaniasis mucosa: una enfermedad olvidada, descripción e identificación de especies en 50 casos colombianos.....	s2-58
Calidad del seguimiento a la exposición perinatal al HIV y observancia de las estrategias reconocidas para disminuir su transmisión en un centro de referencia de Medellín.....	s2-66
Caracterización de aislamientos clínicos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de pueblos indígenas de Colombia.....	s2-78
Trastornos gastrointestinales funcionales después de un episodio de dengue no grave sin signos de alarma.....	s2-93
Evaluación de la calidad del diagnóstico de malaria en la red local de laboratorios y en los laboratorios intermedios en el contexto de la eliminación de la enfermedad en Ecuador.....	s2-101
Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de <i>Helicobacter pylori</i> asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia.....	s2-117
Serovigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación: una mirada desde la experiencia con la tosferina.....	s2-130
Seroprevalencia y detección molecular de <i>Toxoplasma gondii</i> en donantes de un banco de sangre de Cúcuta, Colombia.....	s2-144
La microbiota según la topografía gástrica en pacientes con bajo y con alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia.....	s2-157
<b>Comunicación breve</b>	
Polimorfismos y haplotipos del gen LEPR en pacientes mexicanos con cáncercolorrectal.....	205
Primera caracterización molecular de <i>Leishmania infantum</i> en pacientes con leishmaniosis visceral de la Provincia de Misiones, Argentina...	405
Síntomas subagudos y crónicos de la fiebre de chikungunya en un grupo de personas adultas en Ibagué, Colombia.....	587

Análisis de la variabilidad genética de una muestra de la población de Bogotá: hacia la constitución de un mapa de haplotipos.....	595
Estudio de las variantes alélicas <i>CYP2C9*2</i> y <i>CYP2C9*3</i> en muestras de población mestiza peruana.....	601
Primer reporte de <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i> (Skuse) en la Orinoquia colombiana.....	785
Serorreacción y prevalencia de sífilis en donantes de un banco de sangre de Barranquilla, Colombia.....	s1-163
Las células dendríticas plasmacitoides evocan la respuesta efectora de los linfocitos T citotóxicos específicos para <i>Salmonella</i> .....	s2-172
<b>Nota técnica</b>	
Evaluación de un método de amplificación isotérmica mediado por bucle para la detección rápida del virus sincicial respiratorio en niños con infección respiratoria aguda.....	415
<b>Revisión de tema</b>	
Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular.....	212
<i>Leptolegnia chapmanii</i> como alternativa biológica para el control de <i>Aedes aegypti</i> .....	798
Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016.....	s1-199
<b>Cartas al editor</b> .....	221, 611, 811, 816
<b>Inmemoriam</b>	
Máncel Enrique Martínez Durán.....	818
Miguel Antonio Guzmán Urrego.....	s1-221

**Articles' index**

---

**Editorial**

Influenza: Advances and challenges one hundred years after the pandemics.....	5
Current situation and perspectives in the treatment of tegumentary leishmaniasis in America.....	237
Multi-drug resistant tuberculosis: A reachable objective.....	431
Microbiome, health and illnesses: probiotics, prebiotics and synbiotics.....	617
Significative changes in the management and control of HIV/AIDS.....	s1-5
Rise, fall and resurgence of infectious diseases.....	s2-5

**Historical review**

Von Economo's encephalitis lethargica and the Spanish flu pandemic in Bogotá and Medellín (Colombia): An historic review one hundred years after.....	8
Francisco Campos-Rivadeneira and Roberto Levi-Castillo: Their lives and contributions to the study of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Ecuador.....	s1-172

**Editorial comment**

A century after the 'Spanish flu': Role of the Great War and the knowledge about the genome as a tool for the control of influenza.....	17
---	----

**Images in biomedicine**

Immunoreactivity of Zika virus infection in mouse retina.....	s2-8
---	------

**Case presentation**

A case report of fat embolism syndrome: Treatment and neurological and cognitive rehabilitation.....	22
Gastro-allergic anisakiasis: The first case reported in Colombia and a literature review.....	241
Water-induced dermatosis: Aquagenic keratoderma. A case report.....	247
Ocular findings in Fabry disease in Colombian patients.....	434
A radiological and clinical description of metastatic angiosarcoma simulating a hydatid cyst.....	440
Male patient 46,XX <i>SRY</i> -negative and unambiguous genitalia: A case report.....	622
Severe <i>pediculosis capitis</i> in a nursery school girl.....	631
Melioidosis in Colombia, description of a clinical case and epidemiological considerations.....	s1-10
Fulminant myocarditis due to the influenza B virus in adults: Report of two cases and literature review.....	s2-11
Brain abscess caused by <i>Cladophialophora bantiana</i> after renal allograft loss: A case report.....	s2-20
Giant cells lepromatous leprosy: Diffuse dermatitis with exuberant foreign body giant cells in treated lepromatous leprosy.....	s2-26

