

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 40, No. 3 - Septiembre de 2020, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Portada: Se aprecia la estructura pulmonar normal apta para el intercambio gaseoso en los alvéolos y, además, se observan neumocitos de tipo I y II en los tabiques alveolares. Hematoxilina y eosina, 40X.

Cámara Evolution VF y *software* QCapture Pro 6.0

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

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volúmen 40, No. 3 - Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre de 2020

Comité Editorial

EDITORES	LUIS ALBERTO GÓMEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	RUBÉN SANTIAGO NICHOLLS Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos
EDITORES ASOCIADOS	ENRIQUE ARDILA Academia Nacional de Medicina Bogotá, D.C., Colombia	JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ-NIÑO Universidad del Norte Barranquilla, Colombia	ERIKA SANTAMARÍA Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia
	JOSÉ MORENO-MONTOYA Fundación Santa Fe de Bogotá Bogotá, D.C., Colombia	OMAR SEGURA Federación Médica Colombiana Bogotá, D.C., Colombia	ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia
	LEONARD MUNSTERMANN Yale University School of Medicine New Haven, CT, Estados Unidos	MAGDALENA WIESNER 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

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

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

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

BLANCA RESTREPO
University of Texas
Brownsville, TX, Estados Unidos

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

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

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

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

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

GIOCONDA SAN BLAS
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas
Caracas, Venezuela

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

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

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

ROBERT TESH
University of Texas
GALVESTON, TX, ESTADOS UNIDOS

BRUNO TRAVI
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO VALBUENA
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

JUAN MIGUEL VILLALOBOS
Universidade Federal de Rondônia
Porto Velho, Brasil

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

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ
Edición y corrección de estilo

LINDA GRACE MOLANO
Asistencia editorial

MARTHA RENZA
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN
Mercadeo digital

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 Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

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

URL: <http://www.ins.gov.co>
biomedica@ins.gov.co

Contenido

Editorial

Vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿son una realidad para América Latina? <i>Alfredo G. Torres</i>	424
--	-----

Reseña histórica

De <i>curandis hominum morbis</i> : una receta médica del siglo XVIII para el sarampión y las viruelas en el Nuevo Reino de Granada <i>Alejandra Lozano, Julio César Martínez, Jorge Uribe, Alberto Gómez, Sneider Alberto Figueredo, Ignacio Briceño</i>	427
--	-----

Imágenes en biomedicina

Histopatología ilustrada de casos fatales de dengue en Colombia <i>Jorge Alonso Rivera, Aura Caterine Rengifo, Édgar Alberto Parra, Jaime E. Castellanos, María Leonor Caldas</i>	438
--	-----

Presentación de caso

Manifestaciones clínicas y evolución a largo plazo de tres casos de rosácea ocular atendidos en un hospital de alta especialidad del sureste de México <i>Fiona Xacur-García, Rodrigo Díaz-Novelo, Linette Herrera-David, Paulina Moreno-Arjona, Nina Méndez-Domínguez</i>	448
---	-----

Quemadura corneal grave debida a la aplicación accidental de ácido salicílico envasado en un frasco gotero plástico <i>Virgilio Galvis, Alejandro Tello, Néstor I. Carreño, Camilo A. Niño, Natalia A. García, Valeria Otoy, Rodrigo Arana</i>	456
---	-----

Histiocitosis congénita de células de Langerhans <i>Katherine Barrios, Óscar Patiño, Nelson Muñoz, Carlos Moneriz</i>	464
--	-----

Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable <i>Berta Nelly Restrepo, Margarita Arboleda, Katerine Marín, Paola Romero, Ana Luisa Muñoz, Irene Bosch</i>	472
--	-----

Ensayo

Seguimiento inmunológico después de trasplante renal: una propuesta para la práctica clínica en Colombia <i>Melissa Andrea Ortiz, Cristiam Mauricio Álvarez, Ana María Arrunátegui, Yazmín Rocío Arias, Adriana Villegas</i>	479
---	-----

Artículo original

Prurigo actínico en un centro dermatológico de referencia en Colombia: 108 casos <i>Andrea Carolina Pardo-Zamudio, Martha Cecilia Valbuena, Héctor David Jiménez-Torres, Claudia Carolina Colmenares-Mejía</i>	487
---	-----

Trastornos linfoproliferativos en una cohorte de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia <i>Leonardo F. Jurado, Andrés Gómez-Aldana, Mónica Tapias, Daniela Cáceres, Alonso Vera, Rocío del Pilar López-Panqueva, Rafael E. Andrade</i>	498
--	-----

Estudio de mosquitos (Diptera: Culicidae) que se desarrollan en neumáticos en República Dominicana: consideraciones sobre un problema acuciante <i>Mikel A. González, María Altagracia Rodríguez-Sosa, Yohan Enmanuel Vásquez-Bautista, Elizabeth del Carmen Rosario, Jesús Confesor Durán-Tiburcio, Pedro María Alarcón-Elbal</i>	507
---	-----

Factores biogeográficos determinantes de la distribución de <i>Triatoma recurva</i> en Chihuahua, México, 2014 <i>María Elena Torres, Hugo Luis Rojas, Luis Carlos Alatorre, Luis Carlos Bravo, Mario Iván Uc, Manuel Octavio González, Lara Cecilia Wiebe, Alfredo Granados</i>	516
---	-----

Caracterización de pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2001 y 2017 <i>Lorena Peñaloza, Catalina Forero, Camila Céspedes</i>	528
--	-----

Prevalencia de <i>Chlamydia trachomatis</i> en la población femenina asintomática atendida en los servicios de citología cervical de tres instituciones prestadoras de servicios de salud en Medellín, Colombia <i>Nataly Orozco-Hoyos, Armando Baena, Carolina Montoya-Ruiz, Gloria I. Sánchez, Eliana Restrepo</i>	534
---	-----

Factores asociados con el deterioro funcional en adultos mayores mexicanos <i>Nicolás Castellanos-Perilla, Miguel Germán Borda, Álvaro Fernández-Quilez, Vera Aarsland, Hogne Soennesyn, Carlos Alberto Cano-Gutiérrez</i>	546
---	-----

Predominio del subconjunto All de <i>Giardia duodenalis</i> en niños pequeños de Salvador, Bahía, Brasil <i>Flávia Thamiris Figueiredo Pacheco, Renata Kelly Novaes Rodrigues Silva, Silvia Souza de Carvalho, Felipe Carvalho Rocha, Gisele Maria Trindade das Chagas, Daisy Chagas Gomes, Hugo da Costa-Ribeiro Junior, Tereza Cristina Medrado Ribeiro, Ângela Peixoto de Mattos, Luciano Kalabric Silva, Neci Matos Soares, Márcia Cristina Aquino Teixeira</i>	557
--	-----

Comunicación breve

Asociación entre el consumo de <i>Cannabis</i> y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia <i>Adalberto Campo-Arias, Yuli Paola Suárez-Colorado, Carmen Cecilia Caballero-Domínguez</i>	569
---	-----

Contents

Editorial

- Vaccines against SARS-CoV-2: Are they a reality for Latin America?
Alfredo G. Torres..... 424

Historical review

- De curandis hominum morbis*: An 18th century medical prescription for measles and smallpox in the Nuevo Reino de Granada
Alejandra Lozano, Julio César Martínez, Jorge Uribe, Alberto Gómez, Sneider Alberto Figueredo, Ignacio Briceño..... 427

Images in biomedicine

- Illustrated histopathological features of fatal dengue cases in Colombia
Jorge Alonso Rivera, Aura Caterine Rengifo, Édgar Alberto Parra, Jaime E. Castellanos, María Leonor Caldas..... 438

Case presentation

- Clinical manifestations and long-term outcomes in three ocular rosacea cases treated at a highly specialized hospital in southeast México
Fiona Xacur-García, Rodrigo Díaz-Novelo, Linette Herrera-David, Paulina Moreno-Arjona, Nina Méndez-Domínguez..... 448

- Severe corneal burn due to the accidental application of salicylic acid packed in a plastic dropper bottle
Virgilio Galvis, Alejandro Tello, Néstor I. Carreño, Camilo A. Niño, Natalia A. García, Valeria Otoy, Rodrigo Arana..... 456

- Congenital Langerhans cell histiocytosis
Katherine Barrios, Óscar Patiño, Nelson Muñoz, Carlos Moneriz..... 464

- Importance of clinical and laboratory characteristics in the diagnosis of dengue and chikungunya co-infection: Probable case report
Berta Nelly Restrepo, Margarita Arboleda, Katerine Marín, Paola Romero, Ana Luisa Muñoz, Irene Bosch..... 472

Essay

- Immunological follow-up of patients with renal transplants: A proposal for clinical practice in Colombia
Melissa Andrea Ortiz, Cristiam Mauricio Álvarez, Ana María Arrunátegui, Yazmín Rocío Arias, Adriana Villegas..... 479

Original article

- Actinic prurigo in a dermatological reference center in Colombia: 108 cases
Andrea Carolina Pardo-Zamudio, Martha Cecilia Valbuena, Héctor David Jiménez-Torres, Claudia Carolina Colmenares-Mejía..... 487

- Post-transplant lymphoproliferative disorders in a cohort of adult patients with a liver transplant from a reference hospital in Bogotá, Colombia
Leonardo F. Jurado, Andrés Gómez-Aldana, Mónica Tapias, Daniela Cáceres, Alonso Vera, Rocío del Pilar López-Panqueva, Rafael E. Andrade.... 498

- A survey of tire-breeding mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Dominican Republic: Considerations about a pressing issue
Mikel A. González, María Altagracia Rodríguez-Sosa, Yohan Enmanuel Vásquez-Bautista, Elizabeth del Carmen Rosario, Jesús Confesor Durán-Tiburcio, Pedro María Alarcón-Elbal..... 507

- Biogeographical factors determining *Triatoma recurva* distribution in Chihuahua, México, 2014
María Elena Torres, Hugo Luis Rojas, Luis Carlos Alatorre, Luis Carlos Bravo, Mario Iván Uc, Manuel Octavio González, Lara Cecilia Wiebe, Alfredo Granados..... 516

- Characterization of patients diagnosed with congenital hypothyroidism at the Hospital Universitario San Ignacio between 2001 and 2017
Lorena Peñaloza, Catalina Forero, Camila Céspedes..... 528

- Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in an asymptomatic female population attending cervical cytology services of three healthcare centers in Medellín, Colombia
Nataly Orozco-Hoyos, Armando Baena, Carolina Montoya-Ruiz, Gloria I. Sánchez, Eliana Restrepo..... 534

- Factors associated with functional loss among community-dwelling Mexican older adults
Nicolás Castellanos-Perilla, Miguel Germán Borda, Álvaro Fernández-Quílez, Vera Aarsland, Hogne Soennesyn, Carlos Alberto Cano-Gutiérrez..... 546

- Predominance of *Giardia duodenalis* All sub-assemblage in young children from Salvador, Bahia, Brazil
Flávia Thamiris Figueiredo Pacheco, Renata Kelly Novaes Rodrigues Silva, Silvia Souza de Carvalho, Felipe Carvalho Rocha, Gisele Maria Trindade das Chagas, Daisy Chagas Gomes, Hugo da Costa-Ribeiro Junior, Tereza Cristina Medrado Ribeiro, Ângela Peixoto de Mattos, Luciano Kalabric Silva, Neci Matos Soares, Márcia Cristina Aquino Teixeira..... 557

Brief communication

- Association between the use of *Cannabis* and elevated suicide risk in high school adolescents from Santa Marta, Colombia
Adalberto Campo-Arias, Yuli Paola Suárez-Colorado, Carmen Cecilia Caballero-Domínguez..... 569

Editorial

Vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿son una realidad para América Latina?

Ha vuelto una pandemia. A pesar de los grandes avances de la ciencia y el tan celebrado ingenio de nuestra especie, nuestra mejor defensa hasta ahora es simplemente quedarnos en casa, escondidos en nuestras cuevas para que el depredador no nos encuentre. Para los que al menos tengan un poco de humildad, es un momento de reflexión. Para los demás, es solo una cosa más que aniquilar.

Rodrigo García, "Carta a mi padre, Gabriel García Márquez,"
New York Times, 6 de mayo del 2020

Desde la aparición del coronavirus SARS-CoV-2 en China en diciembre del 2019 y el anuncio de la Organización Mundial de la Salud de que la enfermedad causada por el virus se conocería como COVID-19, en febrero del 2020, la pandemia ha seguido avanzando a nivel mundial. En septiembre del 2020 se reportó que los casos de infección por el SARS-CoV-2 habían superado los 28 millones y las 917.000 muertes.

La crisis sanitaria generada por el SARS-CoV-2 y el impacto que está teniendo en la economía mundial ejercen presión sobre las naciones afectadas, así que ha movilizó a los diferentes grupos de investigación y a la industria farmacéutica para acelerar los esfuerzos y encontrar una cura para la COVID-19. Aunque algunos avances se han obtenido en un corto periodo en la identificación de agentes terapéuticos que ayudan a combatir la infección, ningún medicamento ni producto biológico ha demostrado hasta el momento una efectividad total para eliminar el coronavirus.

Por ello, los grupos de investigación de todo el mundo han enfocado sus esfuerzos en la búsqueda de una vacuna que permita contener la pandemia. La colaboración entre el sector público, las universidades y el sector privado se ha convertido en una actividad esencial en la carrera para hallarla. Los expertos hablan de que se necesitarán entre 12 y 18 meses para contar con una primera vacuna que haya sido evaluada desde la fase preclínica hasta la etapa clínica (fase 3), lo que permitiría emitir una aprobación de urgencia para empezar a producirla masivamente. Este avance acelerado se ha logrado gracias a que los investigadores están basando el diseño de las vacunas experimentales contra la COVID-19 en conocimientos obtenidos al desarrollarlas contra otros coronavirus. Dicho aprendizaje ha permitido la identificación rápida de epítomos específicos para el blanco, los cuales permitirían producir anticuerpos neutralizadores. Además, las plataformas que se están utilizando logran inducir tanto la reacción efectiva de las células T como la de potentes anticuerpos neutralizadores y pueden incorporar, asimismo, productos adyuvantes que mejoran la inmunogenicidad.

Citación:

Torres AG. Vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿son una realidad para América Latina? Biomédica. 2020;40:424-6.

La carrera para producir una vacuna efectiva contra la COVID-19 está entrando en las etapas finales de los estudios clínicos en humanos: hasta el 29 de julio pasado, el panorama de las vacunas candidatas incluía 25 en fase de evaluación clínica y 139 en fase de evaluación preclínica. Al menos cuatro de ellas son las que están más cerca de probar su efectividad y seguridad en la fase clínica 3, por lo que es importante que el lector conozca con mayor detalle cómo están hechas y qué probabilidad hay de recibir alguna de ellas. Las vacunas experimentales más avanzadas en su evaluación clínica son las producidas por Sinovac Biotech (China), la conocida como ChAdOx1 nCoV-19 de la Universidad de Oxford/AstraZeneca (Reino Unido), la desarrollada por la compañía Moderna (Estados Unidos) y la de la compañía Pfizer en colaboración con BioNTech (Estados Unidos).

La vacuna de Sinovac Biotech está siendo probada en Brasil en colaboración con el Instituto Butantan, el principal centro inmunológico de referencia de ese país, cuyo objetivo es llegar a probar la vacuna en 9.000 voluntarios. La “CoronaVac” se basa en partículas inactivadas del virus SARS-CoV-2 que no producen la enfermedad, pero sí permiten generar una reacción inmunitaria óptima. Si la vacuna resulta segura y efectiva en los estudios clínicos de fase 3, el Instituto Butantan tendrá el derecho de producir 120 millones de dosis, de las cuales Brasil podrá contar con 60 millones para su distribución sin tener que comprarla en el exterior. Otros países de Latinoamérica, como Chile, han firmado convenios con esta compañía para probar la vacuna en su población y, así, tener la opción de contar, por lo menos, con 20 millones de dosis el próximo año, una vez se obtenga la licencia.

La vacuna de Oxford/AstraZeneca, también conocida como AZD1222, está diseñada a partir de un virus genéticamente modificado que causa resfriado común en chimpancés pero que no causa infecciones en los humanos, aunque la modificación genética lo haya hecho más semejante al coronavirus. Algunos resultados publicados recientemente demostraron que esta vacuna tiene la capacidad de generar anticuerpos neutralizadores y células T con una sola dosis, según las pruebas hechas en cerca de 1.000 voluntarios. Actualmente, se están enrolando 8.000 voluntarios para participar en la fase 3 que se llevará a cabo en el Reino Unido. La compañía AstraZeneca tiene la licencia para producir la vacuna, lo que incluye un acuerdo para producir miles de millones de dosis con el Instituto de Sueros de la India, con la intención de distribuirla en el 2021 en países de bajos y medianos recursos a un costo estimado de € 2,5 la unidad. Entre los gobiernos latinoamericanos que han firmado acuerdos con esta compañía, está el brasileño, que acordó adquirir 100 millones de dosis una vez se tenga la licencia para su distribución.

Las vacunas de Moderna y Pfizer se basan en una nueva tecnología que permite su desarrollo y manufactura más rápidamente que los métodos tradicionales, pero este tipo de vacuna no se ha aprobado antes para su uso en humanos. La tecnología utiliza ARN mensajero, o lo que se conoce como ARN mensajero sintético (mRNA), que no causa infección ni síntomas asociados con la COVID19, pero que, al inyectarse e introducirse en las células humanas, genera un fragmento de la proteína de la espícula del coronavirus, lo que es suficiente para que se dé la reacción inmunitaria.

La vacuna de Moderna se conoce como mRNA-1273. En un estudio clínico dirigido por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAD) de Estados Unidos, la vacuna resultó en general segura y fue bien tolerada por los participantes, que desarrollaron anticuerpos neutralizadores

contra el virus. Esta vacuna es parte del proyecto del gobierno de este país conocido como *Operation Warp Speed* (operación máxima velocidad), diseñado para acelerar la producción de una vacuna y tener 300 millones de dosis seguras y efectivas para enero de 2021. Esta vacuna se encuentra en etapa de evaluación clínica de fase 3, en 30.000 adultos y 89 sitios de investigación clínica. El acceso a ella en Latinoamérica será limitado hasta que los Estados Unidos hayan completado el número de dosis necesarias para su población.

La vacuna de Pfizer, conocida como BNT162b2, ha recibido la aprobación *fast track* de la *Federal Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA), lo que permite acelerar la producción y la investigación, y puede repercutir en la rapidez con la que saldrá al mercado. Los estudios clínicos iniciales con distintas dosis de la vacuna demostraron que los títulos de anticuerpos que se produjeron fueron mayores que los de los pacientes que se han recuperado de la COVID-19. Pfizer inició los estudios clínicos de la fase 3 en julio de este año con 30.000 voluntarios y, si los resultados son positivos, se ha acordado la producción de cerca de 100 millones de dosis para finales del 2020 y de 1.300 millones de dosis para finales del próximo año. Además de los Estados Unidos, el único país en Latinoamérica que estableció un acuerdo con BioNTech-Pfizer es Argentina, donde se llevará a cabo una de las fases clínicas para probar la efectividad de la vacuna.

Una vez se demuestre que una de estas vacunas es segura y efectiva, la única barrera que quedaría por vencer para producir suficientes dosis sería la capacidad mundial para hacerlo. Infortunadamente, hay barreras artificiales en el camino de la vacuna. Las leyes de propiedad intelectual confieren a las compañías farmacéuticas los derechos exclusivos para producir las vacunas por cierto número de años con el objetivo de ayudar a que recuperen el costo de la inversión y la innovación. En muchas ocasiones, sin embargo, se abusa de los derechos de propiedad intelectual y se crean monopolios, que, en el caso de la vacuna contra la COVID-19, resultaría en una amenaza real que limitaría su acceso y causaría desabastecimiento y retrasos innecesarios en su producción, lo que sería letal para la población.

Los países latinoamericanos deben acelerar las conversaciones con la Organización Mundial de la Salud, las compañías farmacéuticas y otras organizaciones internacionales para garantizar el acceso inmediato a una o varias de las vacunas disponibles u obtener los derechos para iniciar la producción interna de suficientes dosis que les permita empezar a proteger a su población más propensa.

Alfredo G. Torres

Department of Microbiology and Immunology, Sealy Center for Vaccine Development, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Reseña histórica

***De curandis hominum morbis*: una receta médica del siglo XVIII para el sarampión y las viruelas en el Nuevo Reino de Granada**

Alejandra Lozano¹, Julio César Martínez¹, Jorge Uribe², Alberto Gómez³, Sneider Alberto Figueredo¹, Ignacio Briceño¹

¹ Grupo de Genética Humana, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Facultad de Ciencias Sociales, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

En el Archivo Histórico de la Biblioteca “Octavio Arizmendi Posada” de la Universidad de La Sabana, se encuentra una colección de más de un centenar de recetas médicas de finales del siglo XVIII donadas por el presbítero Cipriano Rodríguez Santa María, epónimo institucional del archivo. Estos textos son un legado histórico médico y un fundamento para comprender la terapéutica colonial y tradicional de diversas enfermedades. En este artículo, se describen algunas recetas para el tratamiento de la viruela y el sarampión, como aporte a la historia de la medicina en Colombia.

Palabras clave: historia de la medicina; sarampión; viruela; registros médicos; historia natural; prescripciones; medicina tradicional.

***De curandis hominum morbis*: An 18th century medical prescription for measles and smallpox in the Nuevo Reino de Granada**

A collection of more than one hundred medical recipes from the late 18th century was donated by Presbyter Cipriano Rodríguez Santa María, institutional eponym of the collection at the Historical Archive “Octavio Arizmendi Posada” of the library of the *Universidad de La Sabana* in Colombia. These texts represent an important historical and medical legacy and they constitute an important basis for understanding the colonial and traditional therapeutics related to various diseases. In this article, we describe one of these recipes for the treatment of smallpox and measles as a contribution to the history of medicine in Colombia.

Keywords: History of medicine; measles; smallpox; medical records; natural history; prescriptions; medicine, traditional.

Hasta el siglo XVII, la medicina continuaba siendo una ciencia poco desarrollada a pesar de los grandes avances alcanzados por la humanidad en varios campos del conocimiento. No obstante, a partir de la segunda mitad de ese siglo y hasta comienzos del XIX, surgieron varias teorías médicas que entrarían a disputar un lugar preeminente frente a las ideas de Galeno (130-210 d. C.), cuya vigencia sobrepasaba los 1.500 años. Dichas teorías se enmarcaron en sistemas médicos conocidos como la yatroquímica, la yatromecánica, el animismo y el vitalismo, el solidismo, el brownismo, el mesmerismo, etc., escuelas de pensamiento terapéutico que dieron lugar a diferentes conceptos de enfermedad y, por consiguiente, a la modificación de los tratamientos utilizados hasta entonces. Cabe destacar la gran influencia que, en esos años, tuvieron las diferentes corrientes del pensamiento filosófico en la evolución de la ciencia médica de la época. Asimismo, deben considerarse hechos de importancia histórica como la Revolución Francesa, que sirvieron de contexto y tuvieron impacto en la sociedad del siglo XVIII, preparando, estimulando y, finalmente, consiguiendo la transformación científica de la medicina.

La medicina antigua recurría al uso de productos de la naturaleza, y los tratamientos se basaban en conocimientos botánicos y naturistas con poco fundamento médico, especialmente sobre las bases fisiopatológicas y farmacológicas de las enfermedades. En el caso del Virreinato de la Nueva Granada, los documentos históricos dan fe de ello al reseñar el uso de recetas médicas y tratamientos elementales elaborados con productos naturales: plantas, agua y algunos minerales.

Recibido: 21/03/2019

Aceptado: 17/03/2020

Publicado: 14/04/2020

Citación:

Lozano A, Martínez JC, Uribe J, Gómez A, Figueredo SA, Briceño I. *De curandis hominum morbis*: una receta médica del siglo XVIII para el sarampión y las viruelas en el Nuevo Reino de Granada. *Biomédica*. 2020;40:427-37.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.4995>

Correspondencia:

Ignacio Briceño, Grupo de Genética Humana, Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común, km 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia
Teléfono: (310) 854 1349
ignaciobb@unisabana.edu.co

Contribución de los autores:

Alejandra Lozano: transcripción, análisis, discusión y redacción del manuscrito

Julio César Martínez: análisis y discusión

Jorge Uribe: transcripción, análisis histórico y discusión

Ignacio Briceño: planteamiento y diseño de la investigación, discusión y análisis

Alberto Gómez: planteamiento y diseño de la investigación, análisis y redacción del manuscrito

Sneider Alberto Figueredo: análisis y redacción del manuscrito

Financiación:

El proceso de investigación y publicación fue financiado por las universidades a las cuales están afiliados los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El conocimiento sobre las propiedades de los productos naturales se vio impulsado por la Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada, cuyo fin fue el estudio de los recursos naturales para su aprovechamiento en la ciencia. El director de la expedición fue José Celestino Mutis (1732-1808), quien viajó al Virreinato de la Nueva Granada como médico del Virrey Pedro Messía de la Cerda (1700-1783). Tras terminar el mandato del virrey en 1772, Mutis decidió permanecer en el territorio que lo había recibido en 1760, donde promovería nuevos tratamientos con base en los avances de la ciencia europea, incluida, por ejemplo, la variolización (1,2).

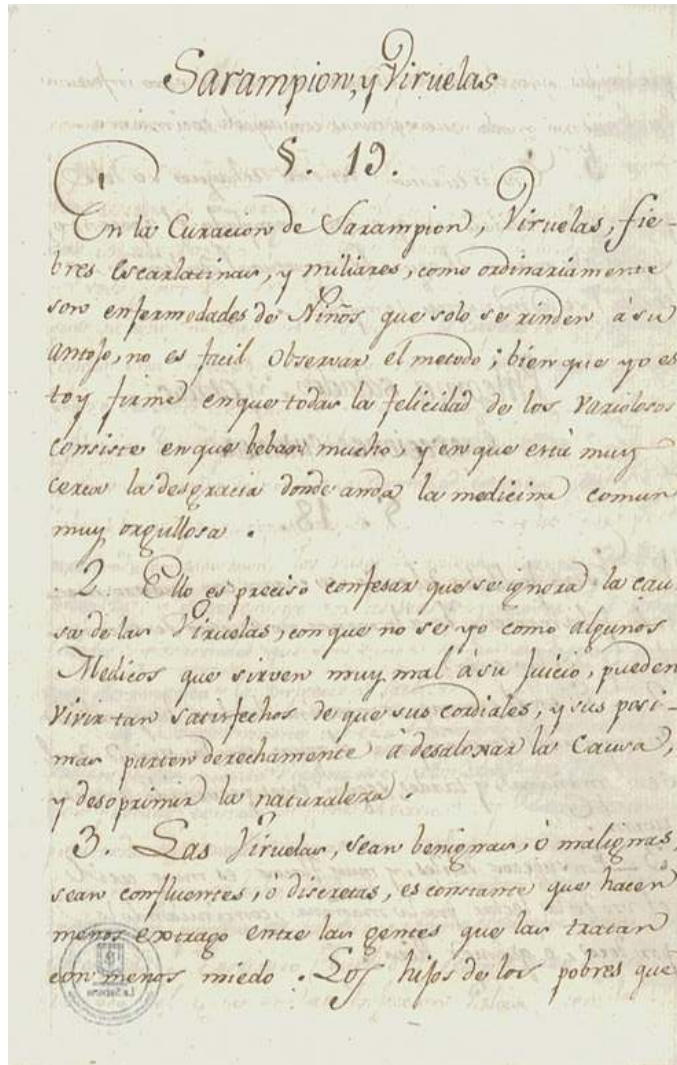
La viruela ha sido una de las enfermedades más devastadoras en la historia de la humanidad. Su erradicación en 1979, después de un exitoso programa de vacunación mundial, fue una de las victorias más importantes de la medicina moderna. Esta enfermedad infecciosa tuvo un terrible impacto en las poblaciones, a tal punto que suele mencionársela en muchos de los eventos históricos más destacados de la historia antigua. La infección viral recibe su nombre del término en latín *variola*, que hace referencia a las pústulas que aparecen en el cuerpo de los infectados. Era una enfermedad con una tasa muy elevada de morbimortalidad, con graves secuelas, entre ellas, ceguera, esterilidad y cicatrices en la piel. Muy contagiosa, se transfería por contacto directo con los fluidos corporales de los enfermos o, indirectamente, por el contacto con objetos contaminados (3).

La infección es causada por un virus de la familia Poxviridae, el cual es relativamente grande y de forma rectangular, con una membrana externa compuesta por lipoproteínas. Está codificado por un ADN de doble cadena resguardado en una gruesa capa, lo que le confiere gran resistencia y poder patógeno (4). El virus ingresa al organismo por las membranas mucosas del sistema respiratorio superior donde prolifera y, después, se desplaza por el sistema linfático hasta ingresar al torrente sanguíneo. Eventualmente, el virus invade la epidermis, lo que causa el síntoma más visible de la enfermedad: las pústulas. Los pacientes con viruela se caracterizaban por presentar sarpullido y lesiones en la piel que se hacían visibles simultáneamente con las lesiones en la orofaringe (5).

El flagelo del sarampión ha sido algo más benigno que la viruela, pues su mortalidad es menor. El virus que lo causa es esférico y su genoma contiene ARN de cadena sencilla, pertenece al género *Morbillivirus* de la familia Paramyxoviridae y su transmisión provoca una infección muy contagiosa que no tuvo contención hasta que se inició la aplicación de la vacuna elaborada a partir de virus vivos atenuados (6).

Hasta la fecha, el tratamiento de estas virosis no comprende estrategias diferentes a la administración de antipiréticos para controlar la fiebre y, en el caso del sarampión, de antitusígenos para moderar la tos. Antes de la introducción de las vacunas, el único recurso eran los tratamientos naturistas, como el que se presenta a continuación.

En la figura 1, se observa uno de los folios manuscritos en los que se detalla la receta para el sarampión y las viruelas, el cual se conserva en el Archivo Histórico “Cipriano Rodríguez Santamaría,” Fondo Manuel María Mosquera, de la Biblioteca “Octavio Arizmendi Posada” de la Universidad de La Sabana (Chía, Colombia). El documento llegó a manos del presbítero Rodríguez Santa María por estar emparentado con la familia Mosquera de Popayán, aunque no se especifica quién fue su propietario en dicha ciudad, ni el facultativo que la redactó. Tanto esta como las demás recetas conservadas



Fuente: Universidad de La Sabana, Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santa María, Fondo Manuel María Mosquera, caja: 10, carpeta: 2, 111 verso - 113 recto y 116 recto - 120 verso. Archivo completo disponible en: [https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140.Parte 4.pdf](https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140.Parte%204.pdf)

Figura 1. Receta para el sarampión y las viruelas

en el archivo se pueden consultar en línea en <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140, parte 4.>

Transcripción de las recetas

“Sarampión y viruelas - S19

1. En la curación de Sarampión, Viruelas, Fiebres escarlatinas, y miliars, como ordinariamente son enfermedades de niños que solo se rinden a su antojo, no es facil observar el método; bien que yo estoy firme en que toda la felicidad de los variolosos consiste en que beban mucho, y en que está muy cerca la desgracia, donde anda la medicina comun muy orgullosa.
2. Ello es preciso confesar que se ignora la causa de las Viruelas, con que no se yo como algunos Médicos que sirven muy mal a su juicio, pueden vivir tan satisfechos de que sus cordiales y sus posimas parten derechamente a desalojar la causa, y desoprimir la naturaleza.
3. Las Viruelas, sean benignas, o malignas, sean confluentes, o discretas, es constante que hacen menos estrago entre las gentes que las tratan con menos miedo. Los hijos de los pobres que las esperan a cuerpo descubierto, y aguantan su mal trato, sin implorar mas

socorro que el que les avisa su apetito, son sin comparación, mas afortunados que los hijos de los Señores cobardemente escondidos entre tapices, rodeados de asistentes, y muy proveidos de cordiales. Allí, porque se fia toda la curación a la naturaleza: aquí porque se desconfía de la naturaleza y se fia de la curación a la medicina. Pero que cosa mas comun que curarse con solo agua, o con poco mas que agua, las viruelas? Los muchachos, a la verdad, ni quieren, ni piden, ni toman otra cosa por mas ofrecimiento que les hagan. El año pasado de 53, hubo muchos Variolosos en (Alfotrin), y yo no recete más que ahora, á algunos agua sola (tal vez cocida con azogue) i de limon, i el cocimiento blanco, ó el agua natural, con la quarta parte de leche a lo mas Desto í de lo otro segun el gusto de cada uno, con la prevencion de que siempre que lo pidiessen se les diese a beber; y es constante que de tantos Variolosos como hubo solo murió uno, í otro, debiendo advertirse, que la constitución se explicó desde luego con malignidad. Asi pues,

4. En la curación del Sarampion, Viruelas y fiebres escarlatinas, y miliars (que en realidad solo se diferencia en el nombre) si la naturaleza procede con movimiento moderado, nada tiene que rezetar el Medico. Es prudencia entonces fiar á la naturaleza todo el negocio, dando a beber segun el metodo. Y aunque los muchachos beban con abundancia, y se resistan a tomar caldo, ó chocolate, no por eso se les retire la bebida, que yo aseguro, que no se moriran por esto. He asistido a muchisimos, que en 5, 6 y 8 dias no han querido tomar mas que agua, ni queria yo tomassen otra cosa, y a feé que esta particularidad no desayudo para su curación. Assi tengo por grandissimo error las amenazas, y el coco con que obligan a que coman a los niños.
5. Quando el movimiento es impetuoso, tiene muy bien lugar la Sangria en el principio de la curación de las Viruelas y demás fiebres eurruptivas; y luego el agua, segun el metodo: quando es tardo es muy favorable el uso de la aloja templada, de fermentaciones, y baños, con más abrigo que el que se requiere por lo comun, para que suavizada la resistencia del sólido pueda extenderse el movimiento asia el ámbito, y sucede la erupción según el deseo.
6. De este modo curo yo las Viruelas, y me persuado que no son curables, las que no se curan de este modo. Sino considerese bien la condicion de estos enfermos, que es lo que toman cada día y hagase de todo un computo con prudencia. Y verán que sola el agua hace en la curación toda la costa. [...]