**Essay**

Does Resolution 8430 of 1993 respond to the current needs of ethics in health research with human beings in Colombia?.....	448
--	-----

**Original articles**

Psychometric properties and validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a population attending an HIV clinic in Cali, Colombia.....	33
Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): A case-control study.....	46
Building bridges between medicine and the humanities: The role of scaffolds and articulation in surgical learning.....	55
Visual techniques for cervical cancer screening in Colombia.....	65

Costs of acute otitis media in children in a city of the Colombian Caribbean coast.....	75
Evaluation of variants in <i>IL6R</i> , <i>TLR3</i> , and <i>DC-SIGN</i> genes associated with dengue in a sampled Colombian population.....	88
Attributed costs of health care-associated infections in a Colombian hospital, 2011-2015.....	102
Psychometric variables of the EMUN-AR scale using Rasch analysis.....	113
Bioethics and public policies in neonatal screening in the United States, United Kingdom, and Colombia.....	132
Experiences of parents and/or caretakers of children with Hirschsprung's disease or anorectal malformations during follow-up after pediatric surgery.....	147
Sialometry and concentration of phosphate and calcium in stimulated whole saliva and gingival crevicular fluid and its association with dental caries in schoolchildren.....	157
Development of clinical algorithms for the diagnosis of dengue in Colombia.....	170
Prevalence of opportunistic infections in insured patients with HIV and their association with socioeconomic and clinical factors in Colombia, 2012.....	186
Surveillance of phlebotomine fauna and <i>Didelphis marsupialis</i> (Didelphimorphia: Didelphidae) infection in an area highly endemic for visceral leishmaniasis in Colombia.....	252
Detection of <i>Trypanosoma cruzi</i> strains circulating in Córdoba department (Colombia) isolated from triatomines (Hemiptera: Reduviidae) collected by the community.....	265
Geographical distribution of <i>Leishmania</i> species in Colombia, 1985-2017.....	278
Sodium caseinate and alfa-casein inhibit proliferation of the mouse myeloid cell line 32D cl3 via TNF- $\alpha$ .....	291
The porcine biomodel in translational medical research: From biomodel to human lung transplantation.....	300
Experience of a Colombian center in the endovascular management of lifethreatening postpartum hemorrhage.....	314
Gift authorship: An approach to its frequency in a Peruvian journal.....	323
Resistant tuberculosis in children under 15 years of age, Colombia 2010-2015.....	330
The trend in mortality due to suicide in urban and rural areas of Colombia, 1979-2014.....	339
Severe malaria in pregnant women hospitalized between 2010 and 2014 in the Department of Antioquia (Colombia).....	354
<i>Angiostrongylus (Parastrongylus) cantonensis</i> on intermediate and definitive hosts in Ecuador, 2014-2017.....	370
Validation of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) for patients in a clinical population of Colombia.....	385
Evaluation of oxidative and methylating DNA damage in painters occupationally exposed to organic solvents and paints.....	464
Knowledge, attitudes, and practices about dengue among pupils from rural schools in an endemic area in Colombia.....	478
Coumarin analogue 3-methyl-7H-furo[3,2-g] chromen-7-one as a possible antiparkinsonian agent.....	491
Cost-utility analysis of an implantable cardioverterdefibrillator for the treatment of patients with ischemic or non-ischemic New York Heart Association class II or III heart failure in Colombia.....	502
Methicillin resistance and biofilm production in clinical isolates of <i>Staphylococcus aureus</i> and coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> in México.....	513
Effects of high-intensity interval training compared to moderate-intensity continuous training on maximal oxygen consumption and blood pressure in healthy men: A randomized controlled trial.....	524
Burnout syndrome, body mass index and other factors related to the practice of physical education teachers in Ibagué, Colombia.....	537
Leptin induced Hic-5 expression and actin puncta formation by the FAK/Src-dependent pathway in MCF10A mammary epithelial cells.....	547
Incidence of antiretroviral drug-related problems in the treatment of HIV among hospitalized patients in the <i>Hospital Santa Clara</i> , Bogotá.....	561
Survey on hypoglycemia among insulin-treated patients with diabetes: The Colombian International Operations Hypoglycemia Assessment Tool population.....	576
Estimation equations for the height of Colombian elders using knee height.....	639
Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: An update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies.....	647
Mortality due to malnutrition in older adults, Colombia, 2014-2016.....	663
Oxidative stress in endothelial cells induced by the serum of women with different clinical manifestations of the antiphospholipid síndrome....	673
Vagino-rectal colonization prevalence by <i>Streptococcus agalactiae</i> and its susceptibility profile in pregnant women attending a third-level Hospital.....	689
Recovery of aerobic and anaerobic bacteria from patients with acute appendicitis using blood culture bottles.....	699