Receta para las viruelas

Hase hallado una receta de Lugo para las viruelas q, aunq tarde, asido demucha importancia, y dice que aviendo dolor de cabeza y de espalda con calentura son ciertas las viruelas, y manda sangrar del brazo derecho vena de todo el cuerpo y si aprieta la calentura dos veces, y q tome luego lamedor agrio de sidras, limas, ó limones; haserçe tomando cantidad de agua, y echarle otro tanto de agrio de lo dicho, y asucar y le hara jarabe, y del ira tomando por todo el día de quando en quando una cucharada = El agua q ade beber cosida sin nada.

Después de salir las viruelas, no se sangre sino el con necesidad de gran calentura, ó q se este ahogando, ó inflamacion grande en el cuerpo, y ventosas saladas, particularmente con los niños, se ade usar en los hombrillos, y puntas de las nalgas, y tambien secas.

Para la garganta q de ordinario padecen, se hase gargarismo de sevada y llanten cosido, ó bledos con la sebadá, y después de cosido, hecharle vinagre de castilla y asucar.

Para las narises de aguamiel de avejas cosida, de miel una parte, y de agua siete = los ojos con agua de azafrán de Castilla =

Al cortar las viruelas se manda tener mucho cuidado q no les de el aire tan presto = y se conocera que esten maduras, quando esten blancas hasta la raíz = suelen tardar, ocho, nueve, y onse días conforme son = quando se corten las viruelas, se enjuagan con orines, y sal poca, y luego con un paño mandan q se enjuaguen. El comer sea pollos = masamorras de maíz, con guebos, y sin ellos con poca asucar=

Las ayudas hande ser á noche, y mañana de de cosimiento de malvas salvado y sebadá con manteca, sal, y asucar.

Agua para beber, ni se les quite, ni se les de mucha. El abrigo no hade ser, ni tampoco q les de el aire = estas viruelas vienen rebueltas con tabardillo y se conbierten en el por algunos descuidos en los viruelientos =

Curación para las Viruelas y Alfombrilla q todo el uno aunq mas maliciosa la alfombrilla.

Conocese si son viruelas las q quieren dar, a qualquiera Enfermo, en que abrá calentura con dolor de cabeza y dolor de garganta, y de rabadilla, y á muchos les duelen las espaldas, y les da comezon en las orejas, y en aviendo estas señales, ó qualquiera de ellas son ciertas las viruelas.

Ayudas =

La primera diligencia q se hade haser es hecharles una, ó dos aiudas, segun fuere el sujeto, y estas hande ser de cosimiento de malbas, un puñado de afrecho labado, con una raíz de bledos machacada, y un pedaso de rapadura, y la sal necesaria sin otra cosa ninguna, y despues de obrada, esto de allí a una ora se le dara un sudor de borrajas, y por la mañana, si la calentura es fuerte, y aviendo las señales dichas

Sangrias =

se le dara una sangría del brazo derecho de vena de todo el Cuerpo, y la cantidad q se sacare, sera segun fuere el sujeto, si robusto y mozo quatro, ó sinco onzas; y si devil tres onzas y si niño de uno, ó quatro años dos onzas, y el día siguiente se le hara sangría del otro brazo en la mesma conformidad = y sobre tarde ala orasion, los quajaran de ventosas

Ventosas =

desde las pantorrillas hasta la punta de las nalgas, y que esten hechadas un quarto de ora = y en quitandolas les daran una friega sobre ellas blandamte y en empesando á apuntar las viruelas los tendran en parte abrigada donde no les de el viento, y q esten abrigados escusando y ará candela en la parte donde estubiere el Enfermo.

Gargarismo

Y porque luego les da mucho dolor de garganta por las viruelas q en ella salen hande haser gargarismo cada rato, y este hade ser cosimiento de sevada cosida hasta q rebiente, y luego se le hande hechar unas ojas de llantén, y en dando un cruar, buscarla en una vasija, y hecharle un poco de sumo de moras, y otro poco de sumo de mansanas verdes y con esto tuvo haran gargarismo a menudo.

Ojos

Y si tubieren cargason, y dolor en los ojos se hade atender á ellos con mucho cuidado, porq no crien nube, esto se hace hechandoles cada rato en ellos con una pluma una gota del colirio siguiente = coser unas ojas de llanten, y en una poca de esta agua, hechar un poquito de aceite de guebo, q este se hase batiendo la clara hasta q toda se conbierta en espuma, y luego se pone a escurrir por gran rato y la q escurriere es el aceite, y asi mesmo se tomarán tres ebritas de asafrán de castilla, y se labaran en agua tibia y se moleran muy bien en una cuchara de plata, y de la agua del colirio se hecharán unas gotas para diluirlo, y esto se hechara endicho colirio=

Narises

Y si les salieren Viruelas en las narises, se coseran unas malvas, y en un poca de esta agua se hechara una cucharada de miel rozada, y afalta sera miel, d avejas con media cucharada de almibar en q aya ervido una poquita de rosa y de esta agua sorveran por las narices tivía cada dos, ó tres horas_____

Y si en la lengua salieren viruelas con el gargarismo que queda dicho se templaran_____

Agua q hande beber

La agua comun q hande beber hade ser quebrantada y de sebada cosida hasta q rebiente, y en aviendo reventado, se echaran unas hojas de borraja, y unas ramitas de chulco, y sí aí pasas una dosena de ellas quitado los granos, y en dando un ervor con todo esto se apartara_____

Comer.

Pueden comer carnero, pollo, y gallina = y sino pudieren comer se les daran unas coladitas de quinua cocida dos veses, y en ella se le hechara una pechuga de ave bien molida = y tambien se les pueden dar coladas de sebada cosida sin cascara = y tal vez se les puede dar un guebo fresco hecho en almíbar y entre comida se les puede dar una tuna, ó un cogollo de lechuga.

Llagas en la boca

Si tubieren llagas en la voca puede tener en ellas un gajo de pína, por q le refresq, y castre, pero q no lo trague, y por q las viruelas despues de aver brotado bien, suelen meterse adentro, aplanarse, de modo q no quedan abultadas,

Quando se entran ô aplanan

y nada de esto es bueno porq suele resultar un trabajo y suele resultar esto de malicia del humor, ó de desabrigo, ó de lebantarse, y de qualquiera causa q sea, es presiso ocurrir al reparo, y esto se hace dandoles á beber el peso de un real de semilla de inojo molida en agua rosada tibia = y otras veses el peso de medio real de piedra besar, molida, y en agua rosada tibia, y en el comedido los restregaran con ortigas fuertes empesando desde los pies

por detras y por delante subiendo subiendo para arriba hasta los ombros; y otras veces los cuajaran de ventosas, las primeras desde las pantorillas hasta las puntas de las nalgas, y las segundas en todo el cuerpo hasta q las viruelas buelban a abultarse, q entonces se asegura el enfermo = y sino buelben a abultar con las diligencias dichas, es mala señal.

A los cinco, ó seis días de brotadas las viruelas estaran ya en salen, y maduras, y entonces se hande rebentar punzandolas con un alfiler de oro, ó de los ordinarios, como no sea de yerro, y despues de rebentadas se hande enjugar blandamte con un pañito tibio, y estandolo se hara una salmuera, no fuerte, y en ella se hechara una cucharada de arina de abas crudas y mandadas, y otra cucharada de arina de lentejas crudas y se pondra a calentar, y con esto untaran en las viruelas con un pañito, y si despues bolvieren á llenar se algunas, se punzaran, y untaran como queda dicho, y despues de hecha esta diligencia, los dejaran hasta q se haran secando, y cayendose las costras, y se advierte q al tiempo de secarse ay peligro de empeorar si hacen algun desman, ó se leban tan al viento.

Cursos

Si les dan cursos estando vrotadas las viruelas, no conbiene dejarlos correr, y ase se les hecharan ayudas, unas veses de almidon tostado en agua azerada, ó de las fraguas de los herreros con un terron de asucar, y despues de apartadas del fuego, se le hecharan dos guebos bien batidos con yema, y clara = y otras veses se haran de sebada tostada machacada, y puesta a coser con media gallina en bastante cantidad de agua q cuesa mucho tiempo hasta q la gallina casi se desbarate, y en estandolo se le hechan un puñado de afrecho labado, un poquito de rosa, y un terron de asucar, y colado esto hecharán dos yemas de guebos bien batidas= y ambas ayudas siempre q se hechen hande ser tibias y así mismo les daran coladas de almidon tostado hechas en agua azerada, y una cucharada de agua rosada, y mientras duraren los cursos, no les daran agua q se á dicho arriba, sino q beban agua azerada, y poca = y si tubieren debilitación, les pondran en el estomago un pedasito de carnero joagado rozeandole unas gotas de vino blanco, y de agua rosada, y se lo quitaran quando este frio, poniendo en su lugar un pañito tibio.

Para la gente delicada en lugar de la salmuera, q se a dicho quando se punzen las viruelas, los podran untar con unguento satrino, y si no lo hubiere, se hara con la salmuera como queda dicho_____

Si quedaren mal humorados despues de secar las viruelas podrán purgarlos con onza, y media de maña en agua de vorrajas en q ará dado un ervor la oja de zen q se cogiere con dos dedos_____

Adviertase q si se cogiere muy robusto el cuerpo mal humorado en los principios, y se conociere que la calentura esta muy ardiente y con muchos desasosiegos el enfermo, aunq aya tres días, o quatro q broten las viruelas, se le podra dar otras dos sangrias de la vena q se a dicho de todo el cuerpo porq no es de esencia que con dos sangrias se haia de haser la curación, ni tampoco importa que ayan brotado las viruelas para que se deje de sangrar, como no pase del quarto dia, y en rigor de grave necesidad, los podran sangrar, aunq aya sinco días, q brotaron.

Quiera Dios que sea para honrar, y gloria suia, y para que se socorran los pobres que padecen achaq tan penoso, y molesto.

Demas de lo q se refiere en la receta adjunta para curar las viruelas se advierte las cosas siguientes.

Gargarismo

En el gargarismo, afalta de sumo de moras, y mansanas verdes, se puede suplir con el sumo de una lima, ó limon, y q estos gargarismos he hagan desde el principio, y a menudo; y si se hallan puchucululos, es gran medicina para darles deshechos, y con una poca de asucar, q templan famosamte las ansias, q son mortales las q padesen al brotar las viruelas, y esto se da frio, que refrigera, y aun repara el que salgan por dedentro, q es aloq se tira con los gargarismos.

Colirio

El colirio para los ojos, vasta q sea agua fría, y lava, y se le podra añadir el azeite de guebo, que es fácil, y tambien conbiene, q desde el principio, si sienten cargazon, y dolor en los ojos, se heche muy a menudo esta agua tirando a que resuelban y no salgan viruelas en ellos, q suelen segar.

Quando se entran ó aplanan

Aunq falten algunas de las cosas q se disen en la rezeta, lo q importa, si se reconoce q se entran ó aplanan, es tratar de que suden por todos los medios q fuere posible, q con esto buelben a brotar y tenerlos muy abrigados por defuera en todos tiempos y darles cosas frescas por la boca, es regla general.

Estando maduras

No conviene estando maduras las viruelas cortarlas por mas que los aconsejen, sino q basta con un trapo o paño de lienso tibio, irlas apretando, y las mas rebientan; y donde fuere necesario; lo mas q se permite es un rebentando con un alfiler que no sea de yerro, y luego enjugarlas con el paño tibio, y despues untarlas con un poco de salmuera q no sea muy fuerte, tibia.

Abrigo

El abrigo en todo caso importa mucho desde que empiesan á brotar hasta que estan bien sanos, y q lo q bebieren sea fresco.

Sangrias

Despues de secas las viruelas, quando ya se han descascarando, combienen dos sangrias de la vena de todo el cuerpo, y si han tenido muchas, y quedado mal humorados, que se reconosca q han menester mas, se les podran dar, y luego purgarlos con canafistola y mechoacan y la cantidad conforme a los sujetos”.

Análisis

Acorde con el desarrollo de la medicina de la época, en la receta es evidente la creencia en la utilidad del agua para sanar la enfermedad y como elemento central de los tratamientos expuestos en función de sus propiedades como desintoxicante y purificadora del cuerpo. En la primera parte del documento, se argumenta que el agua es, en esencia, lo que cura de raíz el mal, más allá de los efectos de los demás componentes referidos. En efecto, en el desarrollo de la receta se logra apreciar la convicción del autor sobre este punto en la siguiente cita: “Pero qué cosa más común que curarse con solo agua, o con poco más que agua, las viruelas”. En este orden de ideas, se puede comprender por qué la mayoría de los tratamientos descritos son hechos a base de agua o de diferentes componentes hídricos.

En cuanto a la etiología de la enfermedad, el autor manifiesta abiertamente que se ignora la causa de la viruela y que lo que se hace, en general, es tratar los síntomas visibles en el cuerpo del enfermo. También enuncia que la “cura” verdadera de los males viene de los productos que la naturaleza provee, de tal manera que el quehacer médico se relega a un segundo plano. El papel del saber médico no resulta tan importante como los beneficios de los componentes estrictamente naturales, cuya aplicación se plantea casi *motu proprio*, en calidad de recetas caseras. El mismo autor afirma que, si la enfermedad avanza de manera moderada, “nada tiene que recetar el médico”, como se evidencia en la siguiente cita: “Es prudencia entonces fiar a la naturaliza todo el negocio, dando a beber según el método”.

Las infusiones y mezclas con distintas hierbas, frutas y otras plantas, forman parte esencial del tratamiento de los pacientes con viruela. Sin embargo, todos los tratamientos expuestos solo reducen los síntomas de los pacientes, pero no erradican la causa de la enfermedad. Solo cuando se comprendió la etiología viral específica de estas enfermedades, después del hallazgo e implementación de la escarificación (en el caso de las viruelas), y el advenimiento de la microbiología y la inmunología, se logró abordar una aproximación preventiva.

En varios pasajes se menciona la sangría como tratamiento para los síntomas que provoca el virus en los pacientes. Para la época, la sangría era un procedimiento común que consistía en la extracción de sangre como medio de purificación del cuerpo, de evacuación de impurezas o de “humores” que estaban presentes en exceso, para que se nivelaran hasta llegar a un aparente equilibrio (7). En la receta se menciona que la sangría se hace principalmente

en los brazos, un día en el derecho y al día siguiente en el izquierdo, y se aclara que la profundidad de la incisión depende de la robustez, la fuerza y la edad del paciente. Queda claro, así, que muchos consideraban la sangre como el torrente por el que circulaban los componentes del cuerpo y, por ello, la sangría se hacía con el fin de controlar la fiebre, eliminar las toxinas, tratar los síntomas de algunas dolencias, incluso si no se conocía su origen, como en el caso del virus de la viruela. Otro efecto de las sangrías sería el de disminuir la inflamación provocada por las ventosas (efecto secundario del tratamiento) y por la infección, lo que en aquella época, naturalmente, no podía clasificarse como enfermedad infecciosa de origen hospitalario, puesto que los enfermos se trataban en sus propias casas.

En el manuscrito se menciona también el uso de los gargarismos a base, una vez más, de agua, los cuales debían hacerse repetidamente para aliviar el malestar de garganta producido por el virus y por la posible aparición de llagas. La mezcla empleada incluía cebada cocida, hojas de llantén (*Plantago major*), zumo de moras y de manzanas verdes o, en su defecto, frutas cítricas como la lima o el limón; cada ingrediente de esta mezcla aportaba alivio al paciente por razones que hoy están claras. La cebada, por ejemplo, tiene efectos antiinflamatorios y desintoxicantes, y el llantén es un cicatrizante y antiinflamatorio útil en la curación de heridas en la piel, cuyo uso está indicado en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, respiratorias y gastrointestinales, y también, como analgésico y antioxidante (8). Las frutas cítricas, por su parte, disminuyen o, por lo menos, alivian el dolor de garganta.

Se menciona, asimismo, el uso de ventosas sobre el cuerpo del paciente. Según la *Enciclopedia Moderna de Literatura, Ciencias y Arte*, del geógrafo español Francisco de Paula Mellado (1818-1876), la aplicación de ventosas es un método que consiste en provocar un vacío sobre una parte del cuerpo del paciente. En la enciclopedia citada se exponen dos tipos de ventosas: unas secas, que se aplican contra la hinchazón y la rubicundez de la piel, y otras escarificadas, que producen una evacuación de sangre más o menos abundante. Las ventosas sirven para extraer el pus o la sangre acumulada en una herida, para reestablecer el flujo humoral en la superficie de una úlcera o para determinar una irritación que puede comprometer un órgano. En la receta se menciona que es importante que las ventosas se apliquen con protección contra el frío y el viento y que el enfermo se mantenga preferiblemente en una zona caliente (9).

Según esta definición, la aplicación de ventosas no era, en sí, un tratamiento directo para tratar la viruela, pero sí contribuía a disminuir las dolencias y los síntomas de los enfermos. En el compendio de recetas se explica el método de aplicación de las ventosas: deben ponerse en el miembro inferior del paciente mientras este permanece acostado en un lugar caliente y protegido del frío durante el tratamiento y después de él.

Como el virus de la viruela afectaba cualquier tejido del cuerpo con el que entrara en contacto, los ojos no estaban exentos de su acción. Las infecciones en los ojos se presentaban en un estadio tardío de la viruela y causaban gran malestar a los enfermos. Aquí de nuevo aparece el agua como método curativo y, en este caso, era la base de los colirios o se empleaba en los paños de agua fría para refrescar la zona de la infección y de la inflamación.

Según la enciclopedia de Mellado, los colirios tienen distintas presentaciones farmacéuticas, en polvos para diluir o en líquido, siendo estos últimos los que más se mencionan en el recetario. En la enciclopedia también

se hace una distinción entre los colirios simples y los colirios compuestos, los primeros son aguas destiladas, como las de rosas, de llantén, de hinojo o de hoja de malva, todas ellos eficaces para reducir la inflamación en los ojos; los segundos son preparaciones complejas que, además de tener ingredientes naturales, incluyen elementos más complejos, como el sulfato de cinc. El colirio más conocido y, tal vez, el más eficiente de la época era el de agua de rosas y llantén (9). El colirio se empleaba para mitigar el daño que el virus provocaba en la piel de los enfermos y aliviar la sensación de cargazón que producía, así como el daño causado por las vejigas, esperando que se mejoraran y no salieran más, ya que se sabe que podían dejar ciego al paciente.

Es bien conocido que la viruela causaba una serie de llagas o de pústulas en la piel de los infectados, lesiones que solían dejar cicatrices en los sobrevivientes. La receta explica que las llagas debían dejarse madurar para, posteriormente, reventarlas con un alfiler, limpiar con un paño tibio y poner salmuera en el área. Después de reventar las llagas, debían aplicarse hojas de borraja (*Borago officinalis*) y ramas de chulco (*Oxalis corniculata*). La borraja es una planta con propiedades sudoríficas, diuréticas, antiinflamatorias y emolientes, útil en afecciones de las vías respiratorias, y beneficiosa para la piel; además, ayuda a disminuir la inflamación local y la sensación de picazón en la piel, lo que causa cierto alivio en los pacientes. Sin embargo, puede resultar tóxica debido a la presencia de alcaloides pirrolizidinícos, los cuales causan efectos hepatotóxicos y carcinogénicos. El chulco, por su parte, es una planta que disminuye la fiebre y que, en aplicación tópica, se emplea para tratar llagas en los labios, encías y lengua y, también, como ingrediente para hacer gargarismos (10,11).

Mencionado también en las recetas, el llantén tiene diversos efectos terapéuticos que se relacionan a continuación con base en dos referencias bibliográficas contemporáneas (12,13): como desinflamante y antiinflamatorio, sus hojas deben hervirse y estando tibias, colocarse como emplastos en la parte afectada; como remedio pectoral, por su contenido de ácido silícico y mucílagos; como cicatrizante, ya que estimula la regeneración y proliferación celular en el sitio de la lesión; contra las úlceras y las quemaduras en compresas; para aliviar las anginas en gargarismos y en colirio; para la conjuntivitis y la inflamación en los párpados; como astringente y para tratar quemaduras, enfermedades de la piel, picaduras de insectos, irritación en los ojos e inflamaciones en boca y garganta; como alivio de la irritación en las vías respiratorias superiores, y como antibiótico y antibacteriano.

Algunos de estos usos se mencionan en repetidas ocasiones en las recetas: en el tratamiento de los efectos de la viruela en la piel de los infectados, puesto que es desinflamante; como cicatrizante y para aliviar las anginas con gargarismos, y para la conjuntivitis y la inflamación de los párpados si se usa como ingrediente en los colirios. Sus hojas son astringentes y sirven para tratar quemaduras y áreas inflamadas y en las recetas se explica su uso en paños de agua tibia después de reventar las pústulas de la viruela.

Entre los documentos españoles y neogranadinos de la época con descripciones de la enfermedad, cabe mencionar el informe de 1782 de José Celestino Mutis titulado *Instrucciones sobre las precauciones que deben observarse en la práctica de la inoculación de la viruelas, formada de orden del superior Gobierno*, así como lo reportado en el *Tratado de medicina práctica* (1851) de Peter Frank, *et al.* (14), en el cual se define la viruela como

un exantema primitivo y contagioso, cuya erupción es precedida de fiebres, náuseas, vómitos y convulsiones en los niños, y sudor en los adultos. Al tercer o cuarto día, aparecen en la piel unas manchas rojizas con un punto duro en el centro, las cuales evolucionan a pústulas y vejigas que se llenan de una materia incolora. Si se procede a la desecación, lo que correspondería a reventarlas, dejan una cicatriz deprimida e hipercrómica en el lugar. La viruela puede ser discreta, con pústulas aisladas, o confluyente, con pústulas en racimos. En este tratado, así como en el recetario del Archivo Histórico que se comenta, se evidencia la creencia de que el humor y el estado de ánimo del paciente serían la razón de ser de los síntomas de la viruela, pero en el tratado no se menciona que las llagas de la viruela aparezcan en el interior del organismo, por lo que este tipo de condiciones puede pasar desapercibido y suele causar un exceso de saliva.

El curso clínico de la viruela se divide en cuatro periodos: el primero es el de la invasión, que es el tiempo más favorable para el uso de remedios; el segundo es el de la erupción; el tercero se caracteriza por la supuración y, durante el cuarto, ocurre la desecación. Esta misma evolución temporal se aplicaría a los síntomas del sarampión, cuyos efectos clínicos y causas específicas no están diferenciados en las fuentes contemporáneas a la receta que se comenta aquí. Para una contextualización del manejo terapéutico y el entorno social de estas virosis en el Nuevo Reino de Granada, y para ahondar en el sentido de la sangría como recurso principal, se pueden consultar otras fuentes historiográficas en las que se ha tratado el tema con autoridad (15-18).

Conclusión

En función de la progresiva obtención y suma de conocimientos, y con la llegada de nuevas tecnologías y prácticas unificadas a todos los rincones del planeta, el tratamiento de las enfermedades ha avanzado con relativa rapidez y los del pasado se han visto relegados a curiosidades históricas de carácter anecdótico. Sin embargo, debe considerarse que aquellos más o menos antiguos, como los expuestos a lo largo del presente artículo, permiten comprender mejor la terapéutica precientífica y, en algunos casos, promoverlos como recursos terapéuticos para aliviar la sintomatología de algunas enfermedades. El legado en las fuentes primarias conservadas en los archivos históricos puede iluminar, así, a los nuevos practicantes de la medicina y a los científicos contemporáneos, y darles la oportunidad de viajar al pasado para intentar comprender las costumbres de quienes nos precedieron.

Agradecimientos

Los autores reconocen la generosa asistencia ofrecida por Marcela Revollo Rueda, directora de los Archivos Históricos de la Biblioteca “Octavio Arizmendi Posada” de la Universidad de La Sabana.

Fuentes primarias:

Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santa María, Fondo Manuel María Mosquera, Universidad de La Sabana: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>

Referencias

1. Díaz S. La Real Expedición Botánica. Revolucionarios y científicos conspirando por la independencia. Fecha de consulta: 30 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.banrepcultural.org/biblioteca-virtual/credencial-historia/numero-240>

2. Bernal J, Gómez A. A impulsos de una rara resolución: el viaje de José Celestino Mutis al Nuevo Reino de Granada, 1760-1763. Primera edición. Bogotá: Siglo del Hombre Editores; 2010. p. 11-352.
3. National Geographic. Viruela. Fecha de consulta: 31 de marzo de 2017. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/viruela>
4. Smith KA. Smallpox: Can we still learn from the journey to eradication? *Indian J Med Res.* 2013;137:895-9.
5. Behbehani AM. The smallpox story: Life and death of an old disease. *Microbiol Rev.* 1983;47:455-509.
6. Floret D. Sarampión. *EMC - Pediatría.* 2016;51:1-10. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(16\)77915-7](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(16)77915-7)
7. Ramos-de Viesca MB, Aranda A, Dultzin B, Viesca C. La sangría como recurso terapéutico en las enfermedades mentales en el México del siglo XIX. *Salud Mental.* 2002;25:53-8.
8. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol.* 2000;71:1-21. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00212-9](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00212-9)
9. Medallo FP. "Ventosa". *Enciclopedia Moderna. Diccionario Universal de Literatura, Ciencias, Artes, Agricultura, Industria y Comercio.* Primera edición. Madrid: Establecimiento de Mellado, 1855, tomo 34, p. 52. Fecha de consulta: 3 de abril de 2017. Disponible en: https://archive.org/details/raha_102994/page/n541/mode/1up
10. Muñoz O, Montes M, Wilkomirsky T. Plantas medicinales de uso en Chile: química y farmacología. Primera edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2004. p. 112-6.
11. Asadi-Samani M, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: A review. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7:S22-8. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60199-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60199-1)
12. Restrepo M, Quintero PR, Fraume NJ, Palomino-Torres A. El milagro de las plantas: aplicaciones medicinales y orofaríngeas. Primera edición. Bogotá: Editorial San Pablo; 2005. p. 117-8.
13. Adom MB, Taher M, Mutalabisin MF, Amri MS, Abdul Kudos MB, Wan Sulaiman MWA, et al. Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:348-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.152>
14. Frank JP. Tratado de medicina práctica. Segunda edición. Madrid: Editor Proprietario Miguel Pacheco; 1851. p. 718.
15. Hernández de Alba G. Escritos científicos de don José Celestino Mutis. Bogotá: Instituto Colombiano de Cultura Hispánica; 1983. p. 293.
16. Silva R. Las epidemias de viruela de 1782 y 1802 en el Virreinato de Nueva Granada. Bogotá: La Carreta Editores; 2007. p. 215.
17. Restrepo-Zea E, Vileikis-Pinilla O, Escobar-Herrera AM. Biblioteca Médica Neogranadina 1755-1833. Bogotá: Universidad Santo Tomás – Universidad Nacional de Colombia; 2013. p. 409.
18. Kuriyama S. Interpreting the history of bloodletting. *J Hist Med Allied Sci.* 1995;50:11-46. <https://doi.org/10.1093/jhmas/50.1.11>

Images in biomedicine

Illustrated histopathological features of fatal dengue cases in Colombia

Jorge Alonso Rivera¹, Aura Caterine Rengifo¹, Édgar Alberto Parra², Jaime E. Castellanos³, María Leonor Caldas⁴

¹ Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Patología, Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

³ Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Subdirección de Innovación en Salud Pública, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Dengue is the most important arboviral disease in humans in tropical and subtropical countries and it is considered endemic by the World Health Organization. It has been estimated that 390 million cases occur annually, 96 of which are clinically diagnosed as symptomatic dengue fever (1). Although most infections are asymptomatic, the more severe forms of dengue (formerly called hemorrhagic or shock syndrome) may result in organ failure or death (2) with around a half-million cases reported each year, an estimated average of 10,000 fatal cases per year (between 1990 and 2013), and a peak in 2010 (11,302 fatal cases) (2). Dengue incidence has seen a 30-fold increase in the last 50 years (3) making it a major public health concern currently.

In Colombia, dengue virus infection has an endemic and epidemic behavior with a steady increment in the last 20 years. The Colombian national surveillance system reported the highest historic peak of dengue cases in 2010 (157,000 cases) with 9.777 severe cases and a worrisome number of 217 fatalities (2.28% lethality rate) (4). During 2011, there was a decrease in dengue cases but the lethality rate increased to 3.75% (5). The burden of the 2010 dengue epidemic was 14-fold higher than that of 2011 or 2012 (57.017 vs. 3.989 disability-adjusted life years were lost, respectively). Additionally, the estimation of the 2010 epidemic costs rose to USD\$ 65.5 million, almost four-fold higher compared to a regular endemic or epidemic year. Approximately 30% of these costs was linked to loss of income due to fatalities.

Dengue is caused by a virus from the *Flavivirus* genus of the Flaviviridae family and presents four antigenically different serotypes (DENV-1 to 4). Each serotype can produce asymptomatic infections or clinical signs and symptoms ranging from a mild febrile disease to a severe infection characterized by the imbalance of endothelial function leading to massive plasma leakage, severe hemorrhage, and multi-organ failure (6). The infection can be fatal and involve organs such as the liver, brain, spleen, lungs, and kidneys (7).

Dengue virus can infect different cell types and its pathological manifestations are variable (8,9). In the most severe cases, the damage in the vascular endothelium results in plasma extravasation and hemorrhage, liver function impairment with high transaminase levels, and histologic alterations (10-12).

The histopathological analyses of fatal cases indicate that the liver and spleen are the most affected organs during dengue virus infection. In the liver, it is common to find small necrotic foci, microvesicular steatosis, hyperplasia and apoptosis of Kupffer cells, lymphocyte infiltration in the portal tract and Councilman bodies (necrotic foci, acidophilic bodies, and pyknotic nuclei) (13-16), although intranuclear glycogen can be occasionally found (17).

Received: 12/04/2019

Accepted: 26/02/2020

Published: 03/03/2020

Citation:

Rivera JA, Rengifo AC, Parra EA, Castellanos JE, Caldas ML. Illustrated histopathological features of fatal dengue cases in Colombia. *Biomédica*. 2020;40:438-47.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5016>

Corresponding author:

Jorge Alonso Rivera, Avenida Calle 26 N° 51-20, Zona 6 CAN, Bogotá, D.C., Colombia
Telephone: (571) 220 7700, extension 1262
jrivera@ins.gov.co

Author contributions:

Jorge Alonso Rivera: Project design, tissue selection, histopathological analysis, image processing, and writing of the manuscript

Aura Caterine Rengifo: experimental design, histopathological analysis, and manuscript revision

Édgar Alberto Parra: histopathological analysis

Jaime E. Castellanos: Results analysis and manuscript revision

María Leonor Caldas: Project design, analysis of results, and manuscript revision

María Leonor Caldas: Project design, analysis of results, and manuscript revision

Funding:

This work was funded by the Colombian *Instituto Nacional de Salud* through Project CTIN 24-2015 and the Colombian *Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación*, Colciencias, Grant 757-2013.

Conflicts of interest:

The authors declare that there are no conflicts of interest.

The histopathological analysis of the spleen usually shows interstitial edema and white pulp vascular and cellular congestion with reactive hyperplasia (13,18). Atypical alterations have also been reported in the kidneys, lungs, heart, and the brain with hemorrhage, edema, and leukocyte infiltrates but no specific morphological findings in each tissue (8,19-22). On the other hand, immunohistochemistry for DENV antigens has revealed different distribution patterns: from the location of antigens in a single organ per case to the presence of antigens in multiple organs (8,9,18,22,23).

In the present study, we aimed to describe, illustrate, and compare different histological alterations found in 95 fatal confirmed dengue cases using 87, 42, 32, 37, 22, and 16 samples of liver, spleen, kidney, lung, heart, and brain, respectively. We reviewed histopathological slides with hematoxylin and eosin staining from 95 cases belonging to the pathology archive at the Colombian *Instituto Nacional de Salud*. The confirmation of death due to dengue virus infection was done using molecular techniques and the analysis of the clinical history of the cases.

The main alterations found in the liver were necrosis (78.2%) and hyperplasia of Kupffer cells (82.7%) while in the spleen, reactive plasmacytosis (69%) and vascular congestion (92.9%) were the most frequent findings. Edema was the most common alteration in the lungs (83.8%) and the brain (68.8%). Interestingly, most heart (77.3%) and kidney (65.3%) tissues had a normal histopathological aspect without any other specific finding (figures 1-12). Figure 13 illustrates in more detail the frequencies of the alterations found in each tissue.

The organs and its histopathological alterations

The liver

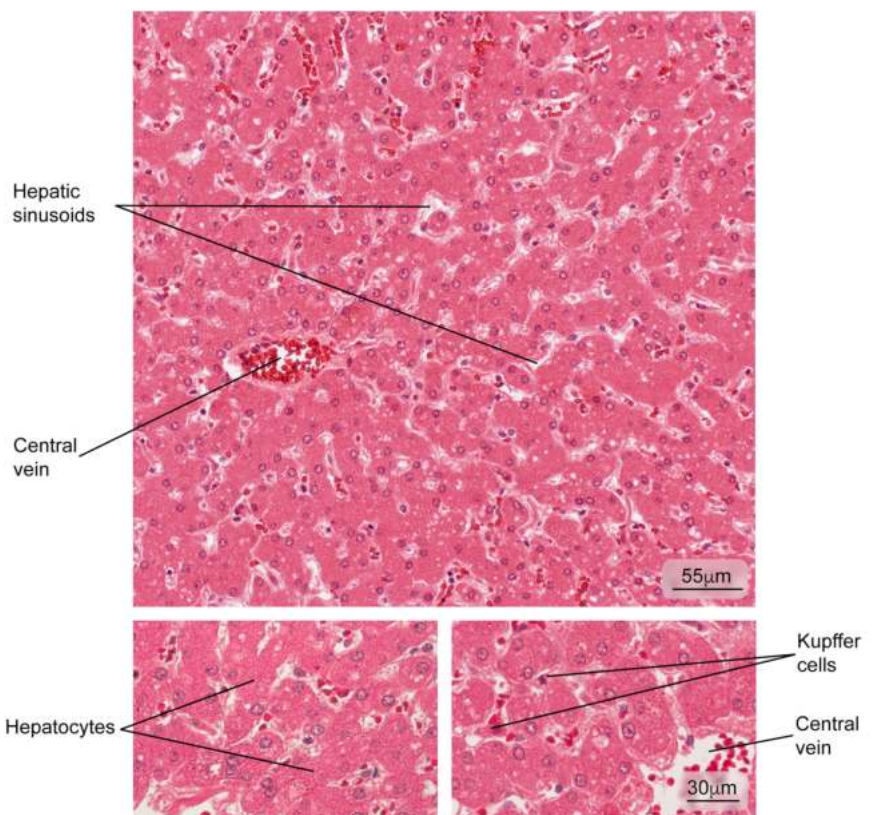


Figure 1. Normal liver tissue. Part of a hepatic lobule is observed; note the radial distribution of the hepatocyte plaques from the central vein. Some phagocytic cells (Kupffer cells) and hepatocytes in greater magnification are observed. Hematoxylin and eosin stain.

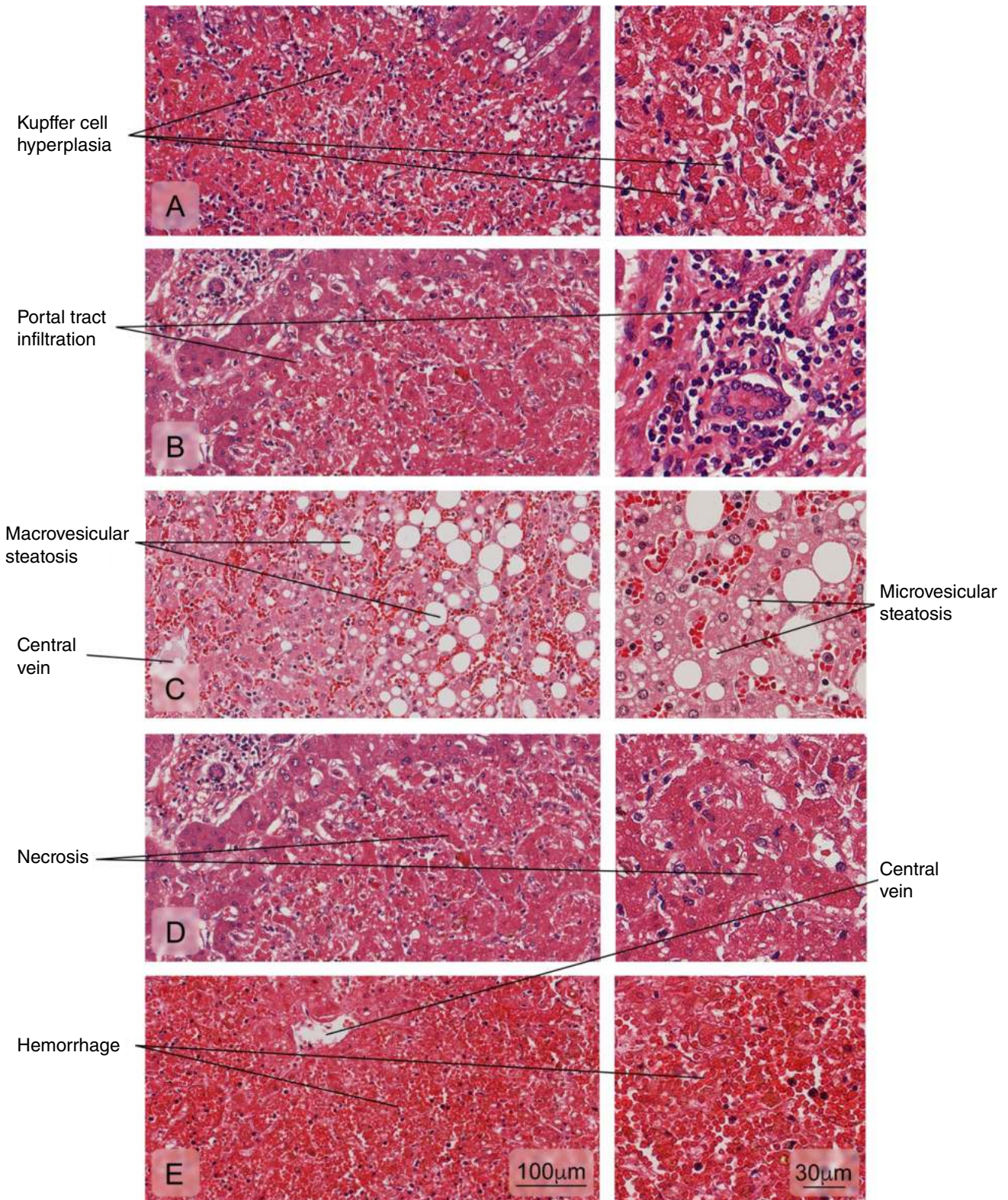


Figure 2. Alterations of the liver tissue showing: **A)** Kupffer cell hyperplasia; **B)** Portal tract leukocyte infiltration; **C)** Hepatic fatty degeneration (macro and microvesicular steatosis); **D)** An area of necrosis with loss of radial arrangement of hepatocyte plaques, a pale eosinophilic stain, and pyknotic or absent nuclei; **E)** Hemorrhages. Hematoxylin and eosin stain.

The spleen

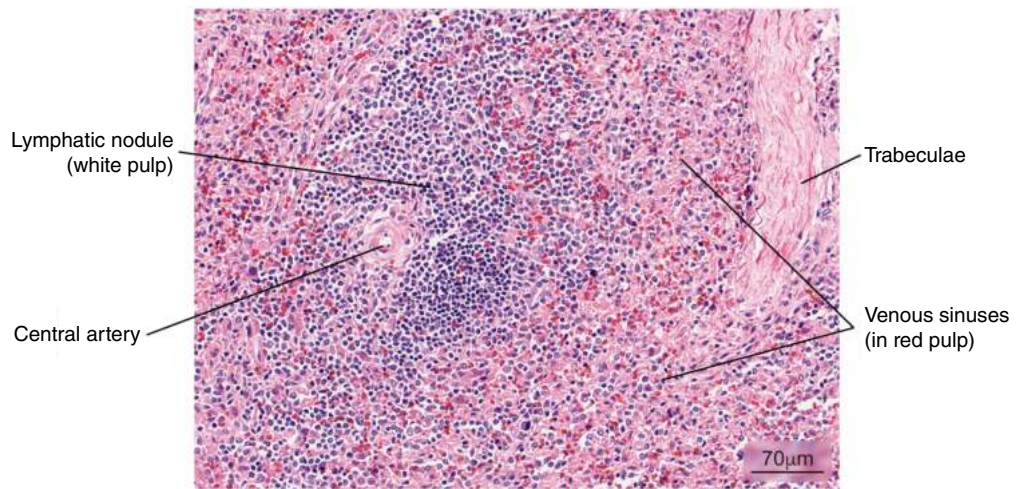


Figure 3. Normal splenic tissue. A small lymph node with a peripherally located central artery is observed. Connective tissue trabeculae are evident. Hematoxylin and eosin stain.

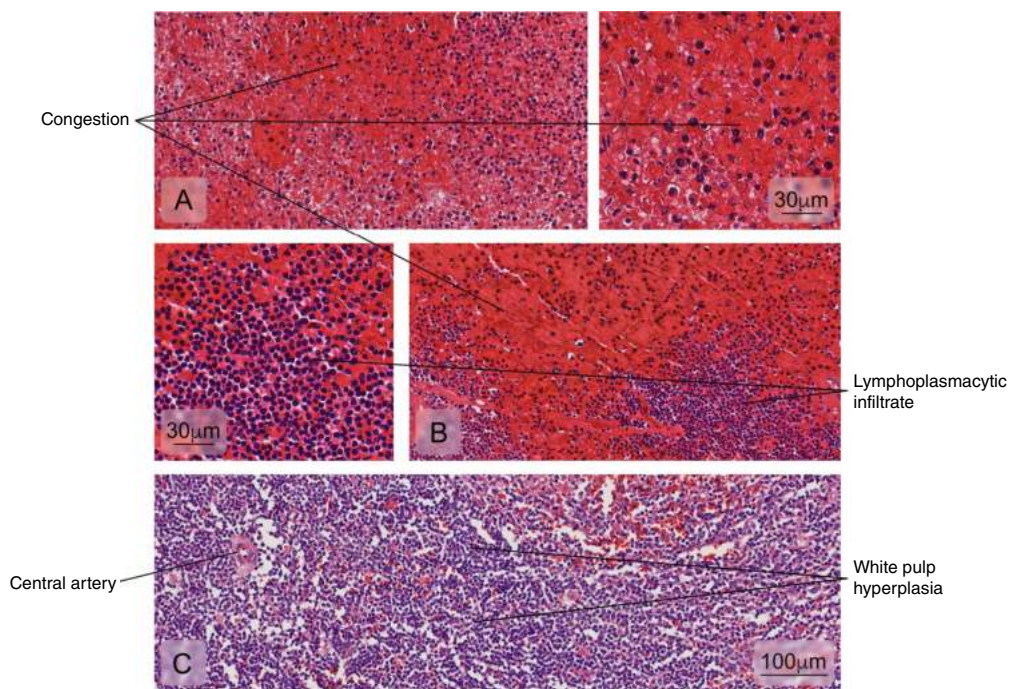


Figure 4. Different kind of splenic tissue alterations are illustrated in: **A)** Venous sinuses congestion in the red pulp, **B)** Lymphoplasmacytic cell infiltration in the red pulp, and **C)** White pulp hyperplasia. Hematoxylin and eosin stain.

The kidney

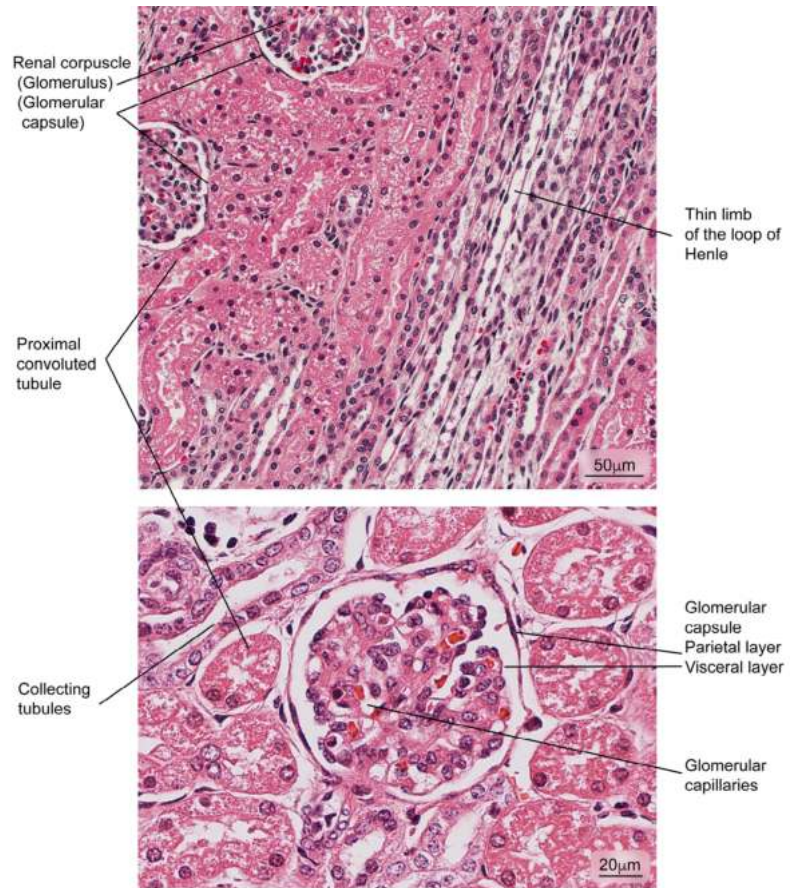


Figure 5. Aspect of normal kidney tissue. Renal corpuscles are observed in medullary areas and renal cortex; the glomerular capsule is shown in detail. Hematoxylin and eosin stain.

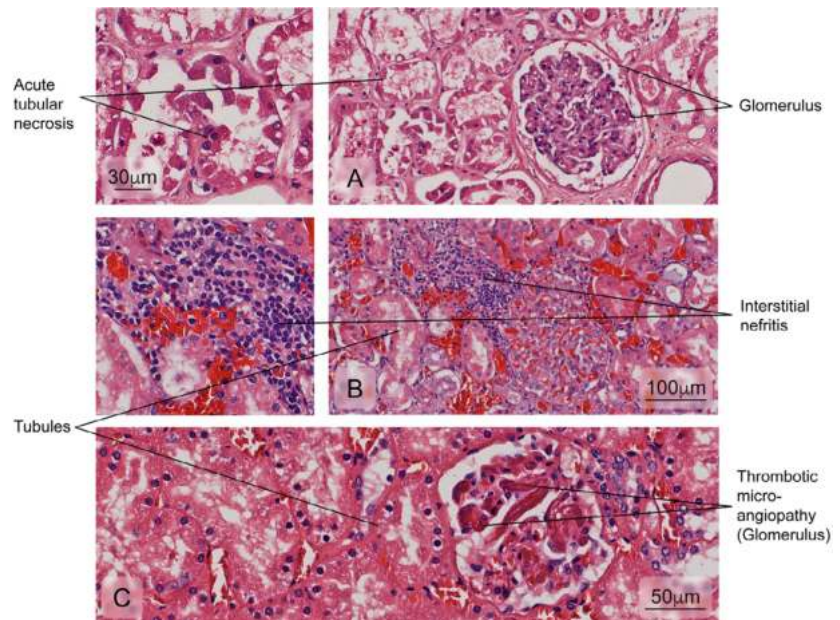


Figure 6. Alterations observed in renal tissue of cases. **A)** Necrosis of the tubular epithelium; **B)** Leukocyte infiltration of the interstitial space surrounding the renal tubules (interstitial nephritis), and **C)** Vascular lesions accompanied by intraluminal platelet thrombosis obstructing the vascular lumen (thrombotic microangiopathy). Hematoxylin and eosin stain.

The heart

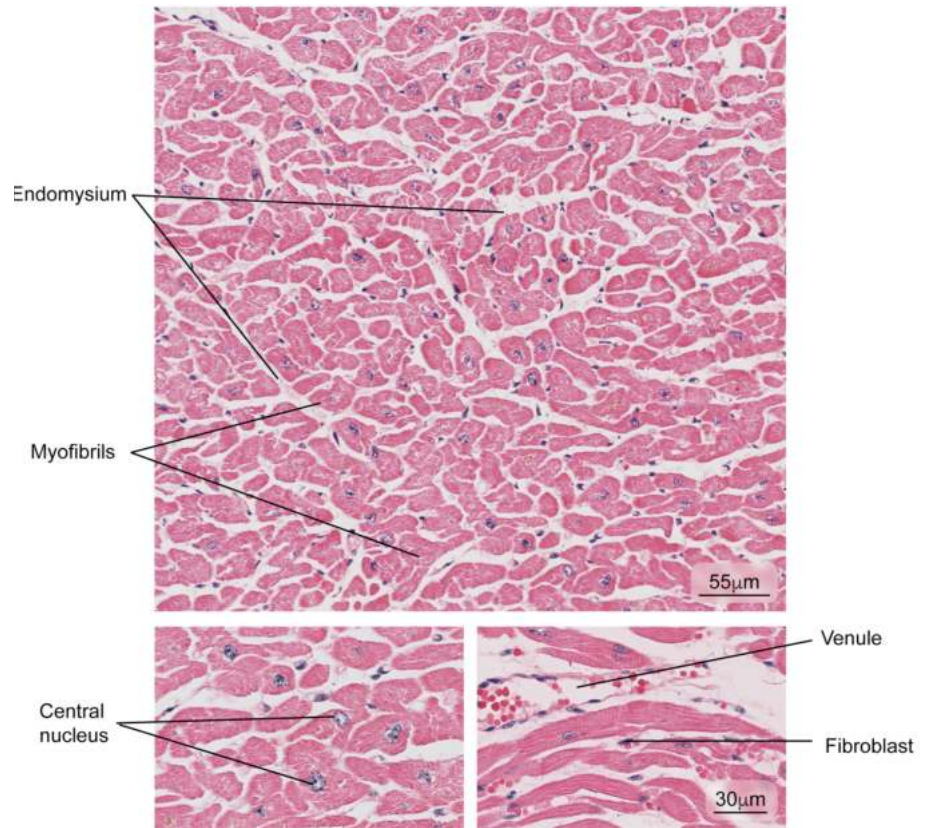


Figure 7. Aspect observed in patients with normal cardiac muscle tissue. The myocardium composed of cardiac muscle fibers, venules, and fibroblasts in the endomysium is observed. Hematoxylin and eosin stain.

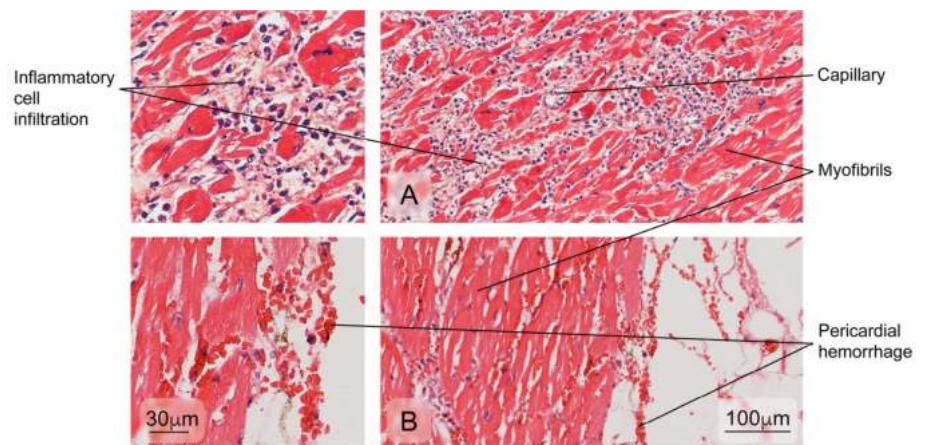


Figure 8. Aspect of cardiac muscle tissue in dead patients with anomalies. **A)** Inflammatory cell infiltration of the myocardium and **B)** pericardial hemorrhage. Hematoxylin and eosin stain.

The lung

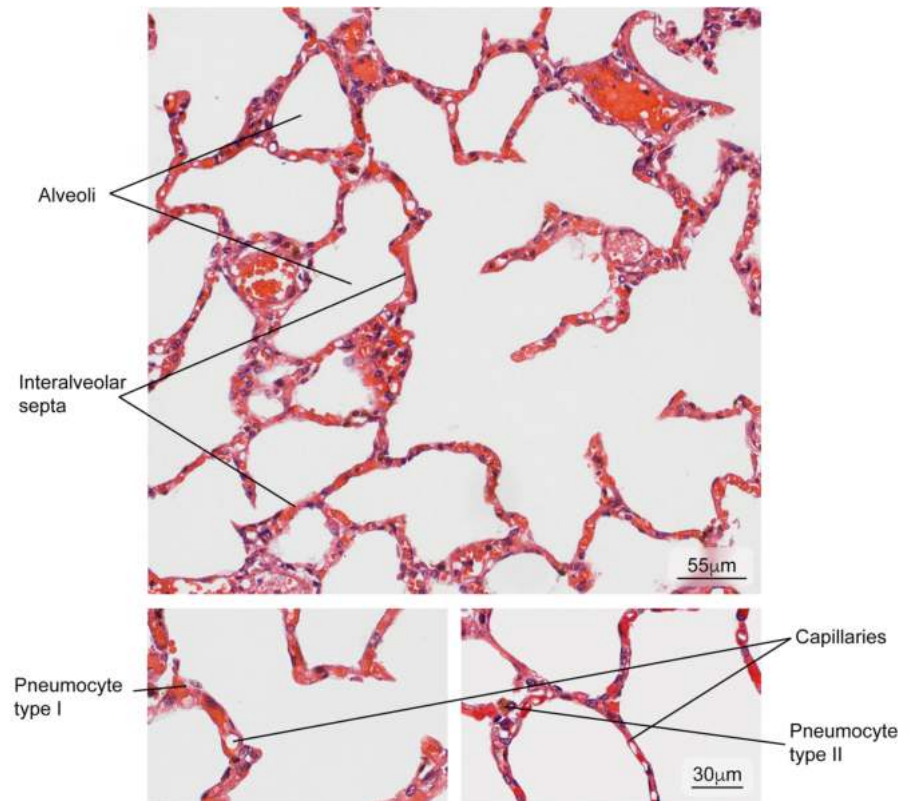


Figure 9. Normal lung tissue. Intrapulmonary structure with gaseous exchange (alveoli) and main cell types in the interalveolar septum (type I and II pneumocytes). Hematoxylin and eosin stain.

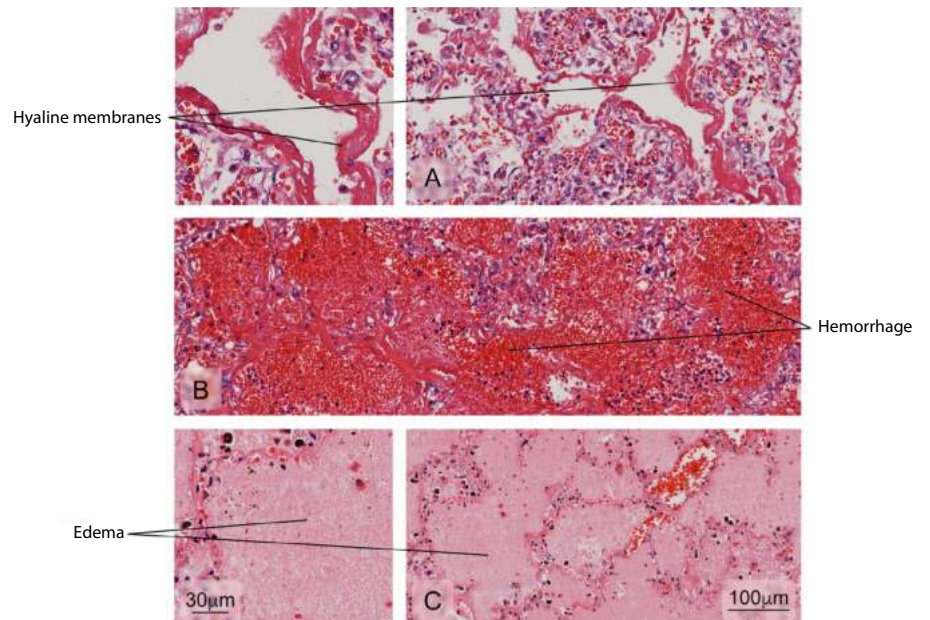


Figure 10. Alterations found in lung tissue of fatal dengue cases. Abnormal findings: **A)** Formation of hyaline membranes characteristic of diffuse alveolar damage (DAD); **B)** Severe hemorrhages in the alveoli; **C)** Presence of serous fluid in alveolar areas (edema). Hematoxylin and eosin stain

The brain

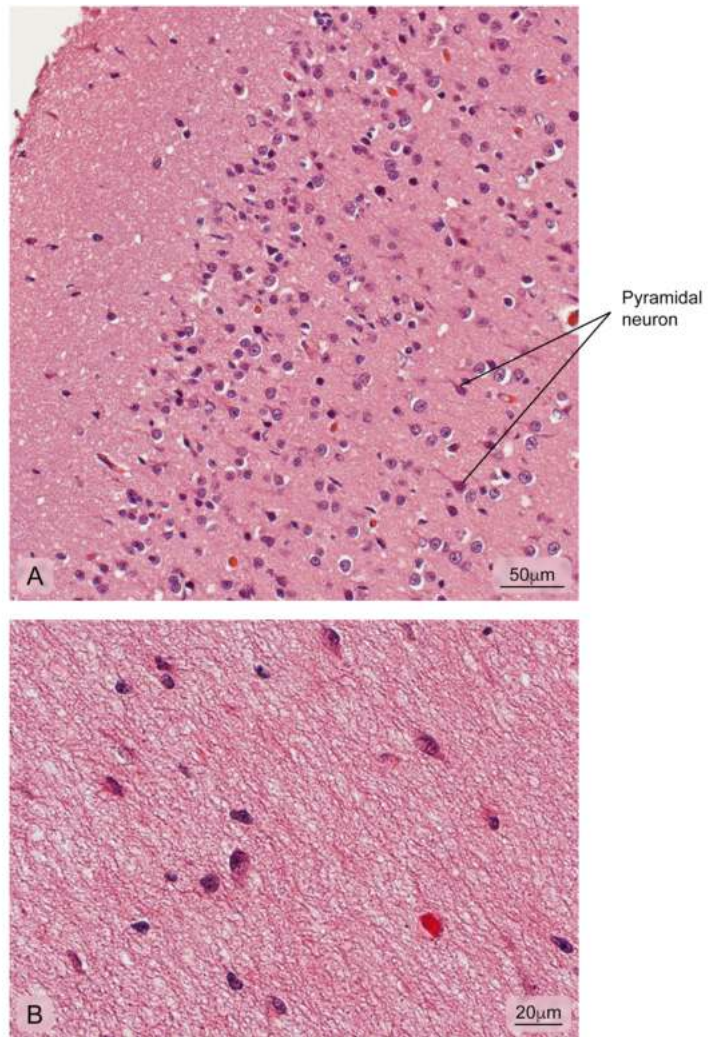


Figure 11. Normal cerebral cortex. **A)** Cerebral cortex outermost layer showing different kinds of neuronal bodies; **B)** More internal part of the cortex where the integrity of the neuropil is observed. Hematoxylin and eosin stain.

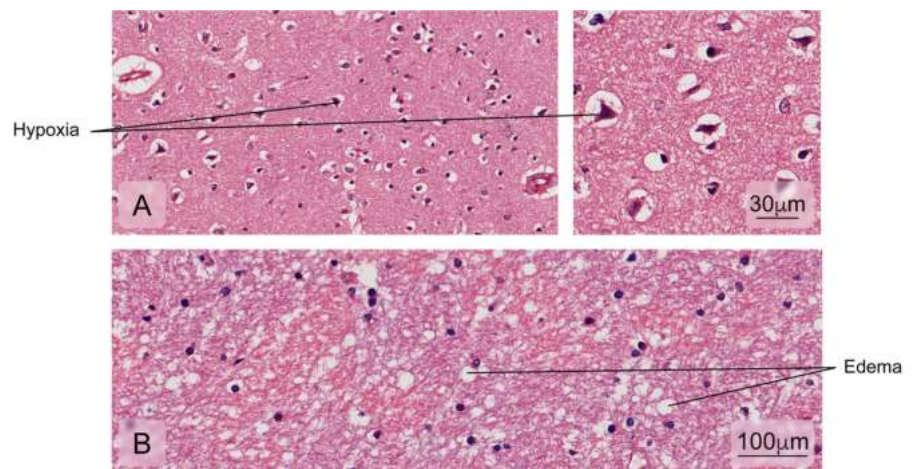


Figure 12. Alterations found in brain tissue-cerebral cortex. Some of the fatal cases presented: **A)** Decreased neuronal size due to retraction of the cytoplasm with nuclei pyknosis and hyperchromasia associated with hypoxic cortical changes; **B)** Edema. Hematoxylin and eosin stain.

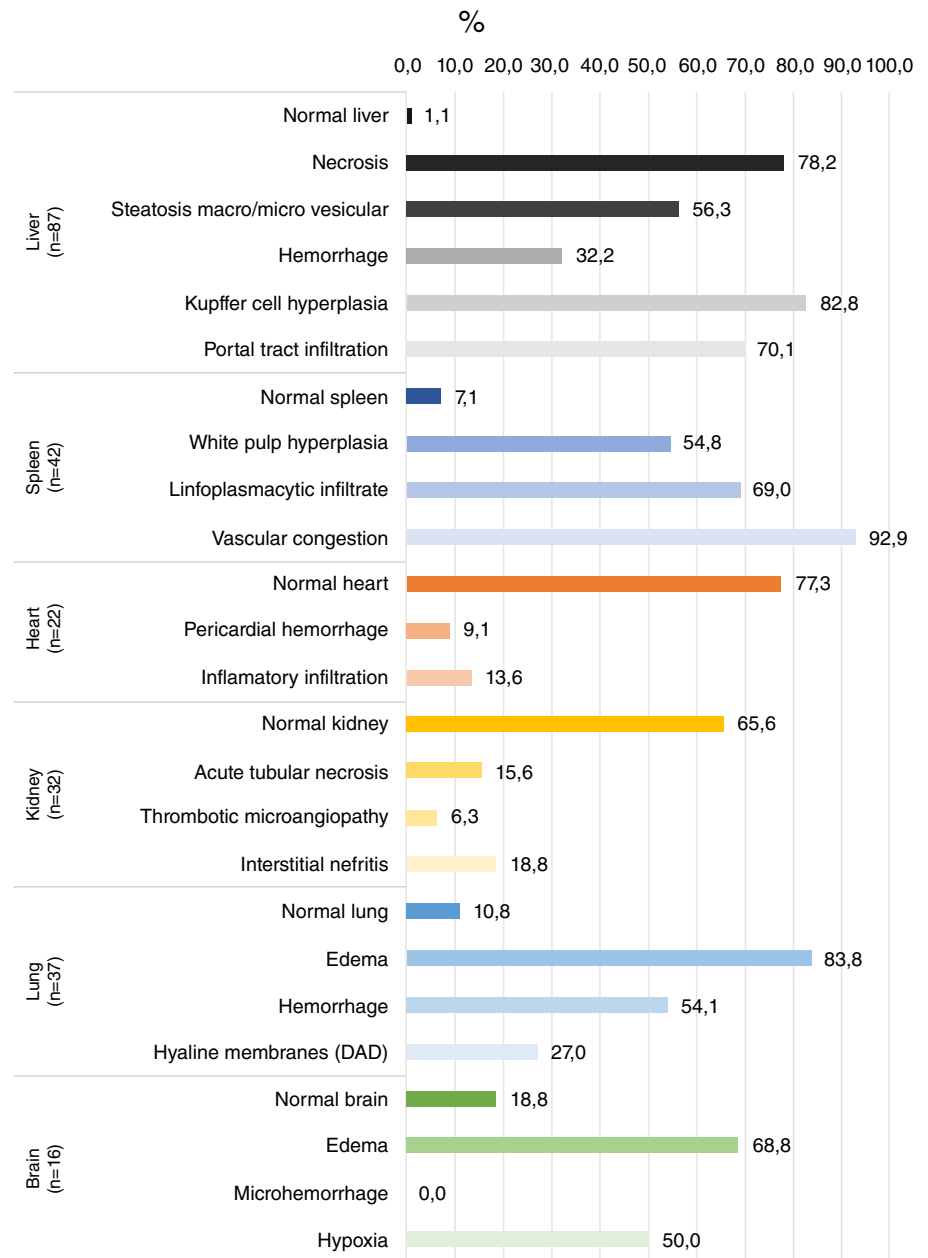


Figure 13. Percentage frequencies of different abnormalities evaluated in tissues from fatal cases

References

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
2. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, *et al.* The global burden of dengue: An analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:712-23. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8)
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue 2018. Accessed on: March 4, 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Reporte No. semana 52. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2010.
5. Villar LÁ, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, *et al.* Biomarkers for the prognosis of severe dengue. *Biomédica*. 2013;33:108-16. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.733>

6. Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res*. 2016;5:78. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6233.1>
7. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, Pallares C, *et al*. Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: A hospital-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100:411-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0323>
8. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, *et al*. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:238-42. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181bc3c5b>
9. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues by immunohistochemistry and *in situ* hybridization. *J Infect Dis*. 2004;189:1411-8. <https://doi.org/10.1086/383043>
10. Nascimento D, Castro AR, Froes IB, Bigaton G, Oliveira EC, Dal Fabbro MF, *et al*. Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with hepatopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:674-7. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000061>
11. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:608-14. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.10.007>
12. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2007;38:265-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.12.011>
13. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, *et al*. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch*. 2001;438:107-15. <https://doi.org/10.1007/s004280000329>
14. Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Drouet MT, Vachon F, Henin D, *et al*. Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: Demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol*. 1999;30:1106-10. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(99\)90230-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(99)90230-7)
15. Basilio-de-Oliveira CA, Aguiar GR, Baldanza MS, Barth OM, Eyer-Silva WA, Paes MV. Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:341-7. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000400012>
16. Bhamarapravati N, Tuchinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: A study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1967;61:500-10. <https://doi.org/10.1080/00034983.1967.11686519>
17. Sarmiento L, Rengifo AC, Rivera J, Neira M, Parra E, Méndez J, *et al*. Glucógeno hepático en dengue severo: análisis histopatológico. *Infectio*. 2013;17:172-6. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70728-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70728-8)
18. Rivera J, Neira M, Parra E, Méndez J, Sarmiento L, Caldas ML. Detección de antígenos del virus dengue en tejidos post mortem. *Biomédica*. 2014;34:514-20. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2169>
19. Setlik RF, Ouellette D, Morgan J, McAllister CK, Dorsey D, Agan BK, *et al*. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with an autochthonous case of dengue hemorrhagic fever. *South Med J*. 2004;97:688-91.
20. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1087-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01891.x>
21. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, *et al*. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1350-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.00020108>
22. Povoia TF, Alves AM, Oliveira CA, Nuovo GJ, Chagas VL, Paes MV. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: Histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS One*. 2014;9:e83386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083386>
23. de Macedo FC, Nicol AF, Cooper LD, Yearsley M, Pires AR, Nuovo GJ. Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. *Diagn Mol Pathol*. 2006;15:223-8. <https://doi.org/10.1097/01.pdm.0000213462.60645.cd>

Presentación de caso

Manifestaciones clínicas y evolución a largo plazo de tres casos de rosácea ocular atendidos en un hospital de alta especialidad del sureste de México

Fiona Xacur-García¹, Rodrigo Díaz-Novelo², Linette Herrera-David², Paulina Moreno-Arjona², Nina Méndez-Domínguez²

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México

² Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Mérida, Yucatán, México

La rosácea es una alteración cutánea crónica que se ha asociado con factores etiológicos inespecíficos y diversas manifestaciones sistémicas. La rosácea cutánea suele evolucionar a rosácea ocular del 6 al 72 % de los pacientes. Al no existir criterios específicos que la caractericen, la rosácea ocular implica un reto diagnóstico. Para fortalecer la sospecha diagnóstica temprana, se presentan tres casos de pacientes con evolución clínica distinta, pero que tuvieron en común el retraso diagnóstico, lo que se tradujo en manifestaciones graves y daño ocular extenso.