Extensively resistant tuberculosis, Colombia, 2006-2016.....	707
Snakebite in the department of Nariño, Colombia: a retrospective analysis, 2008-2017.....	715
Inequalities in health by regime of affiliation to the health system in events of obligatory notification, Colombia, 2015.....	737
Frequency of emergency department visits and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in patients included in two models of care.....	748
Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients.....	759
<i>Trypanosoma cruzi</i> infection in puerperal women and their neonates at Barcelona, Anzoategui State, Venezuela.....	769
Epidemiological characterization of <i>Leptospira</i> spp. infection in working horses and in an occupationally exposed population in six Colombian police stations.....	s1-19
Direct medical costs of urinary tract infections by Gram-negative bacilli resistant to beta-lactams in a tertiary care hospital in Medellín, Colombia.....	s1-35
A common <i>Salmonella</i> Enteritidis sequence type from poultry and human gastroenteritis in Ibagué, Colombia.....	s1-50
<i>Clostridium difficile</i> infection: Description of NAP1/027 and non NAP1/027 strains in a high complexity center in Cali, Colombia, 2012-2015...	s1-63
MIRU-VNTR genotyping of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in a population of patients in Cali, Colombia, 2013-2015.....	s1-71
Characterization of patients with bacteremia by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in a high-complexity military hospital.....	s1-86
Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by <i>Escherichia coli</i> in Venezuela....	s1-96
Clinical characterization of patients with severe leptospirosis in a tertiary hospital in Cali, Colombia, 2010-2016.....	s1-108
Importance of investigating <i>Mycobacterium bovis</i> in clinical samples of human origin.....	s1-117
<i>Helicobacter pylori</i> : Multiple resistance in patients from Bogotá, Colombia.....	s1-125
Detection of multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolated from river waters flowing to the Guanabara Bay and from clinical samples of hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.....	s1-135
Incidence and underreporting of leptospirosis comparing three diagnostic methods in the endemic region of Urabá, Colombia.....	s1-150
Histopathological study in cardiac tissue of rodents infected with <i>Trypanosoma cruzi</i> , captured in suburbs of Mérida, México.....	s2-32
Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Perú.....	s2-44
Mucosal leishmaniasis: A forgotten disease, description and identification of species in 50 Colombian cases.....	s2-58
Follow up of HIV perinatal exposure and accomplishment of strategies to reduce the risk of viral transmission, experience in a reference hospital in Medellín.....	s2-66
Characterization of clinical isolates of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> from indigenous peoples of Colombia.....	s2-78
Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children after a non-severe dengue episode without warning signs.....	s2-93
Quality evaluation of malaria diagnosis in the local laboratories network and in intermediate laboratories in a setting towards the disease elimination in Ecuador.....	s2-101
Mutations in the <i>Helicobacter pylori</i> 23S rRNA gene associated with clarithromycin resistance in patients at an endoscopy unit in Medellín, Colombia.....	s2-117
Serosurveillance for vaccine-preventable diseases: A look inside the pertussis experience.....	s2-130
Seroprevalence and molecular detection of <i>Toxoplasma gondii</i> among donors in a blood bank in Cúcuta, Colombia.....	s2-144
Microbiota according to gastric topography in patients with low or high risk of gastric cancer in Nariño, Colombia.....	s2-157
<b>Brief communication</b>	
<i>LEPR</i> polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with colorectal cancer.....	205
First molecular characterization of <i>Leishmania infantum</i> species in patients infected with visceral leishmaniasis in Misiones province, Argentina.....	405
Subacute and chronic symptoms of chikungunya fever in a group of adults in Colombia .....	587
Genetic variability analysis in a population from Bogotá: Towards a haplotype map.....	595
Study of the allelic variants <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> in samples of the Peruvian mestizo population.....	601
First report of <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i> (Skuse) in Orinoquia region of Colombia.....	785
Seroreactivity and prevalence of syphilis in donors at a blood bank in Barranquilla, Colombia.....	s1-163
The plasmacytoid dendritic cells evoke <i>Salmonella</i> -specific CTL effector response.....	s2-172

**Technical note**

Evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for the rapid detection of human respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection..... 415

**Topic review**

The training of strength-resistance in hypoxia: effect on muscle hypertrophy..... 212

*Leptolegnia chapmanii* as a biological alternative to control *Aedes aegypti*..... 798

Distribution and molecular characterization of beta-lactamases in Gram-negative bacteria in Colombia, 2001-2016..... s1-199

**Letters to the editor**..... 221, 611, 811, 816

**Inmemoriam**

Máncel Enrique Martínez Durán..... 818

Miguel Antonio Guzmán Urrego..... s1-221