Palabras clave: rosácea; oftalmopatías; técnicas de diagnóstico oftalmológico; pronóstico; trasplante.

Clinical manifestations and long-term outcomes in three ocular rosacea cases treated at a highly specialized hospital in southeast México

Rosacea is a chronic skin disorder that has been associated with unspecific etiological factors and diverse systemic manifestations. Cutaneous rosacea usually evolves to ocular rosacea in 6 to 72% of patients. In the absence of specific criteria to characterize this pathology, ocular rosacea can mean a diagnostic challenge. To strengthen early diagnostic suspicion, we present three cases of patients with different clinical evolution who had in common diagnostic delay resulting in severe manifestations and extensive ocular damage.

Keywords: Rosacea; eye diseases; diagnostic techniques, ophthalmological; prognosis; transplantation.

Recibido: 24/04/2019

Aceptado: 26/02/2020

Publicado: 02/03/2020

Citación:

Xacur-García F, Díaz-Novelo R, Herrera-David L, Moreno-Arjona P, Méndez-Domínguez N. Manifestaciones clínicas y evolución a largo plazo de tres casos de rosácea ocular atendidos en un hospital de alta especialidad del sureste de México. *Biomédica*. 2020;40:448-55. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5001>

Correspondencia:

Nina Méndez-Domínguez, Periférico Norte Tablaje Catastral 13941 Carretera Mérida - Progreso. C.P. 97300, Mérida Yucatán, México
Teléfono: (52) (999) 942 9700
ninuxka@hotmail.com

Contribución de los autores:

Fiona Xacur-García: valoración clínica y sustentación de la información y de la inclusión de los casos
Rodrigo Díaz-Novelo, Linette Herrera-David y Paulina Moreno-Arjona: revisión bibliográfica y escritura del manuscrito
Nina Méndez-Domínguez: concepción y revisión de la primera versión del manuscrito y desarrollo de la discusión
Todos los autores aprobaron la versión final.

Financiación:

No se contó con financiación.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La rosácea es una enfermedad cutánea crónica que afecta las glándulas sebáceas, especialmente en la región central de la cara, y se describe como una alteración inflamatoria con diversas manifestaciones sistémicas. Su gravedad clínica es variable, y se desconocen el mecanismo fisiopatológico y su etiología (1). A menudo se diagnostica erróneamente, lo que puede producir resultados desfavorables.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de eritema persistente, pápulas, pústulas y telangiectasias de diversos grados y de distribución simétrica en las regiones frontal, geniana, nasal y mentoniana (2). Aunque se la considera una enfermedad de la piel, en su estudio comparativo Arman, *et al.*, estiman que la incidencia de la afectación ocular varía entre el 6 y el 72 % (1-5).

Puede haber compromiso primario solamente en la piel o acompañarse de manifestaciones oculares simultáneas, las cuales incluyen linfedema periorbitario, eritema en el margen del párpado y telangiectasia, blefaritis y secreciones espesas en las glándulas de Meibomio, orzuelo y chalación, ojo seco, colonización bacteriana, erosión corneal, irrigación y adelgazamiento, episcleritis y escleritis. La principal afectación ocular de la rosácea es la inflamación de las glándulas de Meibomio, cuyos orificios se dilatan y obstruyen provocando disfunción (1).

Se ha reportado que la edad de presentación inicial fluctúa entre los 30 y los 50 años, con una prevalencia de hasta el 10 %, especialmente en caucásicos de origen celta o del norte de Europa (3). La rosácea afecta a más de 16 millones de americanos, aunque se ha descrito en todos los grupos

étnicos, incluidos latinos, asiáticos y afroamericanos, quienes suelen presentar formas granulomatosas de la enfermedad. Se ha sugerido que la pigmentación de la piel puede dificultar la detección de los signos característicos, lo que contribuiría al subdiagnóstico en los pacientes de piel oscura (4,5).

Las mujeres son diagnosticadas más frecuentemente que los hombres y tienden a ser detectadas de manera más oportuna, lo que podría explicarse porque buscan atención médica antes que los hombres; por esta razón, ellos presentan una mayor incidencia de complicaciones de la enfermedad. La rosácea afecta a todos los grupos de edad, aunque es más común en la adultez. Se considera que la rosácea pediátrica es poco frecuente, lo que podría deberse a que no se reporta, pues los signos dermatológicos suelen estar ausentes o ser difíciles de detectar (5).

En el presente reporte de casos, se describen las características clínicas de la rosácea ocular y sus diversas presentaciones en tres casos, con el objetivo de fortalecer el diagnóstico temprano de la rosácea ocular, y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Caso 1

Se trata de un hombre de 47 años originario de Centroamérica, residenciado en el momento del diagnóstico en el sureste de México y previamente en los Estados Unidos, sin antecedentes de importancia más allá de su trabajo como empleado en granjas y sembradíos.

Fue referido a la unidad especializada en córnea por presentar opacidades corneales bilaterales crónicas, así como perforación ocular en el ojo derecho. Su condición había sido diagnosticada y tratada como de origen herpético por diferentes médicos durante varios años. El paciente refería dolor y sensación de cuerpo extraño de dos meses de evolución.

En la exploración se encontró agudeza visual de 20/160 en el ojo derecho y percepción de movimiento de manos en el ojo izquierdo. En la biomicroscopía del ojo derecho, se evidenció opacidad corneal densa que afectaba parcialmente el eje visual, asociada con irrigación y compactación, presencia de descematocele con fuga acuosa (signo de Seidel) espontánea, cámara anterior formada y sinequias anteriores (figura 1). En el ojo izquierdo, la córnea presentaba opacidad central densa, bullas corneales, e irrigación superficial y profunda.

Al ser preguntado específicamente sobre la rosácea, el paciente confirmó que había sido diagnosticado con esta enfermedad cutánea ocho años atrás. Se diagnosticó perforación corneal secundaria a rosácea ocular y se le programó para cirugía del parche tectónico en el ojo derecho, la cual se llevó a cabo sin complicaciones. Se le dio tratamiento con doxiciclina oral, sulfato de tobramicina y acetato de fluorometolona, así como un lubricante.

La agudeza visual después de la cirugía del ojo derecho fue de cuenta dedos. A los dos meses de la cirugía, se retiraron los puntos de sutura y, a los cuatro meses, se hizo una refracción lográndose una mejoría de la agudeza visual de 20/70 con +2,00=-3,50 x 57.

El paciente pasó a lista de espera para trasplante de córnea en el ojo izquierdo, con el fin de eliminar la opacidad y lograr la recuperación de la visión. El pronóstico del trasplante de córnea en este paciente era muy reservado, dada la naturaleza de la enfermedad, su diagnóstico tardío y la gravedad de la irrigación corneal extensa, que es factor de mal pronóstico para el trasplante.

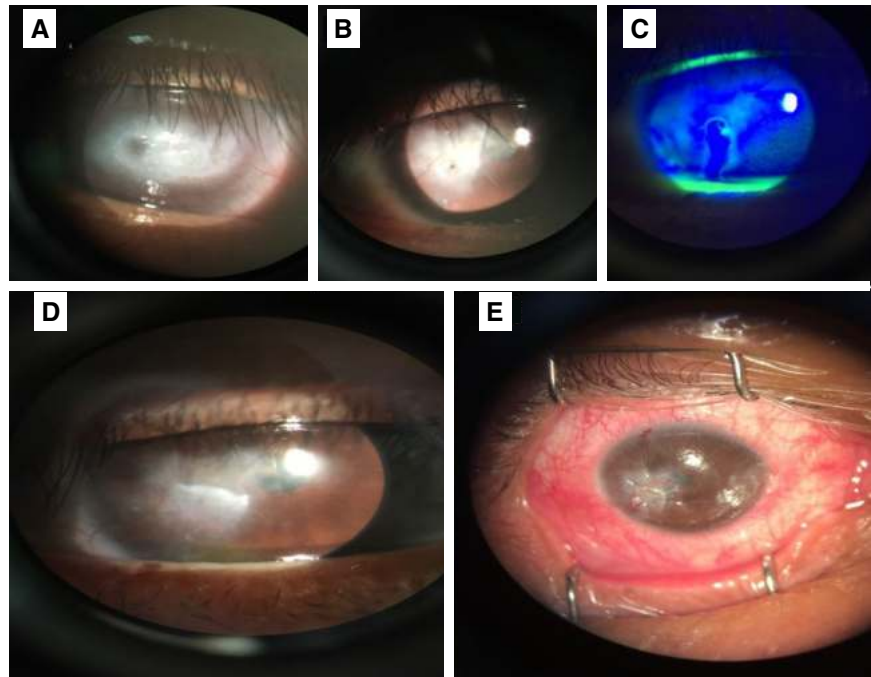


Figura 1. Imágenes correspondientes al caso 1

- A) El ojo izquierdo con opacidad corneal densa del 70 % de la córnea que obstruye el eje visual y la irrigación en dos cuadrantes.
- B) Ojo derecho antes de la cirugía con opacidad e irrigación corneal en el sector infero-temporal y descematocele con microperforación corneal
- C) Ojo derecho antes de la cirugía con signo de Seidel espontáneo
- D) Ojo derecho a los cuatro meses de la cirugía. Se observa el parche corneal tectónico bien integrado, con irrigación y opacidad en el cuadrante infero-temporal que afecta parcialmente el eje visual, pupila normocórica, cámara anterior formada y cristalino claro.
- E) Vista del parche corneal tectónico en el ojo derecho inmediatamente después de la cirugía. Se observa el injerto tectónico que sella la perforación corneal.

Caso 2

Se trata de un hombre de 37 años residente en la zona urbana que refirió disminución progresiva de la agudeza visual de larga evolución asociada por él con una lesión producida años atrás por una espina vegetal en el ojo izquierdo.

En la exploración se encontró una agudeza visual de 20/20 en el ojo derecho y de 20/80 en el izquierdo; la presión ocular era de 14 mm Hg en ambos ojos (figura 2). En la biomicroscopía se encontró eritema y engrosamiento de los bordes palpebrales, con secreción de Meibomio espesa, hiperemia conjuntival, opacidades y vascularización corneal. Además, presentaba lesiones papulares y pústulas en la piel, por lo que se le diagnosticó rosácea con afectación ocular.

Se inició el tratamiento con doxiciclina, acetato de fluorometolona y sulfato de tobramicina (tópico), así como medidas de aseo, y se lo remitió al dermatólogo, quien únicamente le indicó evitar la luz solar.

A pesar del tratamiento médico, las opacidades corneales continuaron empeorando y la agudeza visual siguió disminuyendo. Al cabo de dos años, la agudeza visual del ojo derecho había disminuido hasta el nivel de percepción de movimiento de manos y, en el izquierdo, a 20/200, por lo que se le hizo un trasplante de córnea lamelar anterior con burbuja en el ojo derecho.

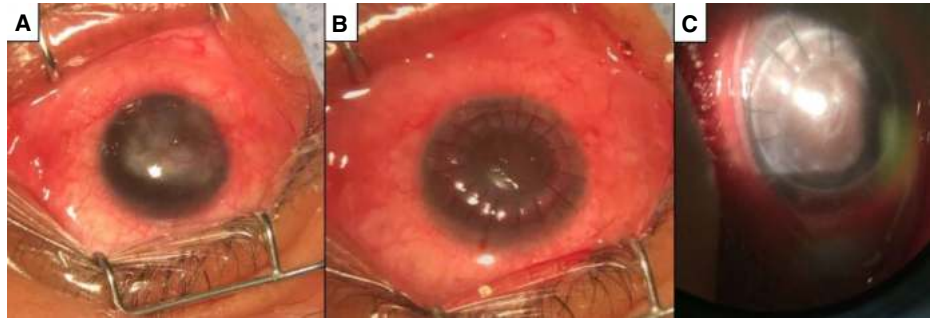


Figura 2. Imágenes correspondientes al caso 2

A) Ojo derecho antes de la cirugía. Se observa opacidad corneal central con irrigación en tres cuadrantes. No fue posible valorar los detalles del segmento anterior.

B) Ojo derecho inmediatamente después de la cirugía. Se observa el injerto corneal *in situ* y restos del sangrado de los vasos corneales en interfase.

C) Ojo derecho dos meses después de la cirugía. Se observa el injerto corneal *in situ* y opacidad central en interfase. En este momento ya se habían retirado algunos puntos de sutura.

En la prueba de agudeza visual después de la cirugía, se observó una agudeza visual de 20/160 en el ojo derecho y, en el izquierdo, de 20/200. En la biomicroscopía se observó el botón corneal claro en el ojo derecho, estrías y opacidad localizada en la interfase que afectaba parcialmente el eje visual, neoangiogénesis (*vascularization*) profunda en M 10 a 12 y en M 4, cámara anterior formada, sin células, pupila normorrefléctica, cristalino claro y retina aplicada. En el ojo izquierdo, la córnea mostraba opacidades dispersas, que afectaban parcialmente el eje visual, y retina sin alteraciones.

El trasplante de córnea lamelar fue en el ojo derecho. Posteriormente, el paciente fue tratado con sulfato de tobramicina, prednisolona en solución oftálmica, tacrolimus y doxiciclina. Tres meses después del trasplante, hubo una disminución de la agudeza visual en el ojo operado y se encontró edema corneal sugestivo de rechazo del estroma, el cual se trató exitosamente con esteroides tópicos. El rechazo en los trasplantes lamelares anteriores es muy poco frecuente, sin embargo, el paciente con rosácea pierde el privilegio inmunológico de la córnea, por lo que es más propenso a esta complicación, y dado que la evolución no era la óptima, el pronóstico de la función visual es reservado.

Caso 3

Se trata de una mujer de 70 años cuya enfermedad había comenzado ocho años atrás con sensación de cuerpo extraño, ojo rojo y disminución progresiva de la visión, que culminó en perforación en el ojo izquierdo. La paciente refirió haberse expuesto al sol y a altas temperaturas sin protección. Entre sus hábitos higiénicos y dietéticos, llamaron la atención el tabaquismo asociado con la dependencia a la nicotina y el etilismo periódico.

Ante el agravamiento de su cuadro clínico (disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo, hiperemia, epífora, escozor, fotofobia y sensación de cuerpo extraño) acudió a consulta oftalmológica.

En la evaluación se observó una agudeza visual en el ojo derecho de percepción de movimiento de manos y en el izquierdo, de conteo de dedos a un metro. La presión ocular en el ojo derecho era de 18 mm Hg y, en el izquierdo, de 16 mm Hg. En la exploración llamó la atención la presencia de pupilas sin reflejos, con opacidad e irrigación corneal irregular, así como catarata. El fondo de ojo en el derecho no se pudo valorar por opacidad y,

en el izquierdo, se halló una excavación de papila del 70 al 80 %. Se le hizo una tomografía de coherencia óptica y campo visual del ojo izquierdo por sospecha de glaucoma secundario al uso crónico de dexametasona.

El diagnóstico final fue queratitis por rosácea, catarata y glaucoma. Se le aplicó tratamiento antibiótico con tetraciclinas, glucopéptidos y corticoesteroide (acetato de fluorometolona), y se suspendió la dexametasona.

La paciente no presentó mejoría, por lo que regresó a consulta refiriendo prurito en el ojo derecho. En el examen de agudeza visual, esta era del nivel de cuenta dedos a 2 m en ambos ojos, y la presión ocular en el ojo derecho era de 12 mm Hg y, en el izquierdo, de 14 mm Hg. En la biomicroscopía del ojo derecho, se observó eritema leve en el borde palpebral, secreción oleosa entre las pestañas, secreción blanquecina e hiperemia, córnea opalescente con líneas de Hudson-Stahli, irrigación profunda, iris con sinequias posteriores y catarata, en tanto que en el izquierdo se apreció eritema, secreción oleosa, borde palpebral engrosado, hiperemia simple, córnea con depósitos de lípidos, iris sin alteraciones, pupila reactiva y catarata. En el examen del fondo del ojo izquierdo se encontró una excavación del nervio óptico de 0,7.

La paciente recibió trasplante de córnea debido a la degeneración lipídica por rosácea ocular en el ojo derecho. Tres meses después de la cirugía, se produjo un rechazo agudo del trasplante con hiperemia mixta, botón corneal con edema y estrías en la membrana de Descemet. Se le administró tratamiento para el rechazo con esteroides tópicos y sistémicos sin obtener mejoría, por lo que se diagnosticó rechazo del trasplante de córnea. La paciente no se consideró candidata para un nuevo trasplante debido al mal pronóstico y se le recetó únicamente el tratamiento con lubricante en gel en el ojo derecho. El ojo izquierdo conservó el eje visual transparente, con opacidades periféricas. La catarata de este ojo era avanzada y requirió manejo quirúrgico, aunque con un pronóstico incierto.

Discusión

Se describe la presentación, la evolución clínica y el manejo de la rosácea ocular en tres casos con características personales disímiles, pero con el factor común de la falta de sospecha diagnóstica inicial y de manifestaciones inespecíficas referidas por los pacientes, congruentes con los datos registrados en sus historias clínicas.

Si bien la rosácea es una alteración cutánea crónica que causa morbilidad ocular, la falta de sospecha diagnóstica puede afectar el pronóstico de los pacientes si la enfermedad no se diagnostica y se trata apropiadamente. El diagnóstico de la rosácea ocular es meramente clínico, sobre todo con el antecedente de rosácea cutánea, como se observó en el caso 1 del presente reporte. Sin embargo, hasta en el 20 % de los casos también puede presentarse con manifestaciones primarias y sin que haya antecedentes de enfermedades cutáneas, como ocurrió en los casos 2 y 3, en los que las manifestaciones cutáneas visibles no habían sido diagnosticadas de manera precisa ni oportuna (6,7). Por lo general, esta enfermedad afecta las glándulas de Meibomio y se ha reportado en el 10 % de los adultos. Entre las limitaciones para el diagnóstico precoz está la ausencia de alerta frente a las implicaciones a largo plazo de los síntomas y signos sugestivos de la rosácea leve, pues al no haber suficiente correlación diagnóstica con su causa etiológica, estos pueden subvalorarse. Si no hay coordinación entre los

dermatólogos y los oftalmólogos, es incluso más difícil el diagnóstico oportuno, por lo que la sospecha en la consulta dermatológica debería conllevar comunicación con los especialistas del área oftalmológica, y viceversa (7).

No se conoce con exactitud la causa etiológica de la rosácea; se sabe que es una enfermedad multifactorial en la que la genética y el ambiente interaccionan, la reacción inmunitaria innata y la adaptativa se encuentran alteradas, la piel no funciona de manera óptima como barrera y la regulación de la microcirculación facial es anormal. El curso clínico se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Las primeras pueden desencadenarse por la exposición al sol y al calor, el tabaquismo y la ingestión de bebidas alcohólicas y alimentos picantes o condimentados. Además, la rosácea se ha asociado con enfermedades concurrentes como las infecciones por *Helicobacter pylori* o *Demodex folliculorum*, la enfermedad celiaca o la inflamatoria intestinal, entre otras. Algunos de los factores asociados descritos en la literatura científica se presentan en el cuadro 1 (8-10).

Los motivos de consulta más frecuentemente asociados con el diagnóstico de la rosácea ocular son la sensación de cuerpo extraño y la inflamación palpebral crónica (6), las cuales pueden estar acompañadas de signos primarios de la piel (telangiectasias, pústulas y pápulas de distribución simétrica) o manifestarse años después de la rosácea dermatológica (2).

Dados los síntomas oftalmológicos y dermatológicos que pueden sugerir la rosácea ocular, vale la pena mencionar las manifestaciones clínicas más comunes como párpados engrosados, secreción espesa de las glándulas de Meibomio (como pasta de dientes), conjuntiva hiperémica, fotofobia, irrigación irregular, córnea opalescente y secreciones oleosas en las pestañas, las cuales se pueden acompañar de cefalea no especificada. Por ser estos signos inespecíficos, es de suma importancia contar con historias clínicas y exploraciones físicas completas para un diagnóstico acertado y oportuno, lo que mejora el pronóstico del paciente (8).

Los pacientes aquí informados acudieron al Servicio de Oftalmología por presentar opacidades que disminuían su agudeza visual, por la sensación de cuerpo extraño y el engrosamiento de los párpados, síntomas que pueden considerarse los más comunes motivos de consulta. Cuando tres o más de estos síntomas coexisten, es doble la sospecha diagnóstica, sin dejar de lado los síntomas dermatológicos primarios que aparecen en la enfermedad, por lo que se sugiere hacer un examen físico completo y detallado, con énfasis en los aspectos dermatológicos y oculares.

En estudios recientes, se ha comprobado que el análisis de glucómica en las lágrimas y en la saliva de los pacientes con rosácea es un método diagnóstico que determina los biomarcadores específicos de la enfermedad. Sin embargo, actualmente no existe una prueba de diagnóstico confiable que permita detectar simultáneamente la afección dermatológica y la ocular (8).

Cuadro 1. Factores asociados con el desarrollo y la aparición de la rosácea

Agentes tópicos	Cosméticos, retinoides, corticoesteroides
Drogas	Tabaco, niacina, nitroglicerina
Alimentos	Picante, chocolate, lácteos
Factores emocionales	Cambios de clima o de temperatura
Miscelánea	Ejercicio, cambios hormonales, cafeína, radiación

Cuadro 2. Pronóstico esperado en los pacientes con diagnóstico de rosácea ocular

Pronóstico	Estado de la córnea (receptor)	Fracaso quirúrgico (%)
Excelente	Córnea avascular más lesiones en la parte central	10
Bueno	Córnea avascular o leve irrigación más lesión corneal en la parte periférica	20
Regular	Córnea engrosada o con perforación o infección o inflamación activa	50
Malo	Hallazgos presentes: importante resequedad del ojo, isquemia conjuntival, cámara anterior plana y córnea irrigada	>50

En el curso de la enfermedad, pueden presentarse complicaciones como úlceras y perforación corneal, secuelas de la condición crónica que, incluso, llegan a confundirse con otras infecciones, lo que altera el tratamiento médico. Por lo general, tales complicaciones obligan a considerar opciones quirúrgicas como la queratoplastia lamelar profunda, la queratoplastia penetrante o, incluso, el trasplante total de córnea. Sin embargo, la evolución de estos pacientes no suele ser favorable y hasta en el 50 % de los casos se ha reportado la falla de los injertos cuando hay rosácea (11).

Dado que la córnea es un tejido avascular que, por lo general, presenta bajas tasas de rechazo al ser trasplantada, la principal causa de falla o fracaso del trasplante es el rechazo. El tratamiento del rechazo agudo del trasplante de córnea es con esteroides (inmunosupresores) tópicos, aunque en los trasplantes de alto riesgo puede ser necesaria la inmunosupresión sistémica. El marcador de pronóstico de las queratoplastias es el estado previo del ojo receptor, por lo tanto, su éxito depende de la causa del deterioro de la córnea. Se han propuesto cuatro pronósticos probables que se presentan en el cuadro 2 (12).

La rosácea ocular suele asociarse con la queratitis, las perforaciones o las ulceraciones corneales. En los casos presentados el pronóstico era regular, con el 50 % de probabilidades de rechazo, razón por la cual podría considerarse de mal pronóstico. Puede concluirse que el trasplante de córnea en pacientes con esta condición depende, en parte, de la gravedad y la extensión de las lesiones de la córnea, aunque el diagnóstico temprano podría incrementar el porcentaje del éxito quirúrgico.

Los reportes consultados subrayan la importancia del pronto diagnóstico y el tratamiento del paciente con rosácea ocular, y de la consulta interdisciplinaria de oftalmólogos y dermatólogos para lograr un examen físico más integral y no tan enfocado en una sola especialidad; siempre se ha de favorecer la práctica clínica basada en la evidencia y en una adecuada coordinación de los equipos de salud. Se ha evidenciado que, cuanto más avanzada esté una enfermedad en el momento del diagnóstico, peor es el pronóstico, por lo que deben sumarse esfuerzos para evitarlo y facilitar el diagnóstico clínico y, en el futuro, incluso aquel basado en pruebas de laboratorio.

Conclusión

Con base en los casos presentados, puede concluirse que en los pacientes de oftalmología con síntomas como disminución de agudeza visual asociada a episodios de ojo rojo recurrente, presencia de neoangiogénesis (*vascularization*) u opacidades corneales, y cambios característicos en los párpados, como engrosamiento palpebral, debe buscarse o indagarse intencionalmente sobre la presencia de compromiso dermatológico y antecedentes de rosácea. A pesar de presentarse con manifestaciones inespecíficas, la sospecha diagnóstica oportuna de la enfermedad puede ofrecer una rehabilitación más completa al paciente, ya que la detección

extemporánea se acompañó en los casos reportados de cuadros clínicos graves, daño ocular extenso, intervenciones complejas y un pronóstico sombrío para la función visual y para el ojo.

Referencias

1. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: Comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:544-9. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.19>
2. López-Valverde G, García-Martín E, Larrosa-Póves JM, Polo-LLorens V. Therapeutical management for ocular rosacea. *Case Rep Ophthalmol*. 2016;7:237-42. <https://doi.org/10.1159/000446104>
3. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:244-56. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)74672-6](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(08)74672-6)
4. Patiño-Ramírez BE, Rodríguez-García A, Díaz JC, Ávalos YP. Alteraciones de la superficie ocular en pacientes con rosácea ocular. *Rev Mex Oftalmol*. 2012;86:86-96.
5. Cabreira-Viera AC, Hofling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea: A review. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75:363-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492012000500016>
6. Alonzo ML, Guarneros A, Valdés-Webster RL. Rosacea ocular: presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2006;15:173-6.
7. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: Common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:S36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.042>
8. Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med*. 2010;122:139-43. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.01.2107>
9. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2019;37:629-35. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.032>
10. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377:1754-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1506630>
11. De la Luz-Hosannilla JC, Rivera-Sempértegui JO, Hernández-Quintela E, Naranjo-Tackman R. Rosácea ocular. *Rev Mex Oftalmol*. 2003;77:134-9.
12. Garralda A, Epelde A, Iturralde O, Compains E, Maison C, Alrarriba M, *et al*. Trasplante de córnea. *Anales Sis San Navarra*. 2006;29(Suppl.2):163-73.

Case presentation

Severe corneal burn due to the accidental application of salicylic acid packed in a plastic dropper bottle

Virgilio Galvis^{1,3}, Alejandro Tello^{1,3}, Néstor I. Carreño^{1,3}, Camilo A. Niño^{1,3}, Natalia A. García^{2,4}, Valeria Otoyá¹, Rodrigo Arana^{1,3}

¹ Departamento de Oftalmología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Floridablanca, Colombia

² Departamento de Oftalmología, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Floridablanca, Colombia

³ Departamento de Oftalmología, Fundación Oftalmológica de Santander, FOSCAL, Floridablanca, Colombia

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

Eye burns due to the accidental application of pharmacological or nonpharmacological substances packaged in plastic dropper bottles have been described for more than three decades and continue to occur. These burns can cause potentially serious corneal injuries. We report the case of a patient who mistakenly applied salicylic acid to the right eye after confusing it with an eye lubricant, which caused him a severe corneal burn. Fortunately, after aggressive medical and surgical management (including oxygen therapy and amniotic membrane grafting), the visual results were good.

We suggest conducting educational campaigns and taking legislative measures in our country to avoid packaging corrosive substances in this type of dropper bottle to reduce the risk of accidental burns.

Keywords: Cornea; corneal opacity; burns, chemical; limbus corneae; epithelium, corneal; Bowman's membrane.

Quemadura corneal grave debida a la aplicación accidental de ácido salicílico envasado en un frasco gotero plástico

Las quemaduras oculares por aplicación accidental de sustancias farmacológicas o no farmacológicas envasadas en frascos goteros plásticos, se han descrito desde hace más de tres décadas y siguen ocurriendo. Estas quemaduras pueden causar lesiones potencialmente graves de la córnea.

Se presenta el caso de un paciente que se aplicó ácido salicílico en el ojo derecho al confundir el envase con el de un lubricante ocular, lo que le causó una grave quemadura corneal. Afortunadamente, tras un manejo médico y quirúrgico agresivo (incluida oxigenoterapia e injerto de membrana amniótica) los resultados visuales fueron buenos. Se sugiere hacer campañas educativas y adoptar normas en el país para evitar el envase de sustancias corrosivas en este tipo de frascos goteros, con el fin de disminuir el riesgo de quemaduras accidentales.

Palabras clave: córnea; opacidad de la córnea; quemaduras químicas; limbo de la córnea; epitelio anterior; lámina limitante anterior.

Chemical eye burns constitute a true ophthalmological emergency and are responsible for 1.3% to 6.4% of emergency consultations for ocular causes (1). They must be treated immediately and can have a devastating impact on the patient's vision and quality of life. Therefore, the establishment of preventive measures and strategies to reduce the frequency of these accidents in the future is vital.

Approximately two-thirds of eye burns occur with chemicals at work; however, another cause of eye burns that has been described since the 1970s and, unfortunately, continues to occur is when a corrosive element is accidentally applied in the eyes after confusing it with ophthalmic eye drops given the similarity of the bottles containing them. This same mistake can be made by a patient or by health personnel (2-13).

We describe the case of an adult patient who presented an eye burn due to this type of accident.

Received: 20/11/2019

Accepted: 02/03/2020

Published: 03/03/2020

Citation:

Galvis V, Tello A, Carreño NI, Niño CA, García NA, Otoyá V, Arana R. Severe corneal burn due to the accidental application of salicylic acid packed in a plastic dropper bottle. *Biomédica*. 2020;40:456-63. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5284>

Corresponding author:

Alejandro Tello, Centro Médico Carlos Ardila Lulle, torre A, piso 3, módulo 7, Urbanización El Bosque, Floridablanca, Santander
Telephone: (577) 639 2929; fax: (577) 639 2626
alejandrotello@gmail.com

Author contributions:

Virgilio Galvis and Rodrigo Arana: conception of the idea
Valeria Otoyá: bibliographic review, data collection, and drafting of the manuscript
Rodrigo Arana: data collection
Néstor I. Carreño: drafting of the manuscript
Camilo A. Niño: bibliographic review
Alejandro Tello and Natalia A. García: contribution to all the stages of the study
All the authors reviewed and accepted the manuscript.

Funding:

The authors did not receive any specific funding for this work.

Conflicts of interest:

All the authors certify that they have no financial interests or other related to the subject matter or the materials discussed in this case report.

Clinical case

A 59-year-old male patient arrived at the emergency department of the *Fundación Oftalmológica de Santander - Foscal* in 2017 after having accidentally applied on his right eye some drops that he used as an antifungal. These drops, manufactured by a laboratory with no approval from the drugs regulatory agency in Colombia (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima*), apparently contained salicylic acid and were packaged in a plastic dropper bottle. The accident occurred because he confused the bottle with one containing eye lubricant.

Upon admission, three hours after the event, palpebral soft edema, inferior chemosis, and staining in some areas of the bulbar conjunctiva were found in the affected eye. A central abrasion area of approximately 4 x 4 mm was visible in the cornea and the rest of it was covered by a white-grayish membrane of necrotic epithelial tissue. The tarsal conjunctiva was also covered by a similar membrane. Cellularity was found in the anterior chamber (+) and medium mydriasis.

Profuse washing and subtotal removal of the corneal and conjunctival necrotic material were performed (the necrotic tissue was firmly attached to the corneal periphery).

Chemical burn of the ocular surface involving the cornea, limbus, bulbar, and tarsal conjunctiva of the right eye was diagnosed. Topical medications were initiated: 0.3% gatifloxacin + 1% prednisolone (Zypred™, Allergan) every 3 hours, 0.4% sodium hyaluronate (Lagricel™, Sophia) every hour, and 0.5% oxytetracycline + 10,000 IU polymyxin b (Terramicine™ ophthalmic ointment, Pfizer) every 8 hours. Additionally, 1000 mg vitamin C orally every 8 hours and 100 mg doxycycline (Etidoxina™, Euroetika) orally every 12 hours were administered.

At assessment six hours later, we found almost total de-epithelization of the cornea and a membrane of necrotic tissue 360 degrees around the peripheral cornea and the adjacent limbus. The de-epithelized area showed very little fluorescein uptake (figure 1). The absence of epithelium was confirmed by attempting a debridement of the central area of the cornea with forceps, which evidenced a hardened membrane seemingly corresponding to a Bowman's membrane with changes in protein coagulation (figure 2).

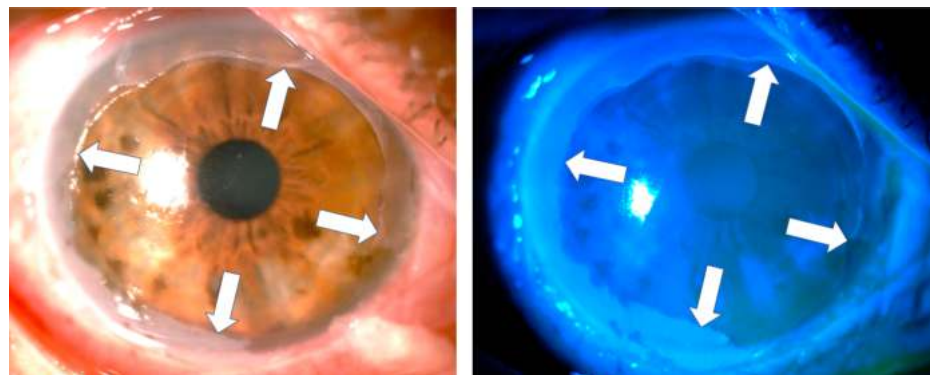


Figure 1. Six hours after the acid burn and after debridement of the necrotic tissue membrane covering the cornea, a remnant could be seen in the entire corneal periphery (white arrows). The de-epithelized area of the cornea is stained very slightly with fluorescein. In the remnant of the peripheral necrotic membrane, obvious fluorescence was observed when using the cobalt blue filter (right).

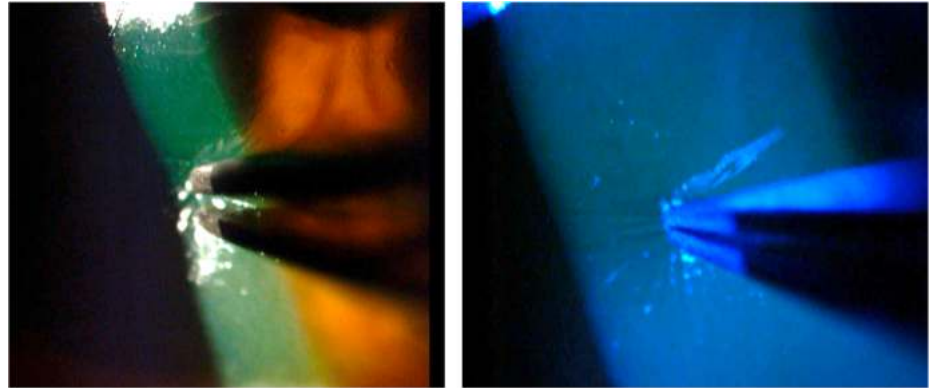


Figure 2. Attempting debridement over the central area of the cornea confirmed the absence of epithelium.

Given the severity of the condition, an emergency surgical procedure was performed the next day with an amniotic membrane graft covering the entire ocular surface and supported by a retention ring made of intravenous tubing (14). On the first postoperative day, the retention ring presented displacement and extrusion with the loss of the membrane. A new graft was performed with a double amniotic membrane fixed with tissue glue (fibrin sealant) and anchored to the membrane using 6-0 polypropylene mattress sutures and bolsters. A total of 0.4 ml of autologous plasma enriched with platelet growth factors, antiangiogenic (12.5 mg bevacizumab) and steroid (20 mg triamcinolone) were also delivered through subconjunctival injection (figure 3).

One week after the burn, one-hour daily 100% oxygen therapy via a face mask at 10 L/min was started (16 sessions). Besides, six sessions of 5 L/min of oxygen application were performed on the right eye with a camera made for that purpose (15,16). Twenty days after the burn, the amniotic membrane had been almost completely reabsorbed, with only a remnant observed on the temporal conjunctiva, and 95% of the cornea was epithelialized with only two remaining areas with fluorescein staining (figure 4).

After one month, the biconjugate of gatifloxacin and dexamethasone was changed to 0.5% loteprednol (Lotesoft™, Poen) in a two-month taper scheme. On examination, there was a central cornea with haze, inferior punctate keratitis, and mild conjunctivalization between the 9 and 10 o'clock meridians. The corneal haze decreased progressively in the following months reaching

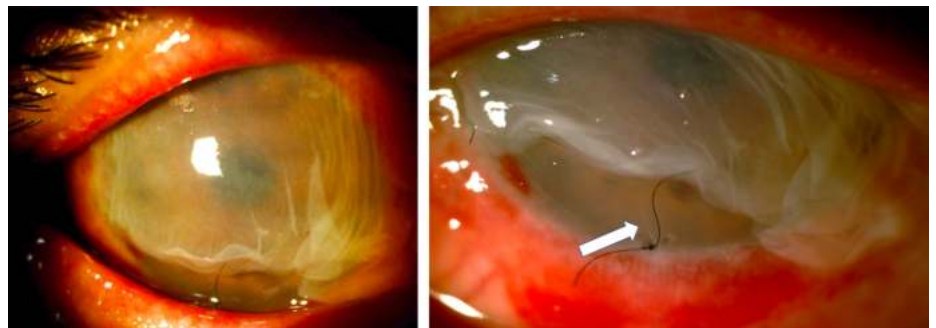


Figure 3. Graft with a double amniotic membrane covering the entire cornea and conjunctiva fixed with sutures and tissue glue and a retaining ring placed in the conjunctival cul-de-sac. Ten days later, the outermost membrane was in partial resorption but the amniotic membrane adjacent to the cornea remained in situ as confirmed by the presence of fine folds adjacent to the suture (white arrow) in the figure on the right.

good central corneal transparency while the conjunctivalization increased until, by the third month, it compromised three quadrants with the invasion of approximately 1 mm of the peripheral cornea (figure 5).

In March, 2018, (seven months after the burn), the clinical picture was stable and good central corneal transparency (without fluorescein staining) and a slight decrease of conjunctivalization were observed. Preservative-free lubricants were prescribed.

In the last control, two years after the burn, conjunctivalization was evident only in two quadrants (figure 6). The cornea had good transparency and showed no fluorescein staining. Visual acuity was found in 20/40 without correction and reached 20/20 with + 0.50-0.50 x 90.

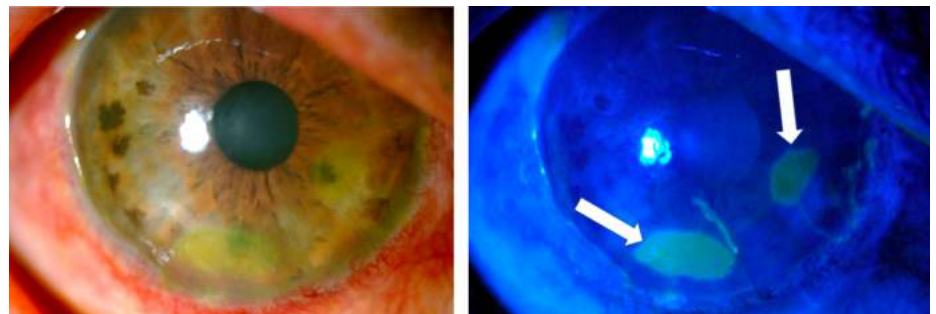


Figure 4. Three weeks after the burn, the amniotic membrane on the surface of the cornea had been reabsorbed and a healthy-looking epithelium was observed with only two oval de-epithelialization areas stained with fluorescein (arrows).

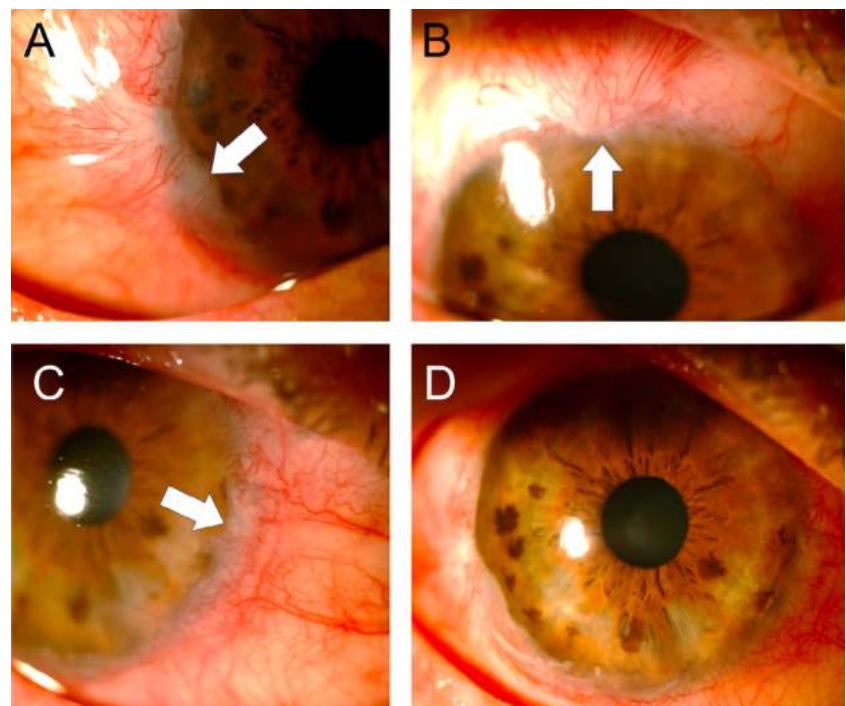


Figure 5. Three months after the accident, conjunctivalization was observed compromising three quadrants of the cornea but with the invasion of less than 2 mm (A-C: white arrows). The central cornea showed good transparency (D).



Figure 6. Two years after the burn, the cornea presented good transparency (B) and the conjunctival areas only involved two quadrants and showed significant regression (A and C).

Discussion

Corneal burns can be caused by chemical substances (solid, liquid, dust, or vapor) when they come into contact with the ocular surface. These chemicals can be alkalis or acids contained in several products including detergents, disinfectants, and solvents. Generally, the lesions caused by alkalis (ammonia, magnesium hydroxide, lime, and bleach) are more serious than those caused by acids (sulfuric, hydrochloric, and nitrous) because they have a greater capacity to penetrate tissues (17,18).

Immediate copious irrigation, even using regular tap water, is universally recommended in acute eye burns preferably at the moment of the accident at home or in the workplace. Eye washing should be continued in emergency wards (18,19). Medical therapy involves the use of agents to promote epithelialization, minimize inflammation, and prevent scar complications. Biological fluids including umbilical cord blood serum, amniotic membrane suspension, autologous serum, and autologous plasma rich in growth factors promote healing when used as supplements of conventional therapy (18,19). Surgical treatment of acute eye burns includes debridement of the necrotic tissue, application of tissue adhesives (fibrin glue), tenoplasty, and tectonic keratoplasty. Amniotic membrane transplantation is a surgical treatment frequently used as a complement of the conventional treatment to promote epithelial healing, minimize pain, and restore visual acuity. Although many cases with positive results have been published, clear evidence of its positive effect is scarce (18-20). Another rarely used alternative is systemic or local oxygen therapy as proposed by Sharifipour, *et al.* (15,16). In our case, we obtained good results by adding to the medical management both the use of the amniotic membrane and oxygen therapy using masks or cameras over the eye.

A finding that caught our attention was that, initially, the examination did not show a clear uptake of fluorescein on the corneal surface, which was almost completely devoid of epithelium; this was confirmed when we scraped with forceps in the central area and were not able to lift any cell layer that could correspond to the epithelium (figures 2 and 3). This may be explained because due to the coagulation necrosis caused by the acid, the epithelium became a white-grayish membrane that was lost in 90% of the corneal area with only a peripheral remnant, not viable, over 2 mm of peripheral cornea, remaining (figure 1) (17). The area thus exposed very possibly corresponded to a Bowman's membrane that, due to the severe changes in its protein coagulation, stained very little with fluorescein. We have seen this in a couple of cases of severe acid burns. To the best of our knowledge, this finding has not been reported, although there is no doubt that those frequently receiving patients with corneal acid burns have seen it. However, someone with little

experience can be confounded by this and conclude that there is no corneal epithelial compromise because a clear uptake of fluorescein is not visible. However, there might be a total compromise of the corneal epithelium and, therefore, it is something that should be considered.

Despite having a favorable evolution, our patient secondarily developed partial limbal insufficiency due to the severity of the incident, which fortunately remained stable.

The case we report and other similar ones previously published demonstrate the danger of packaging caustic substances in squeezable dropper bottles that can be mistakenly confused with those containing ophthalmic medications (figure 7). The American Academy of Ophthalmology has a policy statement recommending uniform color-coding of caps and labels for topical eye medications (21); surprisingly, to the best of our knowledge, currently there is no standardized policy to avoid packaging dangerous pharmacological or nonpharmacological substances for the eyes in squeezable plastic dropper bottles similar to those used for eye medications. We plan to initiate an awareness campaign in this regard both for the general public through the media and in scientific publications focused on health professionals starting with the present report to engage them in the prevention of these accidents and in advising patients to store medications in completely separate places from nonpharmacological substances in similar containers. Additionally, we will resume the work that we started a few years ago to ensure that the regulations in our country prohibit the packaging of dangerous substances in squeezable plastic dropper bottles that can be confused with ophthalmic eye drops.

Surprisingly, there are many unauthorized presentations of salicylic acid in this type of soft plastic container, as well as several commercial presentations of drugs for dermatological topical use that contain this caustic substance and have been authorized by the Colombian regulatory body (Invima) in this sort of packaging (plastic dropper bottles). Other manufacturers have modified their presentation and do so in glass bottles with brushes or spatulas attached to the lid, which avoids the risk of accidental application on the eyes. If a manufacturer argues that it is essential to pack a hazardous substance in a dropper bottle, then it should be mandatory to use glass bottles and droppers. If plastic must be used, the shape of the lid should be changed (including, for



Figure 7. Squeezable plastic dropper bottles containing salicylic acid produced by informal laboratories can be used as keratolytic or antifungal substances for dermatological conditions. However, these bottles can easily be confused with a dropper bottle for ophthalmic medication.

instance, a truncated cylinder-shaped end) so that it is easy to differentiate them from eye drops containers. Additionally, these plastic bottles should have a safety cap with safety locks to avoid child manipulation and patients confusing them with eye medication.

Scientific articles have been suggesting such measures for more than 30 years; however, in many cases they have been ignored and, therefore, we continue to receive cases that are completely preventable (21-23).

References

- Galvis V, Díaz AL, Ochoa ME, Rey JJ, Ardila LC, Olivero LP, et al. Primary causes of emergency ophthalmological consultations at a tertiary care institution in Colombia. *Med UNAB*. 2019;22:162-70. <https://doi.org/10.29375/01237047.3489>
- Gudas PP Jr. Ophthaine drug alert. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:2211-2. <https://doi.org/10.1001/archophth.1979.01020020517024>
- Ling RF, Villalobos R, Latina M. Inadvertent instillation of hemocult developer in the eye: Case report. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1033-4. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060140185013>
- Steinemann TL, Henry KE. Misuse of nonophthalmic and ophthalmic drops due to packaging similarity. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1578-9. <https://doi.org/10.1001/archophth.1995.01100120110027>
- Wheeler J, Shah P. Minerva picture. *BMJ*. 2001;322:182.
- Haylor V, Daines J. Olbas oil mistaken as eye drops. *Letter. Pharm J*. 2004;272:670.
- Adams MK, Sparrow JM, Jim S, Tole DM. Inadvertent administration of Olbas oil into the eye: A surprisingly frequent presentation. *Eye (Lond)*. 2009;23:244. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.70>
- Shazly TA. Ocular acid burn due to 20% concentrated salicylic acid. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:84-6. <https://doi.org/10.3109/15569527.2010.521536>
- Brown JA. Medicinal mishap. Incorrectly dropped in the eye. *Australian Prescriber*. 2013;36:56-7. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2013.026>
- Jamison A, Lockington D. Ocular chemical injury secondary to electronic cigarette liquid misuse. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1443. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.3651>
- Johnson TV, Pandit RR, Weinberg RS. Ocular chemical burns secondary to unintentional instillation of aqua regia hobbyist reagent: Not all that glitters is gold. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:673-5. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0924>
- Jinagal J, Gupta PC, Gupta G, Sahu KK, Ram J. Ocular chemical burns from accidental exposure to topical dermatological medicinal agent. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:1476-7. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_365_18
- Parker RT, McCall DP, Samarawickrama C. Eye injury from toxic chemical mistaken for eye drops. *Med J Aust*. 2018;208:369. <https://doi.org/10.5694/mja1700979>
- Ma KN, Thanos A, Chodosh J, Shah AS, Mantagos IS. A novel technique for amniotic membrane transplantation in patients with acute Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf*. 2016;14:31-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.07.002>
- Sharifipour F, Baradaran-Rafii A, Idani E, Zamani M, Jabbarpoor-Bonyadi MH. Oxygen therapy for acute ocular chemical or thermal burns: A pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:823-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.11.005>
- Sharifipour F, Panahi-Bazaz M, Idani E, Hajizadeh M, Saki A. Oxygen therapy for corneal edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1370-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.10.033>
- Yanoff M, Sassani JW. *Ocular Pathology*. Eight edition. New York, USA: Elsevier; 2020. p. 155.
- Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye (Lond)*. 2019;33:1362-77. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0456-5>
- Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:214-35. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.005>

20. Clare G, Suleman H, Bunce C, Dua H. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD009379. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009379.pub2>
21. American Academy of Ophthalmology. Color codes for topical ocular medications. Accessed on: 11 de noviembre de 2019. Available at: <https://www.aaopt.org/about/policies/color-codes-topical-ocular-medications>
22. Fraunfelder FT. Drug-packaging standards for eye drop medications. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1029. <https://doi.org/10.1001/archoph.1988.01060140181003>
23. Cohen MR, Davis NM. How to prevent eye medication errors. *Am Pharm.* 1992;NS32:22-3. [https://doi.org/10.1016/s0160-3450\(15\)31047-3](https://doi.org/10.1016/s0160-3450(15)31047-3)

Presentación de caso

Histiocitosis congénita de células de Langerhans

Katherine Barrios^{1,2}, Óscar Patiño¹, Nelson Muñoz^{1,2,3}, Carlos Moneriz¹

¹ Grupo de Investigación de Bioquímica y Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

² Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia

³ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente, cuyas manifestaciones clínicas pueden aparecer en el periodo neonatal y varían desde lesiones óseas aisladas hasta un compromiso sistémico.

Se describe un caso de histiocitosis de células de Langerhans y se revisa la literatura médica sobre las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento. El paciente de un mes de nacido fue llevado a consulta por presentar adenopatías y lesiones en la piel que, inicialmente, fueron tratadas como reacción a una infección. La enfermedad continuó su progresión sin que hubiera mejoría con el tratamiento, hasta que el paciente falleció por falla respiratoria.

La biopsia de ganglio linfático y la de piel revelaron infiltración de células atípicas, y la inmunohistoquímica resultó positiva para las proteínas S100, CD1 y CD68, con lo cual se confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.

Esta alteración representa un gran desafío clínico, por lo que es importante alertar y sensibilizar al equipo médico para lograr un diagnóstico y un tratamiento más oportunos.

Palabras clave: células de Langerhans; histiocitosis; recién nacido; lactante; Colombia.

Congenital Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis is a rare pathology with different clinical manifestations in the neonatal period ranging from isolated bone lesions to systemic compromise.

We report a case of Langerhans cell histiocytosis including a literature review focused on the clinical manifestations, diagnosis, and treatment. A one-month-old patient was brought to medical consultation with lymphadenopathy and skin lesions, which were initially managed as an infectious pathology. The disease continued its progression without improvement with the treatment until the patient died due to respiratory failure.

The lymph node and skin biopsies revealed infiltration of atypical cells with positive immunohistochemistry for S100, CD1, and CD68 confirming Langerhans cell histiocytosis. This disorder represents a great challenge and, therefore, it is important to alert and sensitize medical teams about it for timely diagnosis and management.

Keywords: Langerhans cells; histiocytosis; infant, newborn; infant; Colombia.

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno poco frecuente del sistema monocito-macrófago caracterizado por la proliferación descontrolada de una estirpe de células dendríticas inmaduras positivas para CD1a/CD207 en piel, huesos, ganglios linfáticos y otros órganos (1,2). Se la denomina así por la morfología de las células patológicas, las cuales se asemejan a las células de Langerhans, aunque originadas en células mieloides (3).

Su etiología sigue siendo desconocida y la hipótesis más aceptada es la desregulación del sistema inmunitario y la transformación maligna de las células dendríticas por mecanismos de mutación genética (3,4). Las lesiones que produce contienen células de Langerhans, así como células inflamatorias como linfocitos T, macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos, células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos y neutrófilos (5,6) (figura 1).

La enfermedad se caracteriza por una variedad de manifestaciones, únicas o múltiples, con infiltración de histiocitos capaces de afectar casi todos los órganos, especialmente piel, ganglios linfáticos, pulmones, timo, hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central (7,8), por lo que es necesario integrar la clínica, los estudios histopatológicos y la inmunohistoquímica para su detección oportuna (9).

Recibido: 30/07/2019

Aceptado: 14/04/2020

Publicado: 14/04/2020

Citación:

Barrios K, Patiño Ó, Muñoz N, Moneriz C. Histiocitosis congénita de células de Langerhans: reporte de caso. *Biomédica*. 2020;40:464-71. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5150>

Correspondencia:

Carlos Moneriz, Laboratorio de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, campus de Zaragocilla, 2° piso, Cartagena, Colombia
Teléfono: (055) 669 8176, extensión 130; fax: (055) 669 8177
cmonerizp@unicartagena.edu.co

Contribución de los autores:

Katherine Barrios y Óscar Patiño: recolección de datos y discusión de la historia clínica
Nelson Muñoz: diseño del estudio y manejo clínico del paciente
Carlos Moneriz: diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito

Financiación:

Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena, Plan de fortalecimiento y sostenibilidad del Grupo de Bioquímica y Enfermedad

Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan que no tienen conflicto de intereses con respecto a este reporte de caso.

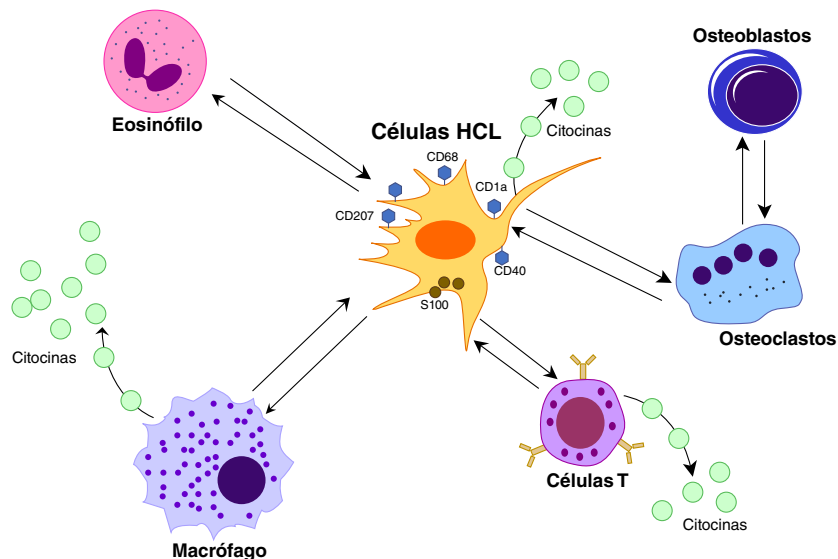


Figura 1. Interacción celular en la histiocitosis de células de Langerhans. Las lesiones se caracterizan por una liberación descontrolada de citocinas y quimiocinas e interacciones con células infiltradas, las cuales desempeñan un papel en la acumulación de células de Langerhans y son las responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las células de Langerhans en la histiocitosis expresan principalmente las proteínas CD1a, CD40, CD68, CD207 y S100.

Se reporta el caso de un niño lactante a quien se le diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans después de su fallecimiento por una complicación respiratoria de la enfermedad. El objetivo de informar este caso es alertar a los equipos médicos sobre la necesidad de conocer mejor la enfermedad y contemplarla como una posibilidad diagnóstica, con el fin de ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

Caso clínico

Se presenta el caso de un lactante masculino de un mes y diez días de edad, procedente de una zona del sur de Bolívar (Colombia) y remitido de la consulta externa del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena por presentar adenopatías generalizadas de características inflamatorias. Entre los antecedentes, los familiares informaron que el niño había estado dos semanas en la unidad de cuidados intensivos después de su nacimiento y allí presentó pápulas violáceas generalizadas en la piel (figura 2). En las pruebas para el perfil TORCH hechas en otra institución de salud, la madre había sido positiva para IgG, pero negativa para IgM y no había habido otros hallazgos analíticos, serológicos o ecográficos significativos.

Después de una hospitalización del paciente durante de 26 días, se sospechó infección congénita por citomegalovirus, se le administró el tratamiento y se le dio de alta con controles por infectología.

Al mes y diez días de edad, el niño fue llevado a consulta externa en el Servicio de Infectología y allí se evidenció la progresión de la enfermedad con lesiones hipocrómicas en toda la superficie corporal y adenopatías generalizadas (figura 3). El paciente ingresó en aceptables condiciones generales: tenía estabilidad hemodinámica, estaba afebril, no presentaba signos de dificultad respiratoria, toleraba la vía oral y no había signos activos de síndrome de reacción inflamatoria sistémica ni presencia de úlceras bucales.



Figura 2. Histiocitosis de células de Langerhans del paciente a los pocos días de nacido. Lesiones en toda la superficie cutánea en forma continua, principalmente en cara, abdomen, brazos y piernas, con características papulares violáceas, aproximadamente, de 0,5 cm de diámetro y sin afectación de las mucosas



Figura 3. Histiocitosis de células de Langerhans del paciente al mes de vida. Lesiones hipocrómicas en toda la superficie corporal y adenopatías generalizadas en las regiones cervical anterior, axilar e inguinal. Las flechas muestran adenopatías de aproximadamente 2,5 cm en la región cervical posterior, de 1 a 2 cm en la región axilar izquierda y del mismo tamaño en las dos zonas inguinales. Se observan en la piel lesiones generalizadas vesículo-ampollosas del tipo de pápulas descamativas.

Al persistir la sospecha clínica de infección, se hospitalizó, se le dio lactancia materna exclusiva y se hizo el seguimiento multidisciplinario. A las 48 horas de la hospitalización, en el hemograma se evidenció anemia normocítica y normocrómica, pero el resto de los exámenes paraclínicos y otras pruebas estuvieron dentro de límites normales. Se hizo la prueba de serología para el perfil TORCH, con resultados de IgG positiva para toxoplasma y citomegalovirus, aunque la carga viral para este último arrojó un resultado negativo. En la ecografía de tejidos blandos se apreció la presencia de adenopatías y se ordenó una biopsia de ganglio y de piel por sospecha de síndrome linfoproliferativo. Seis días después de la hospitalización, el paciente presentó picos febriles, tos y congestión nasal. En la auscultación se encontraron leves sibilancias en las dos bases pulmonares, por lo que se le administró salbutamol.

En esta etapa, la biopsia del ganglio axilar izquierdo reveló proliferación de células linfoides atípicas con núcleos grandes y vacuolados y patrón difuso, con extensión y compromiso del seno subcapsular, así como un índice mitótico elevado y mitosis atípicas. En la biopsia de piel, se observó textura tapizada debida al epitelio escamoso con infiltración de células mononucleares atípicas dispuestas en nidos en diferentes niveles.

El Servicio de Hematología descartó el diagnóstico de linfoma dado que no es característico en el rango de edad del paciente, y los síntomas y el curso clínico concordaban más con histiocitosis, por lo cual se hicieron pruebas de inmunohistoquímica y se obtuvieron radiografías de tórax, cráneo y huesos largos, en las cuales se observó incremento del volumen de los huesos de la bóveda craneana y la desproporción craneofacial (figura 4). Dado el resultado de patología, se inició la quimioterapia prefase con prednisona y ciclofosfamida.

Durante el tratamiento el niño presentó sibilancias asociadas con dificultad respiratoria, taquipnea, tirajes y adenopatías cervicales grandes con riesgo de obstrucción de la vía aérea superior, por lo que se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos. Allí se tornó tórpido y presentó neutropenia febril grave y bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, lo que desembocó en una bradicardia extrema sin respuesta a las maniobras de reanimación cardiopulmonar y, finalmente, en la muerte del niño tras cinco días en la unidad de cuidados intensivos.

Pocos días después de la defunción, el estudio hepatológico reveló tejido ganglionar con un infiltrado constituido por histiocitos de núcleo grande, hiper cromático, acompañado de neutrófilos y eosinófilos. En el microscopio electrónico se observaron histiocitos de núcleo irregular y citoplasma amplio y rico en lisosomas acompañados de cuerpos bastoniformes circunscritos por membrana, en cuyo seno aparecían con periodicidad espacial ciertas granulaciones. El análisis por inmunohistoquímica de estas células mostró su reacción a las proteínas S100, CD1 y CD68, con lo cual se confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.

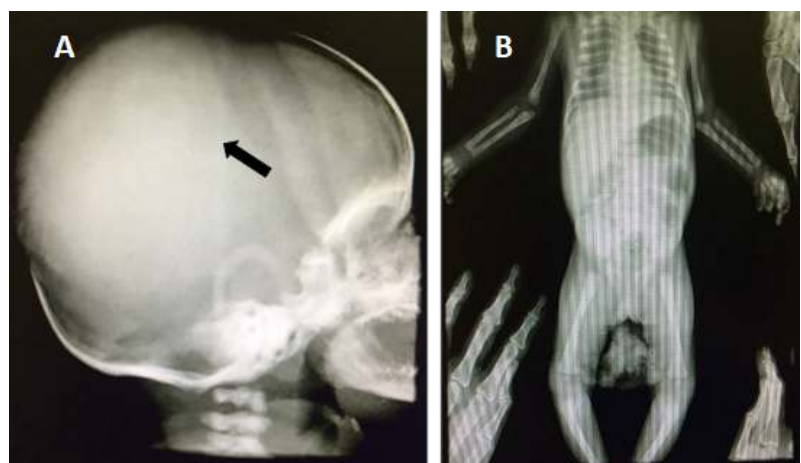


Figura 4. Radiografía de cráneo y tórax del paciente con histiocitosis de células de Langerhans. **A.** Radiografía de cráneo que denota aumento del volumen de los huesos de la bóveda craneana y desproporción craneofacial. **B.** Radiografías normales de tórax y huesos largos

Consideraciones éticas

Los autores manifiestan que los procedimientos seguidos se ajustaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, a las de la Asociación Médica Mundial y a las disposiciones de la Declaración de Helsinki. Se siguieron los protocolos del centro de trabajo de los autores para la publicación de los datos de los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado de los cuidadores del paciente.

Discusión

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno raro cuya incidencia real se desconoce (7), aunque se reporta una de 3 a 5 casos por millón, especialmente en la infancia. En el periodo neonatal, esta es, aproximadamente, de 1 a 2 casos por millón (10) y es ligeramente superior en hombres (4). La incidencia real en Colombia no se conoce.

La presentación clínica de la enfermedad varía dependiendo del sitio y el grado de afectación. La enfermedad se manifiesta en un solo sistema de órganos, aproximadamente, en el 55 % de los pacientes, en tanto que en el porcentaje restante se presenta como una enfermedad multisistémica (11-13); es más común en menores de tres años. Su manifestación en un único órgano es más común en niños mayores y en adultos (13).

En los niños, la histiocitosis de células de Langerhans puede afectar cualquier hueso del cuerpo, sobre todo el cráneo (40 %), el fémur, las costillas, las vértebras y el húmero (11). En el caso en estudio, hubo aumento de volumen de los huesos de la bóveda craneana y desproporción craneofacial, pero no hubo afectación de huesos largos u otra estructura ósea.

Aproximadamente, en el 20 % de los pacientes se presenta linfadenopatía que involucra principalmente los ganglios cervicales (13), lo que fue evidente en el presente caso por las adenopatías generalizadas.

Las manifestaciones cutáneas más comunes son pápulas marrones, púrpura y erupción eccematosa semejante a la de una infección por *Candida*. Otras lesiones cutáneas incluyen pústulas purpúricas, petequiales, vesiculares o pápulo-nodulares (14), que se pueden presentar en el 60 % de los casos (4) y que también se presentaron en este paciente (figuras 2 y 3).

La incidencia de afectación de la médula ósea en pacientes con esta condición es de alrededor del 34 %. La mayoría de los pacientes con afectación de la médula ósea son niños pequeños con enfermedad difusa en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel (11). Dicha manifestación puede darse como neutropenia, anemia y trombocitopenia en el 15 al 30 % de los casos (4). En el presente caso, se determinó compromiso de la médula ósea por la presencia de neutropenia, lo que complicó el estado clínico del paciente al detectarse bacteriemia por *S. aureus*.

La afectación del sistema respiratorio es relativamente infrecuente, apenas en el 15 % de los casos, pero es una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (4). En el curso clínico del paciente, se presentó un cuadro clínico de sibilancias, taquipnea y tirajes que evolucionó a un síndrome de dificultad respiratoria, lo que con la bacteriemia por *S. aureus*, indujo una respuesta inflamatoria sistémica con bradicardia extrema sin respuesta a las maniobras de reanimación y, finalmente, la muerte del paciente.

Otras manifestaciones clínicas descritas en la histiocitosis de células de Langerhans, las cuales no se presentaron en el presente caso, son por compromiso del bazo, con esplenomegalia en el 15 % de los casos, del hígado, con hepatomegalia y falla hepática en el 15 % de los casos, del sistema hipotálamo-hipofisario, con diabetes insípida, hidrocefalia y parálisis de pares craneales, entre otros, en alrededor del 25 % de los casos, y, por último, del sistema digestivo, con diarrea hemorrágica en menos del 5 % de los pacientes (4).

El diagnóstico se confirma mediante los estudios histopatológicos y el análisis por inmunohistoquímica con resultado positivo para las moléculas CD1 a CD207 (langerina) características de las líneas dendríticas, así como mediante otros marcadores de la línea mieloide, como las proteínas S100 y CD68 (9,10,15). La historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio deben correlacionarse para clasificar al paciente según el grado de afectación y, así, proceder con el tratamiento (5).

En el caso que se presenta, y dada la sospecha clínica de histiocitosis de células de Langerhans a partir del estudio de hematología, la enfermedad se clasificó como multisistémica por afectar en ese momento la piel y el sistema óseo, aunque se la consideró de bajo riesgo al no haberse detectado la afectación de un órgano de riesgo. Actualmente, para la clasificación de la enfermedad como sistémica, se recomiendan los estudios de tomografía que, en este caso, no fue posible realizar. Al progresar, la enfermedad se consideró multisistémica de alto riesgo, pues afectó los pulmones y el sistema hematopoyético con un síndrome de dificultad respiratoria, anemia y neutropenia.

La progresión continua de las lesiones cutáneas en esta enfermedad no necesariamente indica gravedad, pero se recomienda hacer seguimiento de los pacientes, inclusive después de que hayan desaparecido. La condición tiene un curso clínico impredecible dada la ausencia de factores predictores clínicos y de laboratorio que detecten a los pacientes con riesgo de desarrollar la variación multisistémica y sus posibles complicaciones (4).

Para el tratamiento se tiene en cuenta la clasificación de riesgo. Cuando la enfermedad es de un único sistema, las opciones de tratamiento incluyen prednisona como único agente, la combinación de vinblastina y prednisona, grado de las lesiones óseas y tratamiento tópico de las lesiones cutáneas. Si la enfermedad es multisistémica, se administra una fase inicial de quimioterapia con vinblastina y prednisona durante seis semanas (16). Los pacientes que mejoren adecuadamente continúan con un ciclo de 12 meses de vinblastina y prednisona, y se añade mercaptopurina en aquellos con compromiso de un órgano en riesgo (17).

En el presente caso se administró la fase inicial de quimioterapia con prednisona y ciclofosfamida, que comúnmente sustituye la vinblastina por ser un regulador del sistema inmunitario con características de agente citostático alquilante útil en el control de la proliferación de las células mieloides (18). En este paciente, se decidió utilizar un tratamiento de rescate debido a la gravedad de su cuadro clínico y la poca respuesta terapéutica. En este tipo de terapia, se podrían usar distintas combinaciones de dexorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina y prednisolona.

En estudios previos se ha evidenciado que, con esta estrategia terapéutica se logra una tasa de recuperación de la enfermedad multisistémica del 78 % a los cinco años y un promedio de supervivencia del 95 %, con una disminución significativa de la mortalidad (19,20), lo que podría atribuirse al

cambio temprano a un tratamiento de rescate más efectivo en pacientes con poca mejoría, así como a un mejor respaldo clínico. En otros estudios, se ha determinado una mortalidad de cerca del 35 % en pacientes con la enfermedad multisistémica de alto riesgo (compromiso de hígado, bazo o médula ósea), pese a la administración del tratamiento correcto durante las primeras seis semanas, aunque se ha encontrado una supervivencia promedio del 84 % en pacientes tratados por 12 meses con quimioterapia (21,22).

Pese a estas recomendaciones de tratamiento, no existe consenso sobre cuál es el óptimo, especialmente cuando la enfermedad es multisistémica. Debido a las diversas presentaciones, la *Histiocyte Society* recomienda que el tratamiento debe adaptarse a las características de cada presentación y a la respuesta al tratamiento en los diferentes estadios de la enfermedad.

En conclusión, la histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara de las células mieloides que puede afectar a cualquier grupo de edad y abarca un amplio espectro de manifestaciones locales y sistémicas, dependiendo del estadio y los órganos comprometidos. Su causa es desconocida y se caracteriza por proliferación de las células de Langerhans. Tiene diferentes manifestaciones radiológicas y, muchas veces, el primer estudio diagnóstico corresponde a la radiografía simple de la zona afectada, cuyos hallazgos pueden ser difíciles de interpretar y requieren confirmación mediante los análisis histopatológicos. Por ello, la enfermedad representa un desafío y es importante sensibilizar al personal médico sobre la necesidad de profundizar en su conocimiento para un diagnóstico y manejo oportunos.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, por facilitar el acceso a la información.

Referencias

1. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56:451-61. <https://doi.org/10.1111/ped.12380>
2. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: Recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(Suppl.):S82-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>
3. Jaffe R. The diagnostic histopathology of Langerhans cell histiocytosis. In: Egeler RM, Weitzman S, editors. *Histiocytic disorders of children and adults: Basic science, clinical features and therapy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 14-39. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511545252.003>
4. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35:6-17. <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.67095>
5. Ablu O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:354-9. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.012>
6. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21:328-34. <https://doi.org/10.1177/107327481402100409>
7. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2009;94:376-80. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.144527>
8. Castro EC, Blázquez C, Boyd J, Correa H, de Chadarevian JP, Felgar RE, et al. Clinicopathologic features of histiocytic lesions following ALL, with a review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13:225-37. <https://doi.org/10.2350/09-03-0622-OA.1>

9. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1047-56. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.060>
10. Frade AP, Godinho MM, Batalha AB, Bueno APS. Congenital Langerhans cell histiocytosis: A good prognosis disease? *An Bras Dermatol.* 2017;92:40-2. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175308>
11. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, *et al.* Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:228-33. <https://doi.org/10.1002/pbc.20425>
12. Merglova V, Hrusak D, Boudova L, Mukensnabl P, Valentova E, Hosticka L. Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.03.005>
13. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1035-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.059>
14. Kapur P, Erickson C, Rakheja D, Carder KR, Hoang MP. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): Ten-year experience at Dallas Children's Medical Center. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:290-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.001>
15. Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: Back to histiocytosis X? *Br J Haematol.* 2015;169:3-13. <https://doi.org/10.1111/bjh.13247>
16. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23:72-80. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950230203>
17. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: The development of targeted therapies. *Immunotargets Ther.* 2016;5:81-91. <https://doi.org/10.2147/ITT.S91058>
18. Nakajima K, Morisawa R, Kodama H, Sano S. Successful treatment with cyclophosphamide of Langerhans cell histiocytosis involving the skin and lymph nodes in an adult patient. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:791-2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03802.x>
19. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, *et al.* A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138:728-34. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111331>
20. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, *et al.* Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis. *Cancer.* 2006;107:613-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.21985>
21. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: Effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161:129-33.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.035>
22. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, *et al.* Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121:5006-14. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-455774>

Presentación de caso

Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable

Berta Nelly Restrepo¹, Margarita Arboleda², Katerine Marín¹, Paola Romero¹, Ana Luisa Muñoz³, Irene Bosch⁴

¹ Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Sabaneta, Colombia

² Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Apartadó, Colombia

³ Grupo de Ingeniería de Biología Celular y Funcional y Biomoléculas, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, United States of América

Se presenta el caso de una mujer de 38 años que consultó inicialmente por fiebre indiferenciada. A pesar de que el cuadro clínico evolucionó con manifestaciones clínicas de dengue con signos de alarma y de que la detección de IgM antidengue en una sola muestra indicaba que se trataba de un caso probable que había podido ocurrir durante los tres meses anteriores, la paciente consultó de forma reiterada, pues no presentaba una mejoría significativa.

En el décimo día del inicio de los síntomas, se observó edema simétrico en múltiples articulaciones acompañado de dolor, así como lesiones hiperpigmentadas en el surco nasogeniano. Se confirmó el diagnóstico de chikungunya por la presencia de anticuerpos IgM. Aunque puede pasar desapercibida, en los países endémicos para dengue y chikungunya existe la posibilidad de la infección concomitante, la cual puede agravar la evolución clínica de cada una de estas enfermedades. Por ello, es necesario que el médico considere las características clínicas y de laboratorio de ambas enfermedades para diagnosticar su presencia simultánea, garantizar un manejo adecuado y minimizar las complicaciones.

Palabras clave: fiebre chikungunya; dengue; coinfección; artralgia; hiperpigmentación; Colombia.

Importance of clinical and laboratory characteristics in the diagnosis of dengue and chikungunya co-infection: Probable case report

We report the case of a 38-year-old woman who initially consulted for an undifferentiated fever. Although her clinical condition evolved with signs and symptoms compatible with dengue with alarm signs and that the anti-dengue IgM detection in a single sample indicated it was a probable case that could have happened during the previous three months, the patient kept consulting due to little improvement.

On the tenth day after the onset of symptoms, she presented with painful polyarticular symmetric edema, as well as hyperpigmented lesions in the nasolabial fold. Chikungunya diagnosis was confirmed by the presence of IgM antibodies. In endemic countries for dengue and chikungunya, the possibility of co-infection exists, but it may go unnoticed. On the other hand, the co-infection may worsen the clinical course of these diseases. Therefore, physicians should evaluate the clinical and laboratory characteristics of both infections to be able to diagnose the coinfection for adequate management and to minimize complications.

Keywords: Chikungunya fever; dengue; coinfection; arthralgia; hyperpigmentation; Colombia.

El virus del dengue (DENV) y el de chikungunya (CHIKV) son transmitidos por la picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*. El DENV pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* y el CHIKV al género *Alphavirus*, familia *Togaviridae* (1).

Ambas arbovirosis son de importancia en salud pública en los países tropicales y subtropicales. Entre el 2010 y el 2016 se reportaron en Colombia 674.000 casos de dengue, y entre el 2014 y el 2016 se notificaron 774.831 casos de chikungunya (2).

Recibido: 13/06/2019

Aceptado: 15/04/2020

Publicado: 29/04/2020

Citación:

Restrepo BN, Arboleda M, Marín K, Romero P, Muñoz AL, Bosch I. Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable. *Biomédica*. 2020;40:472-8.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5085>

Correspondencia:

Berta Nelly Restrepo, Carrera 43 N° 52s-99, Sabaneta, Antioquia, Colombia
Teléfono: (574) 305 3500, extensión 2293; fax: (574) 301 4258
brestrepo@ces.edu.co

Contribución de los autores:

Berta Nelly Restrepo: concepción de la idea de investigación
Margarita Arboleda: captación y seguimiento de la paciente
Katerine Marín: diagnóstico y seguimiento de la paciente
Paola Romero, Ana Luisa Muñoz e Irene Bosch: diagnóstico
Todas las autoras participaron en la escritura del caso.

Financiación:

El proyecto fue financiado por Colciencias (código No. 325672553402)

Conflicto de intereses:

Las autoras declaramos que no existieron conflictos de intereses en la realización y difusión de este trabajo.

La circulación de estos arbovirus en territorios con presencia de *Aedes aegypti* ha facilitado la aparición de infecciones concomitantes y, por ende, la intensificación de sus complicaciones, que pueden llegar incluso a ser mortales (3-5). Sin embargo, este diagnóstico es difícil, en parte porque las manifestaciones clínicas pueden superponerse, en tanto que las pruebas confirmatorias de laboratorio se recomiendan para los grupos de riesgo y la perspicacia clínica en su diagnóstico disminuye después de las epidemias. Por ello, la presunción diagnóstica basada en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos de laboratorio es indispensable.

En el presente reporte de caso, se describen las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio que permitieron el diagnóstico simultáneo de estas dos infecciones con el propósito de sensibilizar al personal de salud sobre su diagnóstico clínico temprano para brindar al paciente un manejo más adecuado y evitar las complicaciones.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 38 años, residente en el municipio de Apartadó, Antioquia, que consultó el 2 de abril de 2018 por presentar cefalea, astenia, adinamia, sensación subjetiva de fiebre, náuseas y vómito, de un día de evolución. Se le trató ambulatoriamente con analgésicos y recomendaciones sobre los signos de alarma.

Al quinto día del inicio de los síntomas, la paciente consultó de nuevo porque continuaba presentándolos, además de mialgias, artralgias, exantema, prurito, dolor abdominal, inyección conjuntival y mareos, por lo que fue hospitalizada en el hospital de segundo nivel de atención.

En el examen físico se observó un brote petequial del tipo de “islas blancas en el mar rojo”. En los exámenes de laboratorio se evidenciaron trombocitopenia, leucopenia, hemoconcentración y anormalidades en las pruebas hepáticas (cuadro 1). Mediante ecografía, se encontró hepatoesplenomegalia y distensión fisiológica de la vesícula biliar. La presencia de IgM anti-DENV se verificó mediante una prueba comercial (Standard Diagnosis™, Abbot) en una sola muestra de suero, con lo que se consideró como un caso probable de dengue.

Cuadro 1. Evolución de los hallazgos de laboratorio en una paciente con infección concomitante por dengue y chikungunya

Hallazgos de laboratorio	Días después de la fecha de inicio de los síntomas							
	5°	6°	7°	10°	11°	12°	13°	17°
Hematocrito (%)	41,1	51,1	49,4	37,5	43,9	-	38,9	37,0
Hemoglobina (g/dl)	15	15	14,5	13,3	12,4	-	11,6	12,6
Plaquetas (células/10 ⁹ /L)	93	93	113	184	306	-	292	389
Leucocitos (células/mm ³)	2.800	-	4.200	4.520	5.200	-	6.600	-
Neutrófilos (células/mm ³)	1.400	-	2.700	2.214	2.800	-	4.100	-
Linfocitos (células/mm ³)	1.100	-	1.000	1.853	1.900	-	2.000	-
AST(U/L)	-	116,7	-	109	71	-	36	18,9
ALT(U/L)	-	112	-	195	150	-	103	52,0
Bilirrubina total (mg/dl)	-	0,71	-	0,42	0,54	-	0,56	0,24
Bilirrubina directa (mg/dl)	-	0,29	-	0,31	0,42	-	0,47	0,09
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	-	0,42	-	-	0,12	-	-	0,15
CPK (U/L)	-	-	-	-	-	110	-	-

Rangos normales: hemoglobina: 12-17 g/dl; hematocrito: 40-50 %; plaquetas: 150-600/10⁹/L; leucocitos totales: 4.000-12.000 células/mm³; neutrófilos: 3.500-11.000 células/mm³; linfocitos: 1.300- 4.000 células/mm³; aspartato-aminotransferasa (AST): 10-34 U/L; alanino-aminotransferasa (ALT): 5-59 U/L; bilirrubina total: 0,3-1,9 mg/dl; bilirrubina directa: 0-3 mg/dl; bilirrubina indirecta: menos de 1,0 mg/dl; creatinina cinasa (CPK): 0 y 170 U/L

A la paciente se le dio de alta al tercer día de la hospitalización y, diez días después del inicio de los síntomas, consultó de nuevo porque el malestar general y el prurito persistían. Se la hospitalizó nuevamente por presunción diagnóstica de infección concomitante de dengue y leptospira, ya que la paciente provenía de una zona endémica para esta; con base en tal presunción, el médico tratante prescribió tratamiento con penicilina cristalina y doxiciclina.

Durante esa segunda hospitalización, la paciente firmó el consentimiento informado para ingresar al estudio sobre la “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la infección por chikungunya,” proyecto aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad CES (Acta 82).

Los síntomas persistieron después de una semana de evolución. En ese momento, se observó en el examen físico hiperpigmentación bilateral en el surco nasogeniano (figura 1), adenomegalias dolorosas en la región suboccipital y en la inguinal, y edema y dolor en las articulaciones de manos y pies, síntomas no descritos previamente en su historia clínica. En la prueba de detección de anticuerpos IgM (Novalisa™), se confirmó el diagnóstico de infección por chikungunya; se hizo, además, una PCR en tiempo real (RT-PCR) para chikungunya (6) y una para dengue (7,8), con resultados negativos.

A los cuatro días de esta segunda hospitalización, se le dio de alta ante la mejoría en los resultados de los exámenes de laboratorio. A los 17 días de los síntomas iniciales, la paciente volvió a consultar en un hospital de tercer nivel por dolor en la pantorrilla de dos días de evolución; se decidió hospitalizarla dados sus antecedentes, pero a los dos días se le dio de alta, pues su evolución clínica y los resultados de laboratorio fueron satisfactorios (cuadro 1).

Como parte del protocolo del estudio citado, el seguimiento de la paciente incluyó el grado de actividad inflamatoria mediante la evaluación del dolor medido con la escala visual análoga, y la presencia de dolor e inflamación en las articulaciones y del grado de discapacidad medidos por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (9), con los siguientes resultados.

En la fase aguda de la enfermedad (a diez días de los primeros síntomas), la paciente calificó el dolor con 10 puntos (máximo dolor); las articulaciones comprometidas fueron las de muñecas, tobillos y falanges de manos y pies, en las que refirió dolor y edema (artritis), y la cadera, en la que refirió solo dolor (artralgia). Presentó un grado de dificultad moderada para realizar actividades como bañarse, sentarse en una silla sin brazos, partir la carne con cuchillo, llevarse un vaso lleno a la boca, abrir tarros y subir escalas, y para algunas de ellas requirió la ayuda de otras personas. A los 30 días de los primeros síntomas (fase subaguda), calificó el dolor con 5 puntos en las



Figura 1. Hiperpigmentación en el surco nasogeniano en el décimo día del inicio de síntomas

mismas articulaciones, y refirió dolor y edema en los tobillos. El grado de dificultad para las actividades ya descritas fue leve.

En la evaluación a los tres meses de los primeros síntomas (fase crónica), la paciente calificó el grado de dolor aún con 5, pero solo en la cadera y las muñecas, y no presentó edemas. Relató, además, caída abundante del cabello. En la fase subaguda fue tratada por el reumatólogo con antiinflamatorios no esteroideos con lo que sus síntomas articulares mostraron mejoría.

Un mes después de los primeros síntomas, se descartó el diagnóstico de leptospirosis mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI), en la cual tanto los anticuerpos IgM como los IgG fueron negativos. El establecimiento de un diagnóstico adecuado fue clave para ajustar el tratamiento del caso.

Discusión

La circulación de los virus de chikungunya y dengue en zonas con presencia de *A. aegypti* ha facilitado la aparición de infecciones concomitantes cuya frecuencia oscila entre el 0,01 y el 38 % en pacientes con síndrome febril (4,5,10-18). En estos estudios se incluyeron 28.604 pacientes (entre 24 y 23.871 pacientes por estudio), y la presencia de infección simultánea con CHIKV-DENV se confirmó en el 0,9 % de los casos (214 casos). Las diferencias de estas frecuencias se explicarían por el momento epidemiológico, el tamaño de la muestra y el tipo de técnica diagnóstica utilizada.

La infección concomitante con estos dos arbovirus se ha relacionado con una mayor gravedad de las manifestaciones clínicas. En una serie de 25 casos, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con infección concomitante (4). Otros estudios no comparativos describen hallazgos tales como el compromiso del sistema nervioso central en dos de los seis casos de infección concomitante (5), el desarrollo del síndrome de Guillain-Barré en tres de los pacientes con infección concomitante en estudio (11), la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica (19) e, incluso, la muerte de un paciente por falla renal (3) y de varios más por otros motivos (18). En Colombia, un estudio *post mortem* de siete casos de infección simultánea por dengue y chikungunya evidenció el compromiso renal y hepático por estos dos arbovirus en la histopatología (20). Por el contrario, otros autores han descrito una evolución benigna en los casos de infección concomitante (12,16,17,21).

Al comparar las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio de los pacientes con infección simultánea por los virus CHIKV y DENV, y los de aquellos con infección con uno solo de los virus, se ha encontrado que el dolor abdominal, el vómito, la cefalea y las manifestaciones hemorrágicas son significativamente más frecuentes en los pacientes con dengue o con la infección concomitante que en aquellos infectados únicamente con el CHIKV (14). Otros autores han observado una mayor frecuencia de trombocitopenia en los casos de infección solo por dengue y de infección simultánea con CHIKV y DENV que en los casos infectados solo por chikungunya (22). Además, los pacientes con infección concomitante por CHIKV y DENV referían dolor con un mayor puntaje en la escala visual análoga, así como mayor intensidad de las artralgiyas y mayor limitación de los movimientos de las articulaciones en comparación con los pacientes con diagnóstico solo de dengue (13).

Las manifestaciones en la piel son frecuentes en ambas infecciones. En los pacientes con dengue oscilan entre el 50 y el 82 % y, en aquellos con infección por chikungunya, están en cerca del 70 % (23,24). La manifestación cutánea

más común en el dengue es la erupción máculo-papular y la morbiliforme que, al presentarse juntas, dan la apariencia de “islas blancas en un mar rojo”; también, se presentan la erupción petequial y las lesiones purpúricas (25,26).

En la infección por chikungunya, se ha descrito erupción morbiliforme, eritema macular, bulas y vesículas, úlceras, cambios en las uñas, hiperpigmentación y exacerbación de las dermatosis existentes (27-29); además, algunos autores han registrado la hiperpigmentación como el hallazgo más frecuente (29,30). La lesión puede aparecer en forma de máculas o pecas, pero también como melasma, melanosos periorbital o con un patrón de pigmentación flagelado. La ubicación más frecuente es la parte frontal de la cara en forma simétrica, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse comprometida; puede aparecer durante la defervescencia o en la fase subaguda y persistir de tres a seis meses (31,32) y su causa se desconoce.

En la biopsia de estas lesiones, se observa una capa basal intacta con hipermelanosis difusa de toda la epidermis, sugestiva de un aumento de la dispersión de la melanina intraepidérmica y la retención del virus (31). En Colombia, se ha documentado poco este hallazgo dermatológico.

En el presente caso, las manifestaciones concordaron con lo descrito en los artículos citados en cuanto a la superposición de síntomas y los hallazgos de laboratorio en pacientes con infección simultánea por estos dos arbovirus (14,22,25,26). Sin embargo, en el inicio de la enfermedad, las hemorragias y los hallazgos de laboratorio (trombocitopenia, leucopenia y hemoconcentración), poco usuales en pacientes con infección por chikungunya, inclinaron la balanza hacia el diagnóstico de dengue con signos de alarma. A pesar del tratamiento adecuado, la paciente continuó sintomática y con compromiso hepático, lo que la llevó a consultar reiteradamente, aunque no se indagó por otros hallazgos clínicos que aumentaran la posibilidad del diagnóstico de infección concomitante, como la presencia de artritis o artralgiás de pequeñas articulaciones en forma simétrica y de hiperpigmentación.

La infección concomitante con DENV y CHIKV se confirma mediante pruebas moleculares (RT-PCR) que permiten demostrar la presencia simultánea de los dos virus en el paciente. Su detección por la presencia de anticuerpos IgM tiene la desventaja de que, dado que estos anticuerpos son detectables en sangre hasta durante tres meses, la infección por uno de los virus puede haber precedido al otro, pero sin estar presentes simultáneamente. En algunos de los artículos consultados, los casos de infección concomitante de DENV y CHIKV se confirmaron con pruebas moleculares (5,10,15,19), en otros, solo con la detección de anticuerpos IgM (4,11,17), y en otros, mediante la combinación de ambas pruebas (12-14).

En cuanto al presente caso, la detección de anticuerpos IgM anti-DENV y anti-CHIKV, conjuntamente con las manifestaciones clínicas sugestivas de dengue y fiebre de chikungunya, permitieron concluir que la paciente presentaba una probable infección simultánea por CHIKV y DENV.

En los países endémicos para dengue y chikungunya, existe la posibilidad de la infección concomitante, aunque puede pasar desapercibida. Por otra parte, se ha observado que su presencia puede agravar la evolución clínica de estas enfermedades, por lo que los médicos tratantes deben estar atentos a las manifestaciones clínicas y a los resultados de laboratorio para ayudarse en el diagnóstico de la infección concomitante, con el fin de conocer su frecuencia y su perfil clínico y epidemiológico.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2015. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2019. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Padilla JC, Lizarazo FE, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Transmission scenarios of major vector-borne diseases in Colombia, 1990-2016. *Biomédica*. 2017;37:27-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3769>
3. Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, Bautista D. Co-infection by Chikungunya virus (CHIK-V) and dengue virus (DEN-V) during a recent outbreak in Cali, Colombia: Report of a fatal case. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33:464-7. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000400013>
4. Gandhi BS, Kulkarni K, Godbole M, Dole SS, Kapur S, Satpathy P, *et al*. Dengue and chikungunya coinfection associated with more severe clinical disease than mono-infection. *Int J Health Biomed Res*. 2015;13:117-23.
5. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1077-80. <https://doi.org/10.3201/eid1507.080638>
6. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Vézlez JO, Lambert AJ, *et al*. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:764-7. <https://doi.org/10.3201/eid1305.070015>
7. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GF, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992;30:545-51.
8. Harris E, Roberts TG, Smith L, Selle J, Kramer LD, Valle S, *et al*. Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2634-9.
9. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Versión española del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/07/HAQ-SER-SPANISH-QUESTIONNAIRE.pdf>
10. Leroy EM, Nkoghe D, Ollomo B, Nze-Nkoghe C, Becquart P, Grard G, *et al*. Concurrent chikungunya and dengue virus infections during simultaneous outbreaks, Gabon, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:591-3. <https://doi.org/10.3201/eid1504.080664>
11. Kularatn SA, Gihan MC, Weerasinghe SC, Gunasena S. Concurrent outbreaks of chikungunya and dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: A comparative analysis of clinical and laboratory features. *Postgrad Med J*. 2009;85:342-6. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.066746>
12. Omarjee R, Prat C, Flusin O, Boucau S, Tenebray B, Merle O, *et al*. Importance of case definition to monitor ongoing outbreak of chikungunya virus on a background of actively circulating dengue virus, St Martin, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill*. 2014;19. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20753>
13. Londhey V, Agrawal S, Vaidya N, Kini S, Shastri JS, Sunil S. Dengue and Chikungunya virus co-infections: The inside story. *J Assoc Physicians India*. 2016;64:36-40.
14. Mukherjee S, Dutta SK, Sengupta S, Tripathi A. Evidence of dengue and chikungunya virus co-infection and circulation of multiple dengue serotypes in a recent Indian outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:2273-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3061-1>
15. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutiérrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infect Dis*. 2018;18:61. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1>
16. Zaidi MB, García-Cordero J, Rivero-Gómez R, Corzo-Gómez J, González Y, Almeida ME, *et al*. Competitive suppression of dengue virus replication occurs in chikungunya and dengue co-infected Mexican infants. *Parasit Vectors*. 2018;11:378. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2942-1>
17. Raina S, Rashmi KR, Agarwala N, Raina SK, Sharma R. Coinfections as an aetiology of acute undifferentiated febrile illness among adult patients in the sub-Himalayan region of north India. *J Vector Borne Dis*. 2018;55:130-6. <http://www.jvbd.org/text.asp?2018/55/2/130/242560>

18. Mercado-Reyes M, Acosta-Reyes J, Navarro-Lechuga E, Corchuelo S, Rico A, Parra E, *et al.* Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: Results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e77. <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>
19. Bastos ML, Araújo RM, Oliveira DS, Cavalcante AN, Silva Junior GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: Case report during an epidemic period. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018;60:e48. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860048>
20. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Pardo L, Rico A, Campo A, *et al.* Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.22.30244>
21. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, González-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, *et al.* Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis.* 2016;51:135-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.017>
22. Kaur M, Singh K, Sidhu SK, Devi P, Kaur M, Soneja S, *et al.* Coinfection of chikungunya and dengue viruses: A serological study from North Western region of Punjab, India. *J Lab Physicians.* 2018;10:443-7. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_13_18
23. Huang HW, Tseng HC, Lee CH, Chuang HY, Lin SH. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9:713-8. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.05.013>
24. Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, *et al.* Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1565-7. <https://doi.org/10.3201/eid1210.060495>
25. Thomas EA, John M, Bhatia A. Mutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (north India). *Int J Dermatol.* 2007;46:715-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03298>
26. Hasan S, Jamdar SF, Alalawi M, Al Ageel AI, Beaiji SM. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6:1-6. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.175416>
27. Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous features of Chikungunya fever: A study from an outbreak in West Bengal, India. *Int J Dermatol.* 2008;47:1148-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03817.x>
28. Bhat RM, Rai Y, Ramesh A, Nandakishore B, Sukumar D, Martis J, *et al.* Mucocutaneous manifestations of chikungunya fever: A study from an epidemic in coastal Karnataka. *Indian J Dermatol.* 2011;56:290-4. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.82483>
29. Kumar R, Sharma MK, Jain SK, Yadav SK, Singhal AK. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: Observations from an outbreak at a Tertiary Care Hospital in Southeast Rajasthan, India. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:336-42. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_429_16
30. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: Observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol.* 2008;47:154-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03478.x>
31. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol.* 2013;169(Suppl.3):41-56. <https://doi.org/10.1111/bjd.12536>
32. Cunha RVD, Trinta KS. Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112:523-31. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170044>

Ensayo

Seguimiento inmunológico después de trasplante renal: una propuesta para la práctica clínica en Colombia

Melissa Andrea Ortiz^{1,2}, Cristiam Mauricio Álvarez³, Ana María Arrunátegui⁴, Yazmín Rocío Arias⁵, Adriana Villegas⁶

¹ Grupo VIREM, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

² Unidad de Trasplantes, Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia

³ Laboratorio de Inmunología de Trasplantes, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁵ Centro Regulador de Trasplantes, Red Nacional de Donación y Trasplantes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Laboratorio de Inmunología de Trasplantes e Inmunogenética, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

El daño del injerto es un proceso multifactorial que se inicia tempranamente después de la mayoría de los trasplantes de donantes sin HLA idéntico. Puede deberse a las comorbilidades del receptor, al estado del donante, al tiempo de isquemia, y al fenómeno de isquemia y reperfusión, entre otros, condiciones que inducen factores metabólicos e inmunológicos que finalmente desembocan en la disfunción del injerto. Sin embargo, entre el momento del trasplante y la aparición de los signos y síntomas existe un periodo que puede tardar semanas o años. Por ello, después del trasplante renal, es importante hacer un seguimiento racional que incluya la evaluación clínica y permita anticiparse al daño inmunológico del injerto. En este ensayo se propone un algoritmo de seguimiento del injerto renal después del trasplante.

Palabras clave: trasplante de riñón; isoanticuerpos; rechazo de injerto.

Immunological follow-up of patients with renal transplants: A proposal for clinical practice in Colombia

Graft damage is a process that starts at the moment of transplantation, due to comorbidities of receptor, donor status, ischemia time, ischemia-reperfusion phenomenon, among others, those induce metabolic and immune factors that ultimately trigger clinical manifestations of graft dysfunction. However, the preclinical progression between the time of transplantation and the appearance of signs and symptoms of graft damage can take weeks to years. Therefore, the implementation of rational monitoring approaches during the post-transplantation period is critical and should include not only the clinical follow-up but also anticipate immunological graft damage. In the present essay, we propose an immunological monitoring algorithm for the post-renal transplantation period.

Keywords: Kidney transplantation; isoantibodies; graft rejection.

Si bien el uso de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido disminuir la tasa de rechazo en los trasplantes, los efectos colaterales, como la alta incidencia de enfermedades infecciosas, el desarrollo de múltiples neoplasias y la afectación renal por la toxicidad asociada con los medicamentos, continúan siendo factores que disminuyen ostensiblemente la calidad de vida del paciente con trasplante, a la vez que incrementan los costos de su manejo después de realizado.

La detección temprana del proceso de rechazo y la eventual intervención que pueda requerirse constituyen algunos de los principales retos para los nefrólogos responsables del manejo del paciente con trasplante renal y su esfuerzo por evitar la pérdida del aloinjerto (1).

El daño del injerto es un proceso multifactorial que se inicia tempranamente en la mayoría de los trasplantes de donantes sin HLA. Puede deberse a las comorbilidades del receptor, el estado del donante, el tiempo de isquemia, y el fenómeno de isquemia y reperfusión, entre otros factores que inducen cambios

Recibido: 22/08/2019

Aceptado: 02/03/2020

Publicado: 03/03/2020

Citación:

Ortiz MA, Álvarez CM, Arrunátegui AM, Arias YR, Villegas A. Seguimiento inmunológico después de trasplante renal: una propuesta para la práctica clínica en Colombia. *Biomédica*. 2020;40:479-86. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5092>

Correspondencia:

Melissa Andrea Ortiz, Calle 12 N° 87-122, Apartamento 302, Cali, Colombia
Teléfono: (572) 332 6467
melissa.ortiz@correounivalle.edu.co
melissaortizlopez@hotmail.com

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron a la concepción, el diseño, la redacción, la crítica y la aprobación final del manuscrito, y todos asumen la responsabilidad por su contenido.

Financiación:

Los autores no recibieron subvenciones para escribir este artículo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

metabólicos e inmunológicos, y dan lugar a manifestaciones clínicas de la disfunción del injerto (2). Sin embargo, entre el momento del trasplante y la aparición de los signos y síntomas, hay un periodo que puede tardar semanas o años, por lo cual es importante hacer un seguimiento racional después del trasplante renal que incluya la evaluación clínica y permita anticiparse al daño inmunológico del injerto (1,3,4). Tal y como lo han descrito Gosset, *et al.*, la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos de donante (*donor-specific antibody*, DSA) es un importante aspecto determinante de la fibrosis prematura y acelerada del injerto, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y de la reacción mediada por anticuerpos (5).

En este contexto, en el presente ensayo se busca comprender los eventos inmunopatológicos que llevan a la pérdida del injerto renal, con el fin de proponer una opción de seguimiento para detectar el daño tempranamente.

El daño del injerto ocurre mucho tiempo antes del diagnóstico clínico y patológico del rechazo.

El rechazo renal de tipo celular implica cambios histopatológicos claros que permiten hacer un diagnóstico estratificado según lo han determinado los consensos de Banff llevados a cabo hasta el 2017. Por el contrario, no se cuenta con una metodología lo suficientemente sensible para el diagnóstico oportuno del rechazo renal de tipo humoral (6), sobre todo si se tiene en cuenta que el depósito de anticuerpos contra los antígenos del injerto aparece mucho antes de la lesión histológica franca y que la clásica detección del depósito de C4d (marcador de la activación del complemento por anticuerpos) puede estar presente o ausente al tratar de hacer el diagnóstico histopatológico del rechazo humoral (3,7,8).

Se sabe que la detección clínica del rechazo, e incluso la histopatológica, es tardía, y se acompaña de un probable daño irreversible del injerto que desemboca en su pérdida, en tanto que los hallazgos de la producción de anticuerpos por depósito de C4d en el tejido, o por la aparición de anticuerpos nuevos después del trasplante, DSA *de novo* (DSA_{dn}), son más tempranos y eventualmente reversibles con el tratamiento adecuado y oportuno (5).

Desde comienzos de este siglo, se ha descrito la importancia de la aparición de anticuerpos anti-HLA específicos del donante en el daño renal a partir del implante y su impacto en la supervivencia del injerto y en la tasa de rechazo agudo (6).

En cuanto a la frecuencia, el rechazo agudo con anticuerpos DSA *de novo* (DSA_{dn}) es del 1 al 6 % y aumenta del 21 al 55 % en pacientes con presencia de DSA anterior al trasplante (5). Hasta un 15 % de los pacientes con trasplante renal desarrolla DSA_{dn} al año y, el 96 %, a los cinco años, con una media de aparición de 4,6 años. Además, los DSA de clase I se han asociado con el rechazo temprano, en tanto que los de clase II (*locus* DR y DQ) son los de peor pronóstico para el rechazo crónico (DR) y la disfunción del injerto; estos tienden a aparecer más temprano dependiendo del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Con respecto al impacto, muchos grupos de investigación en trasplantes han demostrado que la aparición, la persistencia o el incremento de DSA en los pacientes con trasplante se correlacionan con la poca supervivencia del injerto (11). Se ha demostrado que la persistencia o el incremento de los DSA en suero, el desarrollo de DSA_{dn} y la presencia de DSA de clase II, se correlacionan

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos (deben presentarse tres por lo menos)

-
- Evidencia clínica de la disfunción aguda del injerto
 - Evidencia histológica del daño agudo del injerto: inflamación microvascular, capilaritis, arteritis de la íntima o transmural, y microangiopatía trombótica y necrosis tubular aguda en ausencia de otras causas
 - Evidencia inmunopatológica por acción de anticuerpos: depósito difuso o focal de C4d en capilares peritubulares o de anticuerpos o C3 en las arterias, o activación endotelial (aumento de la expresión de mRNA de genes endoteliales (ENDAT) o presencia de células adhesivas y proliferativas en el endotelio capilar o glomerular (células CD31+ ki67+)
 - Evidencia serológica de presencia de anticuerpos anti-HLA u otros anticuerpos específicos de donante en el momento de la biopsia
-

con la poca supervivencia del injerto y una mayor tasa de rechazo agudo. En el lapso de los primeros cinco años a partir de la detección de los DSA, el 50 % de los pacientes en el estudio de Hidalgo perdió sus injertos (12). Wiebe, *et al.*, encontraron un aumento en la pérdida del injerto en pacientes que desarrollaron DSA_{dn}, con un 40 % menos en la tasa de supervivencia del injerto a los diez años, comparada con la de pacientes sin DSA_{dn} (13).

Con base en las evidencias existentes hasta el momento se puede sugerir que, independientemente de la función inicial del injerto, la detección de DSA constituye un marcador importante para el seguimiento del estado inmunológico del injerto renal (9,10).

En el cuadro 1 se presentan los criterios actualmente utilizados en nuestro país y validados internacionalmente para el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos (*antibody-mediated rejection*) (3,4,8). Por otra parte, los hallazgos histopatológicos para el diagnóstico del rechazo agudo y crónico, así como del rechazo celular o mediado por anticuerpos, se estratifican según los criterios de Banff, clasificación mundialmente aceptada pero no exenta de dificultades, pues no es 100 % reproducible entre diferentes observadores (3).

En el estudio histopatológico de las biopsias renales, es difícil reconocer el rechazo mediado por anticuerpos y se registra variabilidad entre observadores en los hallazgos morfológicos propuestos, además de que los anticuerpos no suelen detectarse por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Teniendo en cuenta que el principal blanco del rechazo mediado por anticuerpos es el endotelio, el patólogo se enfoca en buscar lesiones en la microvasos (capilares), cambios en la morfología o causados por inflamación del capilar glomerular (glomerulitis-g), marginación leucocitaria (principalmente neutrófilos) con capilaritis peritubular, microangiopatía trombótica y cambios inducidos por isquemia isquemia, similares a los encontrados en la necrosis tubular aguda (3,7,14).

A partir de los años 90, se implementó la búsqueda de depósitos de la fracción C4d en capilares peritubulares mediante IFI. El C4d es un marcador específico (93-96 %) pero con sensibilidad muy variable (20-88 %) para demostrar la presencia de anticuerpos fijadores de complemento en el endotelio. Este aspecto se tuvo en cuenta en el consenso de Banff del año 2011, luego de la publicación del estudio BIFQUIT, sobre el control de calidad en la detección de C4d en las biopsias de los injertos renales (10).

El tema se ha discutido extensamente en la literatura especializada (3,7,14), y se ha observado que:

1. en los pacientes sensibilizados hay inflamación subclínica de la microcirculación (capilaritis o glomerulitis) que llevan al remodelado microvascular crónico o, lo que es lo mismo, a la glomerulopatía

- del trasplante y al aumento de la membrana basal de los capilares peritubulares;
2. el C4d es negativo en cerca del 20 % de los casos agudos de rechazo mediado por anticuerpos;
 3. el C4d negativo en el rechazo mediado por anticuerpos es dos veces más frecuente, con un curso más lento e indolente del daño renal que cuando este es positivo, y
 4. el rechazo crónico mediado por anticuerpos es independiente de la evidencia de C4d y responde primordialmente a la presencia de los DSA.

El consenso de Banff del 2013 incluyó en la nueva clasificación del rechazo la ausencia de C4d, dejando claro que, para el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos, se requiere evidencia histológica de la interacción de los anticuerpos con el endotelio (no necesariamente positivo para C4d) y evidencia serológica de la presencia de aloanticuerpos circulantes (3,14), los cuales pueden ser anticuerpos anti-HLA o anti-endoteliales, y cuya detección en suero se recomienda el consenso de Banff del 2017.

Sin embargo, a pesar de que existe un consenso en los criterios clínicos y en las pruebas para la detección y el diagnóstico del rechazo agudo celular, el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos y la detección del inicio del rechazo crónico siguen siendo un reto para los diferentes grupos de trasplante (15).

La implementación de un protocolo de seguimiento del paciente con trasplante renal basado en criterios inmunológicos podría constituir una herramienta para la detección temprana del rechazo mediado por anticuerpos y, en consecuencia, para la implementación de estrategias de manejo que prevengan o demoren al máximo la aparición del rechazo crónico o la pérdida del órgano trasplantado (13,16,17).

Seguimiento inmunológico después del trasplante

La determinación de los DSA en el momento del trasplante permite clasificar a los pacientes según su riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (15,18-20), así, los pacientes con riesgo alto son aquellos positivos para anticuerpos anti-HLA específicos de donante (DSA) en el momento del trasplante y con prueba cruzada (XM) de citotoxicidad negativa para linfocitos T en suero tomado en los tres meses previos (positivos para DSA y negativos con la XM del CDC); los pacientes con riesgo intermedio son aquellos con anticuerpos anti-HLA positivos pero sin DSA y con prueba cruzada de citotoxicidad positiva para linfocitos T en sueros tomados más de tres meses antes de la prueba, pero negativa en suero tomado en los tres meses previos (positivos para anticuerpos anti-HLA, pero negativos para DSA, y positivos con la XM-CDC en suero tomado antes de los tres meses previos, pero negativos en suero tomado en los tres meses previos), en tanto pacientes con riesgo bajo son aquellos con anticuerpos anti-HLA negativos y prueba cruzada de citotoxicidad negativa para linfocitos T en sueros tomados más de tres meses antes de la prueba y en los tomados en los tres meses previos (negativos para anticuerpos anti-HLA y negativos en la XM-CDC en sueros tomados más de tres meses antes de la prueba y en los tomados en los tres meses previos). Estos parámetros se resumen en el cuadro 2.

Durante el seguimiento inmunológico del trasplante renal, se pueden emplear pruebas para la detección temprana del rechazo celular, entre ellas, las de medición del aumento de la proteína CD30 soluble (sCD30) y la secreción de IFN- γ por los linfocitos T (EliSpot), pero estas no se usan de forma generalizada

Cuadro 2. Parámetros para determinar el riesgo inmunológico de rechazo mediado por anticuerpos según los resultados de las pruebas de histocompatibilidad

Riesgo inmunológico de rechazo mediado por anticuerpos	Resultados en las pruebas de histocompatibilidad			
	Anticuerpos anti-HLA específicos de donante (DSA)	Anticuerpos anti-HLA no DSA	Prueba cruzada de citotoxicidad para linfocitos T en suero actual*	Prueba cruzada de citotoxicidad para linfocitos T en suero histórico†
Alto	Positivo	Positivo o negativo	Negativo	Negativo
Intermedio	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Bajo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

* Suero actual se refiere al tomado en los últimos tres meses.

† Suero histórico se refiere al tomado más de tres meses antes de la prueba.

y la comunidad internacional no las acepta suficientemente para este fin. Sin embargo, para la detección precoz de los cambios del injerto inducidos por anticuerpos, se emplea el seguimiento mediante medición de los DSA en el suero del paciente, un recurso que ha sido ampliamente difundido y validado por la mayoría de los laboratorios de histocompatibilidad en el mundo (14,21,22).

Las pruebas actualmente avaladas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) en Colombia para la detección de los DSA, son la cuantitativa de detección de anticuerpos anti-HLA de clases I y II (panel reactivo de anticuerpos, PRA) y la de anticuerpos anti-HLA de antígeno aislado de clases I y II. Esta última, de gran sensibilidad y especificidad para caracterizar los anticuerpos anti-HLA, incluso en pacientes muy sensibilizados, depende de la disponibilidad de información antes del trasplante (HLA del donante). Con ella se puede determinar si los anticuerpos son específicos de donante o no (prueba cruzada virtual), y si son *de novo* o estaban presentes antes del trasplante (23-26). Otras pruebas para el diagnóstico *in vitro* que aún no están disponibles en el país, incluyen la técnica cualitativa para la detección de anti-HLA mediante la tecnología xMAP™ de Luminex (prueba cruzada) y la medición de la expresión de los mRNA de genes endoteliales (*endothelial-associated transcripts*, ENDAT) (27,28).

La detección de DSA en el seguimiento de los pacientes con trasplante también ha permitido determinar aspectos clave para su evaluación histológica e inmunológica (17). El papel de las biopsias hechas por protocolo ha sido cuestionado por algunos grupos de trasplante, pero hay evidencia de su utilidad por indicación en pacientes con presencia de DSA antes del trasplante (alto riesgo), en aquellos con DSA *dn* después del trasplante, tras cambios significativos en el tratamiento inmunosupresor y frente a la sospecha de que el paciente no está cumpliendo con el tratamiento (3,13). En el algoritmo que proponemos para el seguimiento inmunológico después del trasplante, se tuvo en cuenta esta evidencia al incluir el estudio anatomopatológico del injerto renal para el diagnóstico y seguimiento del rechazo después del tratamiento (15).

El papel de la detección de DSA después del trasplante también ha sido cuestionado por algunos debido a que, a simple vista, aumenta los costos del seguimiento de los pacientes con trasplante y todavía no se sabe con certeza el verdadero impacto de dar tratamiento a los pacientes cuando solo están presentes dichos anticuerpos. Sin embargo, son suficientes las evidencias científicas aquí expuestas que indican que los DSA aparecen en todos los injertos, temprana o tardíamente, y que, en todos los casos, su detección tiene implicaciones para la supervivencia del injerto a largo plazo, uno de los retos actuales de los grupos de trasplante; además, son una garantía de calidad en la práctica clínica y de mejoramiento de la calidad de vida y

la productividad de las personas, lo que justifica la inversión económica del sistema de salud (3,5,15,17,23-26).

Además del seguimiento clínico para conocer el éxito del tratamiento del rechazo agudo, debe solicitarse la biopsia (con C4d para el rechazo mediado por anticuerpos) y vigilar los DSA (3,13,15). Se considera que es ideal tomar una nueva biopsia a los tres a cinco días de finalizado el tratamiento, y una nueva muestra de suero a los siete a diez días. Los resultados esperados son la disminución de los cambios histológicos iniciales asociados con el rechazo agudo, la desaparición de los DSA presentes antes del tratamiento o la disminución de la intensidad media de su fluorescencia (MFI) en más de un 25 % (3,15).

Con los elementos planteados, se puede concluir que el seguimiento de los DSA es indispensable para el diagnóstico precoz del rechazo mediado por anticuerpos y la intervención farmacológica, en aras de evitar la aparición del rechazo crónico que, como ya se sabe, lleva a la pérdida de funcionalidad del órgano trasplantado.

En el algoritmo que se sugiere (figura 1), se establece cómo deber ser el seguimiento inmunológico del paciente con trasplante renal y las correspondientes conductas según los resultados obtenidos. Es importante

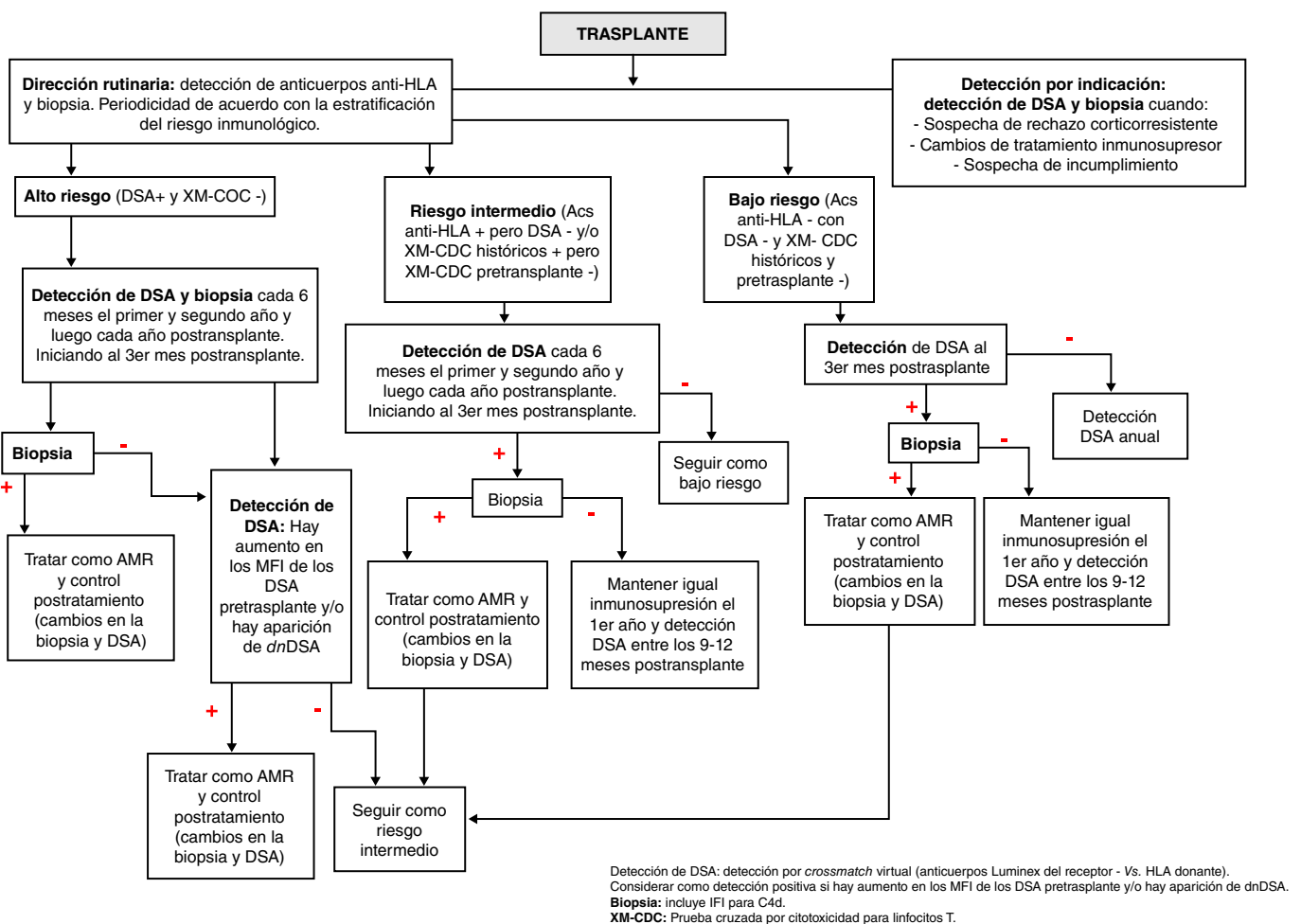


Figura 1. Algoritmo propuesto para el seguimiento después de un trasplante renal. En la interpretación de los resultados de las pruebas de histocompatibilidad, deben considerarse algunos factores de la condición clínica de cada paciente que pueden interferir en la interpretación de los resultados de anticuerpos, por ejemplo, presencia de HIV, del virus de la hepatitis C, de enfermedades autoinmunitarias, de diabetes, uso de medicamentos anti-CD20 (rituximab) o inmunoglobulina G endovenosa (IVIG) o plasmaféresis como tratamiento contra el rechazo.

resaltar que, ocasionalmente, hay pacientes con cambios histológicos o clínicos pero sin DSA, lo que obliga a pensar en la presencia de otros aloanticuerpos diferentes a los anticuerpos anti-HLA (anti-receptor de angiotensina II de tipo 1, AT1R, los anti-vimentina, los anti-MICA, etc.) y a los anticuerpos anti-HLA no fijadores de complemento o de baja reacción, o a considerar la posibilidad de que el injerto absorba los anticuerpos y no puedan detectarse en sangre periférica (15,29,30). La ausencia de DSA detectables en sangre periférica en el momento de una biopsia con hallazgos positivos para rechazo mediado por anticuerpos, no descarta el diagnóstico y la necesidad del tratamiento.

Referencias

1. Sá H, Leal R, Rosa MS. Renal transplant immunology in the last 20 years: A revolution towards graft and patient survival improvement. *Int Rev Immunol.* 2017;36:182-203. <https://doi.org/10.1080/08830185.2016.1225300>
2. Locke JE, Zachary AA, Warren DS, Segev DL, Houp JA, Montgomery RA, *et al.* Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLA-specific antibody. *Am J Transplant.* 2009;9:2136-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02764.x>
3. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18:293-307. <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>
4. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: Current status and novel approaches. *Am J Transplant.* 2014;14:255-71. <https://doi.org/10.1111/ajt.12589>
5. Gosset C, Viglietti D, Rabant M, Vérine J, Aubert O, Glotz D, *et al.* Circulating donor-specific anti-HLA antibodies are a major factor in premature and accelerated allograft fibrosis. *Kidney Int.* 2017;92:729-42. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.033>
6. Cioni M, Nocera A, Innocente A, Tagliamacco A, Trivelli A, Basso S, *et al.* De novo donor-specific HLA antibodies developing early or late after transplant are associated with the same risk of graft damage and loss in nonsensitized kidney recipients. *J Immunol Res.* 2017;2017:1747030. <https://doi.org/10.1155/2017/1747030>
7. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, *et al.* Banff 2011 meeting report: New concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012;12:563-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x>
8. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:807-17. <https://doi.org/10.1038/nri1702>
9. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, *et al.* Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12:1157-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x>
10. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:42-8. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283352a50>
11. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, *et al.* Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant.* 2015;15:2921-30. <https://doi.org/10.1111/ajt.13347>
12. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, *et al.* De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant.* 2009;9:2532-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02800.x>
13. Racusen LC, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts: Lessons from pathology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:415-20. <https://doi.org/10.2215/CJN.01881105>
14. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, *et al.* Banff 2013 meeting report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014;14: 272-83. <https://doi.org/10.1111/ajt.12590>

15. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, *et al.* Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95:19-47. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a19cc>
16. Bestard O, Cravedi P. Monitoring alloimmune response in kidney transplantation. *J Nephrol*. 2017;30:187-200. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0320-7>
17. Billen EVA, Christiaans MHL, Lee J, van den Berg-Loonen EM. Donor-directed HLA antibodies before and after transplantectomy detected by the luminex single antigen assay. *Transplantation*. 2009;87:563-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181949e37>
18. Huber L, Lachmann N, Niemann M, Naik M, Liefeldt L, Glander P, *et al.* Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2015;28:710-9. <https://doi.org/10.1111/tri.12533>
19. Ercilla MG, Martorell J. Estudio inmunológico de la pareja donante-receptor. *Nefrología*. 2010;30:60-70. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10692>
20. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM, *et al.* Sensitization in transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2018;18:1604-14. <https://doi.org/10.1111/ajt.14752>
21. Crespo E, Bestard O. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients. *Clin Biochem*. 2016;49:329-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.010>
22. Grenzi PC, Campos ÉF, Silva HT, Felipe CR, Franco MF, Soares MF, *et al.* Post-transplant soluble CD30 levels are associated with early subclinical rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32:61-5. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2015.02.004>
23. Süsal C, Fichtner A, Tönshoff B, Mehrabi A, Zeier M, Morath C. Clinical relevance of HLA antibodies in kidney transplantation: Recent data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. *J Immunol Res*. 2017;2017:5619402. <https://doi.org/10.1155/2017/5619402>
24. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, van Huyen JPD, Higgins S, Viglietti D, *et al.* Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1912-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016070797>
25. Mehra NK, Baranwal AK. Clinical and immunological relevance of antibodies in solid organ transplantation. *Int J Immunogenet*. 2016;43:351-68. <https://doi.org/10.1111/iji.12294>
26. Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *J Immunol Res*. 2014;2014:845040. <https://doi.org/10.1155/2014/845040>
27. Halloran PF, De Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, *et al.* The molecular phenotype of kidney transplants: Personal viewpoint. *Am J Transplant*. 2010;10:2215-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03267.x>
28. Roedder S, Sigdel T, Salomonis N, Hsieh S, Dai H, Bestard O, *et al.* The kSORT assay to detect renal transplant patients at high risk for acute rejection: Results of the multicenter AART Study. *PLoS Med*. 2014;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001759>
29. Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:484-95. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.88>
30. Pearl MH, Zhang Q, Palma-Diaz MF, Grotts J, Rossetti M, Elashoff D, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor antibodies are associated with inflammatory cytokines and poor clinical outcomes in pediatric kidney transplantation. *Kidney Int*. 2018;93:260-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.034>

Artículo original

Prurigo actínico en un centro dermatológico de referencia en Colombia: 108 casos

Andrea Carolina Pardo-Zamudio¹, Martha Cecilia Valbuena², Héctor David Jiménez-Torres¹, Claudia Carolina Colmenares-Mejía³

¹ Facultad de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

² Servicio de Fotodermatología, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia

³ Unidad de Investigaciones, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El prurigo actínico es una fotodermatosis crónica. Afecta con mayor frecuencia a la población latinoamericana, predomina en mujeres y compromete la piel expuesta al sol, las conjuntivas y los labios.

Objetivo. Actualizar la información sobre las características clínico-epidemiológicas y el tratamiento de pacientes con prurigo actínico en Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal que incluyó los registros clínicos de pacientes con prurigo actínico atendidos en el Servicio de Fotodermatología del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta entre el 2011 y el 2016, y se describieron sus características demográficas, clínicas e histopatológicas, así como su tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 108 pacientes, el 71,3 % de ellos mujeres y el 28,7% hombres, con predominio de los fototipos III-IV (70 %). La enfermedad se había iniciado durante la primera década de vida en el 66,4% de los casos y el 25 % de los pacientes tenía antecedentes familiares de la enfermedad. Las lesiones predominaban en el rostro (93,5 %), los antebrazos (79,6 %) y el dorso de las manos (70,4 %). También, se documentó compromiso ocular (87,9 %) y de los labios (88,8 %). Se hizo la prueba de fotoprovocación con radiación ultravioleta A en el 25 % de los casos y biopsia cutánea en el 19,4 %. Todos los pacientes se trataron con protección solar química y física. En los casos leves a moderados, se formularon corticoides tópicos (91,7 %) e inhibidores de la calcineurina (65,7 %), y en los graves, talidomida (33,3 %) y pentoxifilina (14,8 %).

Conclusión. Las características de los pacientes colombianos con prurigo actínico son similares a las reportadas en otros países latinoamericanos: inicio temprano de la enfermedad, predominio en mujeres, compromiso frecuente de conjuntivas y labios, y adecuada respuesta al tratamiento tópico y sistémico.

Palabras clave: prurigo; trastornos por fotosensibilidad; fotobiología; rayos ultravioleta; talidomida.

Actinic prurigo in a dermatological reference center in Colombia: 108 cases

Introduction: Actinic prurigo is a chronic photodermatosis. It affects the Latin American population more frequently, predominantly women, and involves the sun-exposed areas of the skin, conjunctiva, and lips.

Objective: To update the information on the clinical-epidemiological characteristics and treatment of patients with actinic prurigo in Colombia.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study including the medical records of patients with actinic prurigo treated in the Photodermatology Service of *Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta* between 2011 and 2016. We described the demographic, clinical, histopathological, and treatment characteristics of the patients.

Results: We included 108 patients, 77 (71.3%) were women and 31 (28.7%) men, mainly with phototypes III-IV (70%). The disease had begun during the first decade of life in 66.4% of the cases and 25% of the patients had a family history with the condition. The lesions predominated on the face (93.5%), forearms (79.6%), and back of the hands (70.4%). Ocular (87.9%) and lip (88.8%) involvement was also documented. A photo-provocation test with UVA was performed in 25% of the cases and skin biopsies in 19.4%. Physical and chemical photoprotection was indicated in all patients. Mild to moderate cases were treated with topical corticosteroids (91.7%) and calcineurin inhibitors (65.7%) while severe cases received thalidomide (33.3%) and pentoxifylline (14.8%).

Conclusion: The characteristics of actinic prurigo patients in Colombia are similar to those reported in other Latin American countries: early onset of the disease, predominance in women, frequent involvement of conjunctiva and lips, and adequate response to topical and systemic treatment.

Keywords: Prurigo; photosensitivity disorders; photobiology; ultraviolet rays; thalidomide.

Recibido: 16/07/2019

Aceptado: 26/02/2020

Publicado: 02/03/2020

Citación:

Pardo-Zamudio AC, Valbuena MC, Jiménez-Torres HD, Colmenares-Mejía CC. Prurigo actínico en un centro dermatológico de referencia en Colombia: 108 casos. *Biomédica*. 2020;40:487-97.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5139>

Correspondencia:

Martha Cecilia Valbuena, Servicio de Fotodermatología, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Calle 1 N° 13A-61, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono (571) 242 8160, extensión 145
marvalbuen@yahoo.com

Contribución de los autores:

Andrea Carolina Pardo-Zamudio y Héctor David Jiménez: planificación y ejecución de la investigación, adquisición, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito
Martha Cecilia Valbuena: planificación y diseño del manuscrito, análisis e interpretación de los datos y revisión crítica del contenido del manuscrito
Claudia Carolina Colmenares-Mejía: diseño del manuscrito, análisis estadístico de los datos e interpretación de los resultados y revisión crítica del contenido del manuscrito
Todos los autores participaron en la aprobación de la versión final del manuscrito y asumen la responsabilidad frente a todos sus aspectos.

Financiación:

No hubo financiación de parte de ninguna institución o laboratorio.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses de ninguna índole.

El prurigo actínico, denominado así por Londoño en 1961 (1), es una fotodermatosis idiopática crónica que ocurre principalmente en población amerindia y en mestizos (mezcla de amerindios y europeos) (2,3). La patogenia podría ser secundaria a una reacción de hipersensibilidad retardada (T CD4+) a autoantígenos inducidos por la radiación ultravioleta en individuos genéticamente predispuestos (2,4,5). Dicha reacción involucra la participación de la reacción inmunitaria Th-1 (*T helper*) que ocurre porque la radiación ultravioleta estimula los queratinocitos suprabasales para la producción y liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gama (IFN- γ), provocando así la apoptosis celular (4,6) y la reacción Th-2 dada por la producción de interleucinas de tipo 4, 5 y 13 por parte de los linfocitos T activados, los mastocitos y los eosinófilos, así como de IgE por parte de los linfocitos B (4,6).

La predisposición genética se asocia con la presencia de diversos alelos HLA de clase I, como el Cw4 y Cw3 en Colombia (7), A24 y Cw4 en Canadá (8) y A28, B16 y B39 en México (9) y, especialmente, con alelos de la clase II como el HLA DR4, subtipo DRB1*0407 en la población de Francia (10), México (11) y Colombia (12).

Esta enfermedad aparece generalmente en la primera década de la vida (2,13,14), aunque también puede aparecer después de los 20 años (2). Afecta la piel expuesta a la radiación ultravioleta, así como los labios y las conjuntivas (2,3,15). Las lesiones cutáneas son polimorfas, muy pruriginosas, localizadas predominantemente en las áreas expuestas a la luz solar, aunque pueden extenderse a las zonas cubiertas (2,3,16-18). El diagnóstico es eminentemente clínico, sin embargo, un método útil para respaldarlo es la prueba de fotoprovocación con radiación ultravioleta A y B, ya que permite la reproducción del 75 al 100 % de las lesiones (2,3,19).

En cuanto al tratamiento, la primera medida es evitar la exposición solar usando protección física y protectores solares de amplio espectro (2,15,16). Cuando la enfermedad es leve, se utilizan corticosteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina, antihistamínicos orales y emolientes (2,20). En caso de exacerbaciones, los pulsos cortos de corticosteroides orales han demostrado ser eficaces (3,19). Londoño demostró la utilidad de la talidomida en el tratamiento del prurigo actínico (21) y, desde entonces, se usa en los casos graves de esta fotodermatosis. El efecto secundario más grave es la teratogenicidad (22,23), motivo por el cual las mujeres deben evitar el embarazo durante el tratamiento. En un estudio no controlado, se logró mejoría al mes de tratamiento con pentoxifilina (24).

En los estudios en algunos países de Latinoamérica, como Perú y México, así como en Francia, Taiwán, Tailandia, Singapur, Australia, Canadá y el Reino Unido, se han descrito las particularidades sociodemográficas y los hallazgos histopatológicos de los pacientes con prurigo actínico y, dado que no hay estudios recientes sobre su comportamiento en Colombia, se propuso el presente estudio para establecer dichas características, las manifestaciones clínicas y el tratamiento usado contra la enfermedad en la población de estudio.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional descriptivo de corte transversal en el Servicio de Fotodermatología del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta en Bogotá (Colombia), entre enero de 2011 y diciembre de 2016.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico clínico de prurigo actínico atendidos en la institución mediante un muestreo no probabilístico, consecutivo y a conveniencia a partir del registro de las historias clínicas. Se excluyeron aquellos registros clínicos con información incompleta en las variables de interés, así como los que no estaban digitalizados en el sistema electrónico Dinámica™. En todos los casos, la recolección de la información sobre las variables se extrajo de los registros electrónicos de las historias clínicas.

Las variables de estudio incluyeron la información sociodemográfica (edad, sexo, zona de residencia, ocupación y antecedentes familiares), las características clínicas (comportamiento de la enfermedad con la exposición solar y el calor, fototipo, evolución, edad de inicio de la enfermedad, localización anatómica de las lesiones, sintomatología, localización y tipo de lesiones), los resultados de la prueba de fotoprovocación y la biopsia cutánea o de labios, y el tratamiento (medidas de protección, corticoide tópico y sistémico, inhibidores de la calcineurina, talidomida, antihistamínicos o pentoxifilina).

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stata 13.0™. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas, como mediana y rangos intercuartílicos (RIC). Se reportaron, asimismo, los datos perdidos de cada variable de interés.

Consideraciones éticas

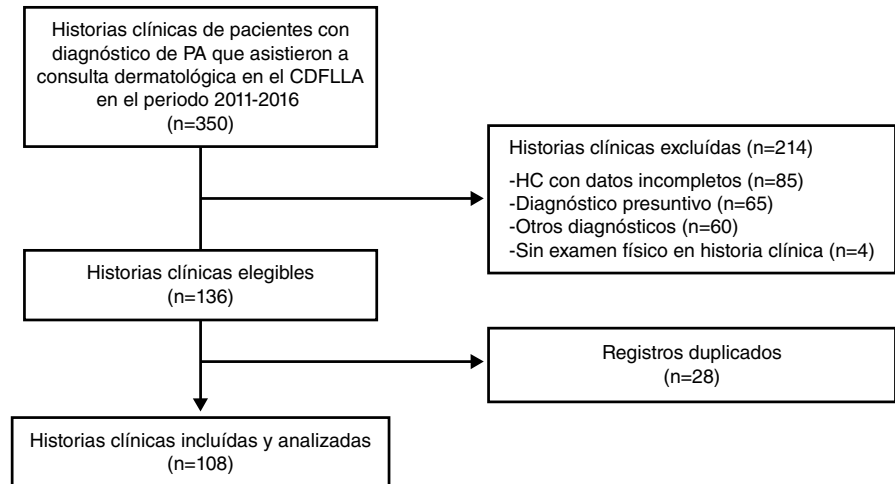
El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación y se ajustó a las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y los criterios de Ezekiel Emmanuel. Según la normatividad nacional e internacional, esta fue una investigación sin riesgo, no hubo intervenciones y no se violó la privacidad de los pacientes.

Resultados

El proceso de selección de los registros clínicos se presenta en la figura 1. De los 108 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría (71,3 %) fueron mujeres. La mayor parte de los pacientes eran naturales y residentes de regiones urbanas cercanas a Bogotá (2.650 msnm) con altitudes por encima de los 1.000 msnm; en cuanto a la ocupación, la más frecuente fue la de estudiante. Se reportaron antecedentes en familiares de primer grado en el 25 % de los pacientes y solo en dos (1,9 %) de los casos no se contaba con dicha información. El fototipo más común (41,7 %) fue el IV, seguido del III, el II y el V, con 28,7, 14,8 y 1,9 %, respectivamente, en tanto que en el 13 % no se reportaba información. En el cuadro 1, se presentan las características sociodemográficas de la población de estudio.

El inicio del prurigo actínico fue temprano en 71 (66,4 %) casos, con una mediana de edad de 8 años (RIC: 7 a 13 años) y, tardío, en 36 (33,6 %) pacientes, con una mediana de edad de 35 años (RIC: 28,5 a 39,5 años).

El tiempo medio de aparición de las lesiones después de la exposición solar fue de 6 horas (rango: 2 a 23 horas), y la mayoría (78,7 %) de los pacientes refirió exacerbación de la enfermedad con la exposición solar. El 50 % de ellos manifestó exacerbación de las lesiones con la radiación ultravioleta A filtrada a través de las ventanas. De los 72 pacientes que en algún momento de la vida visitaron algún lugar de menor altitud, 30 reportaron mejoría, otros 30 empeoraron, en tanto que 12 no notaron cambios en las lesiones cutáneas y en 33 casos dicha información no se registró en la historia clínica.



CDFLLA: Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta

Figura 1. Flujograma de la selección de historias clínicas

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población con prurigo actínico (n=108)

Variable	n	(%)
Edad (años)*	33	(19,44)
Sexo		
Femenino	77	(71,3)
Masculino	31	(28,7)
Lugar de residencia		
Cundinamarca	96	(88,9)
Boyacá	10	(9,3)
Tolima	1	(0,9)
Santander	1	(0,9)
Altitud de lugar de residencia (msnm)		
<1.000	1	(0,9)
>1.000	107	(99,1)
Zona de residencia		
Urbana	99	(91,7)
Rural	8	(7,4)
Sin información	1	(0,9)
Ocupación		
Estudiante	25	(23,2)
Otras **	15	(13,9)
Vendedor al aire libre	12	(11,1)
Ama de casa	9	(8,3)
Agricultor	4	(3,7)
Conductor	4	(3,7)
Industria	4	(3,7)
Constructor	3	(2,8)
Comerciante-ventas	2	(1,9)
Sin información	30	(27,8)

* Mediana (RIC)

** Otras: profesor de educación física, jardinero, cocinero, oficina, veterinario, guardería de perros, trabajador en minas

El prurito fue el síntoma principal (96 %) y las lesiones eran permanentes en todos los pacientes; el compromiso anatómico general se describe en la figura 2A. La afectación del rostro se dio en el 93,5 %, siendo las mejillas y el área malar las zonas más afectadas (86,1 %), seguidas del dorso nasal (60,2 %), la frente (51,9 %), las orejas (28,7 %), el mentón (28,7 %), la punta nasal (25 %), y la región supraciliar (19,4 %). Las lesiones más comunes fueron las pápulas (84,3 %), las placas (81,5 %), las excoriaciones (79,6 %) y la liquenificación (53,7 %), seguidas de hiperpigmentación (50 %) e hipopigmentación posteriores a la inflamación (35,2 %) y cicatrices (40,7 %) (figuras 2, B y C).

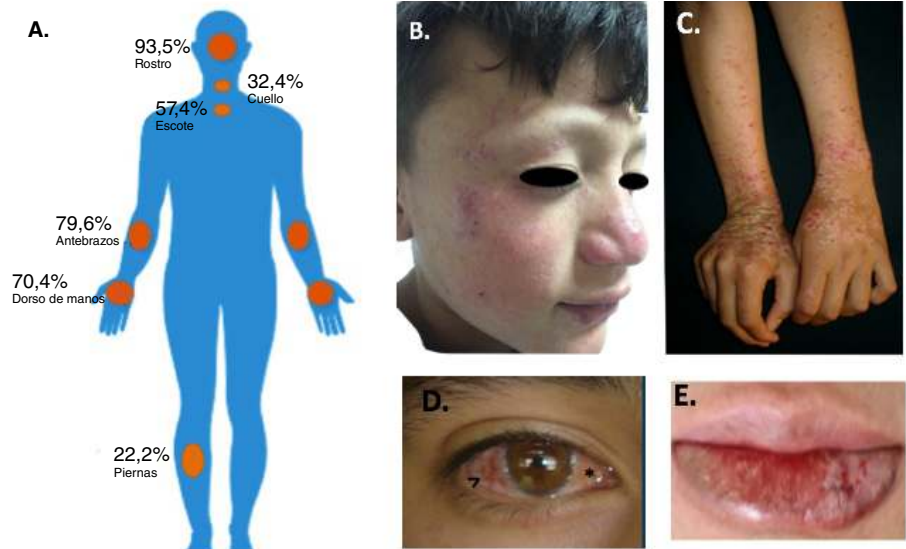


Figura 2. Localización de las lesiones de prurigo actínico en la población de estudio. **A)** Frecuencia de las lesiones por áreas anatómicas. **B)** Detalle de las lesiones en el rostro. **C)** Compromiso del dorso de las manos (pápulas liquenificadas, excoriaciones, costras y cicatrices hipocrómicas). **D)** Lesiones oculares: conjuntivitis en banda (>) y pingüécula (*). **E)** Compromiso de labio inferior; se evidencian placas eritematosas y descamativas y algunas fisuras.

En cuanto al compromiso ocular, el 87,9 % de los pacientes (figura 2D) lo presentaba, siendo la conjuntivitis en banda (73,2 %) y la pingüécula (31,5 %) las manifestaciones más comunes, seguidas del pterigion (29,6 %) y el pseudopterigion (7,4 %). La afectación de los labios ocurrió en el 88,8 % de los casos y el labio inferior fue el más comprometido, con la presencia de placas eritematosas y descamativas (56 %) como característica semiológica principal (figura 2E). El compromiso de las zonas no expuestas a la luz solar estuvo presente en el 15,7 % de los pacientes.

El diagnóstico de prurigo actínico se basó en una minuciosa anamnesis y en los hallazgos clínicos; solo en 27 (25 %) pacientes se efectuaron pruebas de fotoprovocación con radiación ultravioleta A en dosis promedio de 25 J/cm² (RIC: 25-50), las cuales fueron positivas en 21 (77,7 %) pacientes.

Se tomó biopsia cutánea en 21 casos. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes en la epidermis fueron acantosis (76,2 %), paraqueratosis (66,6 %) y espongirosis (55,2 %). En la dermis, se observó un infiltrado celular de tipo linfocitario (85,7 %), superficial (75 %) y perivascular (100 %). También, se detectaron vasos ectásicos (11,1 %), colágeno degenerado (100 %) y melanófagos (35,7 %).

El tratamiento usado en la población de estudio se presenta en el cuadro 2. Si bien la talidomida se prescribió a 36 pacientes, solo 28 tomaron el medicamento; la dosis inicial fue de 100 mg/día (85,7 %) seguida de 50 mg/día (14,2 %), con una mediana de duración del tratamiento de un mes y una mediana de mejoría subjetiva del 80 % (rango: 70 a 90 %). La dosis de mantenimiento fue de 200 mg semanales, con una mediana de duración de 3,5 meses (rango: 2 a 5) y una mediana de mejoría subjetiva del 90 %. Se presentaron efectos secundarios en tres pacientes, dos refirieron parestesias en manos y, el otro, vértigo, por lo cual se les suspendió el medicamento y se les reemplazó por pentoxifilina.

Cuadro 2. Tratamiento usado en los pacientes con prurigo actínico en un centro de referencia en Bogotá, Colombia (n=108)

Variable	n (%)
Medidas de protección	108 (100)
<i>Polypodiumleucotomos</i> oral	7 (6,5)
Corticoides tópicos	99 (91,7)
Corticoides tópicos (según potencia)	
De gran potencia	62 (57,4)
Alta	5 (4,6)
Media	16 (14,8)
Baja	16 (14,8)
Otros medicamentos	
Corticoides sistémicos	3 (2,8)
Inhibidores de la calcineurina	71 (65,7)
Talidomida	36 (33,3)
Antihistamínicos	30 (27,8)
Pentoxifilina	16 (14,8)

En los pacientes que recibieron pentoxifilina, la dosis más frecuentemente utilizada en los adultos fue de 400 mg cada 12 horas (50 %), seguida de 1.200 mg/día (31,3 %), en tanto que en los niños fue de 20 mg/kg (12,5 %), con una mediana de duración del tratamiento de tres meses y una mediana de mejoría subjetiva del 70 %. Solo cinco pacientes presentaron exacerbación de la enfermedad mientras estaban tomando pentoxifilina, tres de los cuales recibieron talidomida más corticoide tópico, dos, terapia tópica con corticoides o inhibidores de la calcineurina.

Discusión

En la población evaluada, predominaron las mujeres y el inicio de la enfermedad ocurrió durante la infancia en la mayoría de los casos. Solo una tercera parte de los pacientes requirió otras ayudas diagnósticas, como la biopsia cutánea o la prueba de fotoprovocación. El tratamiento tópico utilizado con mayor frecuencia fue el corticoide, en tanto que el sistémico fue con talidomida y pentoxifilina.

En cuanto al sexo, los hallazgos fueron similares a lo reportado en otras poblaciones latinoamericanas (25-28) y en aquellas de origen caucásico: Escocia (29), Australia (19), Canadá (8) y Francia (10), con porcentajes similares o mayores al encontrado en este estudio y predominio de mujeres. Se ha sugerido que el 17 beta-estradiol tiene un efecto protector contra la inmunosupresión ocasionada por la radiación ultravioleta, por lo que las fotodermatosis como el prurigo actínico y la erupción polimorfa lumínica se presentan con mayor frecuencia en las mujeres (30). Por el contrario, en los estudios realizados en población asiática, la enfermedad predomina en los hombres (81,8- 94,7 %) (31-33).

El 99,7 % de los pacientes del estudio residían en zonas que se encuentran a más de 1.000 msnm, similar a lo reportado en México (24,34,35). Sin embargo, también se ha descrito la aparición de la enfermedad en lugares ubicados a altitudes menores, como Lima (25) y la Provincia de Trujillo en Perú (27), así como en el pueblo indígena chimila, en la Sierra Nevada de Santa Marta en Colombia (7,36), poblaciones estas que residen a nivel del mar.

Tincopa-Wong, *et al.*, describen que la mayoría de los pacientes que residen en lugares ubicados a gran altura reporta mejoría de las lesiones cutáneas cuando se desplaza a zonas de menor altitud, pero en ninguna de las publicaciones revisadas se reporta tal mejoría (18). En el presente estudio,

el 41,6 % de los pacientes presentó mejoría al viajar a regiones de menor altitud, lo que coincide con lo descrito por el autor peruano (18); ello se debe a que, en estos lugares, hay menor intensidad de la radiación ultravioleta porque es dispersada y absorbida por la atmósfera en mayor proporción (37). Sin embargo, la misma proporción de pacientes empeoró, hallazgo que podría deberse a que Colombia es un país ubicado en una región tropical y muy expuesto a la radiación ultravioleta sin variación estacional, lo que incidiría en la presencia continua de la enfermedad, a diferencia de los países con estaciones, en donde hay mejoría en el otoño y en el invierno (2,13,18).

La frecuencia del antecedente en familiares de primer grado fue semejante a la encontrada en la población australiana (28,6 %) (19), en tanto que, en otros países latinoamericanos, ha sido inferior, entre 2,85 y 8 % (25,26,35), y en Escocia (29) y Canadá (8) se reportó en el 46 y el 68 % de los pacientes, respectivamente. Dichos hallazgos pueden coincidir con la asociación entre el prurigo actínico y el HLA de clase II, especialmente el subtipo DRB1*0407, descrita en la población caucásica, la colombiana y la mexicana (2,10-12,35).

En la mayoría de los casos la enfermedad se inicia en la niñez, especialmente durante la primera década de la vida (10,25,29,35), y hay un segundo pico de inicio en la edad adulta, con una edad media en la población de Australia (19), la de Taiwán (33) y la de Singapur (33) de 25, 41 y 52 años, respectivamente, lo que es semejante a lo encontrado en el presente estudio.

La relación entre la aparición o exacerbación de las lesiones cutáneas con la exposición solar se ha reportado en Escocia en el 75 % de los casos (29), y fue similar en el presente estudio, así como en Asia (6,66-42,1 %) (31,38) y Canadá (92 %) (8). La mediana del tiempo de aparición de las lesiones después de la exposición solar fue mayor a la reportada en Escocia (29) y Canadá (8), donde los pacientes presentaban lesiones cutáneas a los 10 minutos o menos, y a los 93 minutos, respectivamente. Dicha diferencia podría asociarse con las variaciones en la expresividad genética de la enfermedad. Asimismo, la aparición o exacerbación de las lesiones con la radiación que atraviesa las ventanas (radiación ultravioleta A) es semejante a la encontrada en la población escocesa (29) y en el pueblo inuit en Canadá (8).

El fototipo IV fue el más común, equivalente a lo informado en México (26), Perú (27,28) y Asia (31,33,38). El prurito fue el síntoma principal como se ha reportado en otras poblaciones (8,10,26,27,29,31,39). Las zonas anatómicas afectadas con mayor frecuencia fueron similares a las reportadas en la población peruana (28), la escocesa (29) y la asiática (19,33), en tanto que las características semiológicas de las lesiones cutáneas fueron semejantes a lo encontrado en México (15,40), Perú (27), Canadá (8), Francia (10) y Asia (32).

Por otra parte, el compromiso de las zonas cubiertas, como el dorso, el abdomen, los glúteos y los muslos se presentó con una frecuencia similar a aquella en la población caucásica (10). El fenómeno de autosensibilización podría explicar la aparición de lesiones cutáneas en las áreas no expuestas a la luz solar en el prurigo actínico (41), ya que la radiación ultravioleta estimula la producción de FNT- α , IFN- γ y otras citocinas proinflamatorias en los queratinocitos que ejercen su acción de forma local y a distancia, generando apoptosis celular en el foco agudo y en las áreas cubiertas (42).

La afectación ocular se presentó en el 87,9 % de los pacientes. En Francia (10), Escocia (29) y en la población inuit de Canadá (8), se ha reportado este compromiso en el 37, 5, 21 y 62 % de los casos, respectivamente, lo

que podría deberse a que la conjuntiva está en contacto directo con el medio ambiente y es más propensa a sufrir daños por la exposición prolongada a la radiación ultravioleta. En México, el 30 % de los casos en una serie de niños presentó fotofobia, pingüecula (unilateral o bilateral) y pterigion, lo que evidencia que el compromiso ocular ocurre desde la infancia y puede persistir durante la adultez (34). Otro estudio de 40 pacientes demostró el compromiso ocular en el 45 % de ellos (43), a diferencia de las poblaciones en Asia (31-33,38) y Australia (19), en las que no hubo compromiso de la conjuntiva.

Al igual que lo reportado en pacientes de México (35,39,40), Escocia (29) y Australia (19), en el presente estudio el labio inferior fue el más comprometido por ser anatómicamente más prominente y, por ello, el que recibe más radiación ultravioleta. La afectación de los labios como única manifestación del prurigo actínico se ha descrito en el 27,6 (35) al 56 % de los casos (39), por lo que puede confundirse con otro tipo de queilitis y retrasar el diagnóstico. Esto contrasta con los reportes en la población asiática, la cual no presenta queilitis (31,33).

La prueba de fotoprovocación con radiación ultravioleta A logró la inducción de las lesiones a las 24 horas de la irradiación en el 77,7 % de los pacientes en quienes se hizo, con lo que se pudo respaldar el diagnóstico evidenciando la sensibilidad a la radiación ultravioleta A en esta fotodermatosis, como se halló en un grupo de pacientes escoceses cuyas pruebas de fotoprovocación con radiación ultravioleta A fueron positivas en el 62 % de los casos evaluados (29). En México, Hojyo, *et al.*, reprodujeron las lesiones en el 90 % de los pacientes con la radiación ultravioleta A en dosis de 2,5 J/cm² durante 10 días (3). Asimismo, el grupo tailandés (38) reportó positividad en las pruebas de fotoprovocación con radiación ultravioleta A en el 37 % de los casos, en 40 % de ellos con la combinación de radiación ultravioleta A y B, y en el 13,3 %, con radiación ultravioleta B.

Aunque los hallazgos histopatológicos cutáneos no son específicos en el prurigo actínico, los resultados obtenidos son parecidos a los de otros estudios (18,31,35,38). En la biopsia de labio, se ha descrito degeneración vacuolar, ulceraciones y costras, con infiltrado linfocítico dérmico denso y difuso que forma folículos linfoides bien definidos de tipo CD45 en la periferia y células B en su centro (35,43), y presencia de abundantes eosinófilos y algunos melanófagos que no afectan los anexos ni la dermis profunda (2,3,5,34,44). Estos hallazgos, conocidos como queilitis folicular, exhiben una sensibilidad del 74,3 % y una especificidad del 36,4 como factores predictores del prurigo actínico (34) y fueron descritos por Vega-Memije, *et al.*, en el 63,8 % de los pacientes mexicanos (35).

En cuanto al tratamiento, a todos los pacientes se les recomendaron medidas de protección física y uso de protectores solares de amplio espectro con un alto factor de protección solar, así como el uso de corticoides tópicos de gran potencia disminuidos progresivamente, como se ha reportado en otras poblaciones (8,10,19,29,31,35,38), con lo cual se obtuvo el adecuado control de la enfermedad hasta en el 83,6 % de los casos (35). Para el alivio del prurito, se usó antihistamínico sedante con resultados variables, como ha ocurrido en otros estudios (8,10,29,31,38).

El tratamiento sistémico en la población de estudio incluyó corticoides, talidomida y pentoxifilina. En el caso de las exacerbaciones graves, se prescribieron corticoides orales progresivamente reducidos, como se ha informado en Australia (19); en un estudio asiático estos se usaron por

vía intramuscular (31). Hay reportes del tratamiento con acetónido de triamcinolona intralesional en lesiones recalcitrantes (32), especialmente en el dorso de las manos (38).

La talidomida se indicó en pacientes con compromiso importante de la enfermedad, pero no todos iniciaron el tratamiento, probablemente debido a que este medicamento no es fácil de conseguir, su costo es alto y, en mujeres y hombres en edad fértil, deben administrarse concomitantemente anticonceptivos dada su teratogenicidad (22). Esto, pues se ha demostrado que hacia la cuarta semana de tratamiento las concentraciones de este inmunomodulador son similares en plasma y líquido seminal, por lo cual debe evitarse la concepción y la donación de esperma, y también es obligatorio usar el método de barrera hasta tres meses después de la suspensión del medicamento, tiempo que corresponde a un nuevo ciclo de espermatogénesis (23); además, existe la posibilidad de efectos secundarios como la neuropatía. Por lo general, la dosis de inicio es de 100 mg diarios, con mejoría de las lesiones en las primeras cuatro semanas, como se ha reportado en otros estudios (25,32,33,35). En Australia, se usó la misma dosis con mejoría, sin embargo, hasta el 50 % de los pacientes presentó urticaria y alteración en la conducción nerviosa, por lo cual se suspendió (19).

La pentoxifilina se formuló a los pacientes en que no fue posible emplear la talidomida o en quienes presentaron efectos secundarios a este inmunomodulador; en 16 de estos casos hubo una buena mejoría clínica con dosis menores a las reportadas en un estudio mexicano (24), pero el seguimiento fue muy corto.

Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar la ausencia de datos sobre algunas variables de interés, pues la recolección de la información se basó en los registros de las historias clínicas y en los reportes de patología. Entre sus fortalezas, no obstante, está la cantidad de pacientes incluidos, así como la información detallada de la anamnesis en cuanto a la reacción a la exposición solar, la presentación clínica y el tratamiento.

Los resultados de este estudio demuestran que el prurigo actínico debe sospecharse en la población colombiana que presente lesiones pruriginosas permanentes en la piel de áreas expuestas a la luz solar, así como compromiso de las conjuntivas y los labios, y se encuentre en la primera década de la vida, aunque sin olvidar la presentación tardía. Debe elaborarse una historia clínica minuciosa, ya que las características clínicas, los antecedentes familiares y el comportamiento de la enfermedad frente a la exposición solar son elementos que ayudan al profesional de la salud a hacer un diagnóstico oportuno. La talidomida sigue siendo el tratamiento de primera línea en los casos graves, a pesar de sus efectos secundarios y teratogénicos en mujeres y hombres en edad fértil.

Referencias

1. Londoño F. Prurigo-eczema actínico. *Instant Med Colombia Mundo*. 1961;9.
2. Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic v. *Dermatol Clin*. 2014;32:335-44. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.03.010>
3. Hojyo M, Vega M, CortésR, Domínguez L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *Dermatol Ther*. 2003;16:40-4. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8019.2003.01606.x>
4. Vega M, Hojyo M, Rodríguez E, Cuevas J. Actinic prurigo as a hypersensitivity reaction type 4. *Int J Dermatol*. 2017;56:135-6. <https://doi.org/10.1111/ijd.13550>
5. Ruiz J. Prurigo actínico. *Dermatol Argent*. 2013;19:251-9.

6. Martínez E, Bologna R, Mosqueda A, Cuevas J, Rodríguez E, Martínez M, *et al.* Immunohistochemical detection of mastocytes in tissue from patients with actinic prurigo. *J Clin Exp Dent.* 2015;7:656-9. <https://doi.org/10.4317/jced.52823>
7. Bernal J, Durán M, Ordóñez C, Durán C, de Brigard D. Actinic prurigo among the Chimila Indians in Colombia: HLA studies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1049-51. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70150-g](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70150-g)
8. Wiseman M, Orr P, Macdonald S, Schroeder M, Toole J. Actinic prurigo: Clinical features and HLA associations in a Canadian Inuit population. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:952-6. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112579>
9. Hojyo T, Granados J, Vargas G, Yamamoto JK, Vega E, Cortes R, *et al.* Further evidence of the role of HLA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:935-7. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)80276-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)80276-9)
10. Batard M, Bonnevalle A, Sérgad M, Danzé P-M, Thomas P. Caucasian actinic prurigo: 8 cases observed in France. *Br J Dermatol.* 2001;144:194-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03979.x>
11. Zuloaga S, Castillo M, Vega E, Arellano O, Rodríguez J, Pérez N, *et al.* Class I and class II major histocompatibility complex genes in Mexican patients with actinic prurigo. *Br J Dermatol.* 2007;156:1074-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07801.x>
12. Suárez A, Valbuena MC, Rey M, Porras de Quintana L. Association of HLA subtype DRB1*0407 in Colombian patients with actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:55-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2006.00205.x>
13. Domínguez L, Hojyo MT, Vega E, Cortés R, Waxtein L, Guevara E. Photodermatoses in tropical countries. *Clin Dermatol.* 1999;17:237-43. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(99\)00015-2](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(99)00015-2)
14. Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, *et al.* The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol.* 2008;159:192-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08581.x>
15. Hojyo T, Vega-Memije E, Granados J, Flores O, Cortés-Franco R, Teixeira F, *et al.* Actinic prurigo: An update. *Int J Dermatol.* 1995;34:380-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb04435.x>
16. Ross G, Foley P, Baker C. Actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24:272-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00375.x>
17. Rébora I. El prurigo actínico: características clínicas, histopatológicas y consideraciones sobre su inmunología, fotobiología y genética. *Arch Argent Dermatol.* 2009;59:139-52.
18. Tincopa-Wong OW, Valverde-López J, Aguilar-Vargas M, López JV. Prurigo actínico. *Piel Latinoam.* 2010. Fecha de consulta: 3 de abril de 2019. Disponible en: <https://piel-l.org/libreria/item/493/>
19. Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: A retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol.* 2002;43:128-32. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2002.00574.x>
20. González-Carrascosa M, Dobao P, Hernanz JM, Mur EC. Tratamiento del prurigo actínico con tacrolimus al 0,1%. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2006;34:233-6.
21. Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol.* 1973;12:326-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1973.tb00066.x>
22. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105:140-56. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
23. Teo SK, Harden JL, Burke AB, Noormohamed FH, Youle M, Johnson MA, *et al.* Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:1355-7.
24. Torres-Álvarez B, Castanedo-Cazares JP, Moncada B. Pentoxifylline in the treatment of actinic prurigo: A preliminary report of 10 patients. *Dermatology.* 2004;208:198-201. <https://doi.org/10.1159/000077299>
25. Llerena GP, Reinoso OP, Herrera CM, Guerra LC. Prurigo actínico: estudio de 105 casos en 20 años. *Rev Hosp Cent.* 2005;1:15-9.
26. Cuevas-González JM, Rodríguez-Lobato E, Mancheno-Valencia A, Hojyo-Tomoka M, Domínguez-Soto L, Vega-Memije M. Prurigo actínico: perfil demográfico de los últimos 20 años en la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México. *Derm Rev Mex.* 2014;58:508-13.

27. Tincopa-Wong O, Tincopa-Montoya L, Valverde-López J, Carvajal-Vásquez A, Zapata-Granja C, Rojas-Pasencia P. Prurigo solar en Trujillo. Estudio clínico, histológico y epidemiológico, 1973-1995. *Dermatol Peru*. 2002;12:114-21.
28. Valverde-López J, Querevalú-Eche F, Tincopa-Wong O. Fotodermatosis : rasgos clínicos y epidemiológicos en un hospital general. *Dermatol Peru*. 2005;15:113-20.
29. Macfarlane L, Hawkey S, Naasan H, Ibbotson S. Characteristics of actinic prurigo in Scotland: 24 cases seen between 2001 and 2015. *Br J Dermatol*. 2016;174:1411-4. <https://doi.org/10.1111/bjd.14444>
30. Wolf P, Byrne SN, Gruber-Wackernagel A. New insights into the mechanisms of polymorphic light eruption: Resistance to ultraviolet radiation-induced immune suppression as an aetiological factor. *Exp Dermatol*. 2009;4:350-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00859.x>
31. Chen YA, Yang CC, Ting SW, Lee JY, Chen W. Adult-onset actinic prurigo: report of 19 patients from Taiwan. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:140-2. <https://doi.org/10.1111/jdv.13450>
32. Lestarini D, Khoo LS, Goh CL. The clinical features and management of actinic prurigo: A retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:183-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.1999.tb00082.x>
33. Ker KJ, Chong WS, Theng CT. Clinical characteristics of adult-onset actinic prurigo in Asians: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:783-8. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.120726>
34. Magaña M, Méndez Y, Rodríguez A, Mascott M. The conjunctivitis of solar (actinic) prurigo. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:432-5. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01818.x>
35. Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Soto L. Actinic prurigo cheilitis: Clinicopathologic analysis and therapeutic results in 116 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94:83-91. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.123539>
36. Durán-de Rueda MM, Bernal JE, Ordóñez CP. Actinic prurigo at sea level in Colombia. *Int J Dermatol*. 1989;28:228-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1989.tb04808.x>
37. Blumthaler M, Ambach W, Ellinger R. Increase in solar UV radiation with altitude. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1997;39:130-4. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(96\)00018-8](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)00018-8)
38. Akaraphanth R, Sindhavananda J, Gritiyarangsarn P. Adult-onset actinic prurigo in Thailand. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:234-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00316.x>
39. Plaza JA, Tousaint S, Prieto V, Mercadillo P, Diez de Medina J, Lourenco S, *et al*. Actinic prurigo cheilitis: A clinicopathologic review of 75 cases. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:418-22. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000459>
40. Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Soto L, Vargas-Ocampo F. Actinic prurigo: clinical-pathological correlation. *Int J Dermatol*. 1978;9:706-10. <https://doi.org/10.1111/ijd.1978.17.9.706>
41. Goldsmith L. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2012. p.194-6.
42. Arrese JE, Domínguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Cortés-Franco R, Guevara E, *et al*. Effectors of inflammation in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:957-61. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113477>
43. Hojyo MT, Vega E, Romero A, Reyes M, Carrasco D. Actinic prurigo. *Int J Dermatol*. 1992;5:372-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03972.x>
44. Magaña M, Cervantes M. Histopatología del prurigo solar. *Rev Investig Clin*. 2000;52:391-6.

Artículo original

Trastornos linfoproliferativos en una cohorte de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia

Leonardo F. Jurado^{1,2,3}, Andrés Gómez-Aldana⁴, Mónica Tapias⁴, Daniela Cáceres⁴, Alonso Vera⁴, Rocío del Pilar López-Panqueva^{1,5}, Rafael E. Andrade^{1,2,5}

¹ Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Pathology Department, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Servicio de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

Introducción. Los trastornos linfoproliferativos después de un trasplante se caracterizan por la proliferación descontrolada de linfocitos como consecuencia del tratamiento inmunosupresor posterior a este.

Objetivo. Caracterizar clínica y patológicamente los casos de trastornos linfoproliferativos después de trasplante (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders*, PTLD) en una cohorte de pacientes adultos con trasplante de hígado atendidos a lo largo de 15 años en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional retrospectivo a partir de la revisión de las bases de datos de la Unidad de Trasplante Hepático y del Departamento de Patología del Hospital en busca de los casos de PTLD diagnosticados durante el periodo de estudio. Se recolectó la información epidemiológica, clínica y patológica, y se adelantaron los análisis estadísticos.

Resultados. Durante el periodo de estudio, hubo 572 pacientes con trasplante de hígado, la incidencia de trastornos linfoproliferativos fue de 2,44 %, el 79 % en hombres, y la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 62,5 años. El 71 % de los casos se presentó durante los primeros 12 meses después del trasplante y el mismo porcentaje fue seropositivo para el virus de Epstein-Barr (EBV). El fenotipo patológico más frecuente fue el monomorfo y la mayoría de los tumores se detectaron en el hilio hepático. La supervivencia al año fue del 50 %.

Conclusiones. Llamó la atención el alto porcentaje de casos de presentación temprana, así como la gran frecuencia de seropositividad para el EBV tanto en los donantes como en los receptores. Deben adelantarse estudios más detallados para una mejor comprensión de esta enfermedad en el país. Este es el primer análisis clínico y patológico de PTLD en pacientes con trasplante de hígado adelantado en Colombia hasta la fecha.

Palabras clave: trastornos linfoproliferativos; linfoma; trasplante de hígado; Colombia.

Post-transplant lymphoproliferative disorders in a cohort of adult patients with a liver transplant from a reference hospital in Bogotá, Colombia

Introduction: The post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are characterized by an uncontrolled pathological lymphoid proliferation as a consequence of transplant immunosuppression therapy.

Objective: To characterize the clinical and pathological characteristics of PTLD in a cohort of adult patients with liver transplant during a 15 year period at the *Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogota*.

Materials and methods: We conducted an observational retrospective study by searching for the PTLD cases diagnosed during the study period in the databases of the Liver Transplantation Unit and the Pathology Department. We collected the epidemiological, clinical, and pathological information and performed the corresponding statistics analyses.

Results: During the research period, 572 patients were transplanted; the incidence of PTLD was 2.44%; 79% of them were men and the average age at the time of diagnosis was 62.5 years; 71% of the cases were diagnosed during the first year after the transplant and the same percentage EBV-seropositive patients. The most frequent pathological phenotype was monomorphic and the majority of tumors was detected in the hepatic hilum. The one-year survival was 50%.

Conclusion: The high proportion of early cases and the high frequency of Epstein-Barr virus seropositivity both in donors and receptors drew our attention. More studies are necessary to have a better understanding of this condition in Colombia. This is the first PTLD clinical and pathological analysis in liver-transplant patients from Colombia to date.

Keywords: Lymphoproliferative disorders; lymphoma; liver transplantation; Colombia.

Recibido: 11/01/2019
Aceptado: 15/04/2020
Publicado: 17/04/2020

Citación:

Jurado LF, Gómez-Aldana A, Tapias M, Cáceres D, Vera A, López-Panqueva RP, Andrade RE. Trastornos linfoproliferativos en una cohorte de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020;40:498-506. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4861>

Correspondencia:

Rafael E. Andrade, Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Carrera 7 N° 117-15 - piso 2, Bogotá, D. C., Colombia
Teléfono: (571) 603 0303, extensiones 5521 y 5169
rafandrade@hotmail.com

Contribución de los autores:

Andrés Gómez-Aldana, Mónica Tapias y Daniela Cáceres: seguimiento clínico y diagnóstico de los pacientes
Alonso Vera: seguimiento clínico e intervenciones quirúrgicas de los pacientes
Rocío del Pilar López-Panqueva y Rafael E. Andrade: diagnóstico patológico y seguimiento de los casos
Leonardo F. Jurado: tabulación, análisis y discusión de los datos
Todos los autores participaron de forma equivalente en la proyección y ejecución de la propuesta de investigación y en la aprobación de este manuscrito.

Financiación:

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Conflicto de intereses:

Ninguno

El trasplante de hígado se ha convertido en una opción terapéutica capaz de salvar la vida de pacientes con falla hepática aguda, enfermedad hepática terminal o neoplasias hepáticas primarias. Sin embargo, el tratamiento inmunosupresor crónico para reducir el riesgo de rechazo del injerto aumenta la incidencia de varias condiciones, incluidas neoplasias como los trastornos linfoproliferativos después de trasplante (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders*, PTLD) (1). Los primeros reportes de PTLD se publicaron en 1968 (2) y el término se acuñó en 1984 (3).

Los PTLD se caracterizan por una proliferación anormal de linfocitos en el contexto de la inmunosupresión extrínseca posterior al trasplante de un órgano (4,5). Se puede asociar con los trasplantes de órgano sólido (*Solid Organ Transplant*, SOT) o con los de progenitores hematopoyéticos (*Haemathopoyetic Stem Cell Transplant*, HSCT). Dado que en los primeros las condiciones resultantes son diferentes a las que se presentan en los segundos, es usual referirse a estas de forma independiente como SOT-PTLD y HSCT-PTLD (5).

Los PTLD corresponden a una complicación grave de los dos tipos de trasplante. Desde el punto de vista patológico, estos trastornos pueden incluir desde una reacción tisular similar a la de una infección hasta un linfoma; se sabe que alrededor del 70 % de los casos se relaciona con la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) (1,5).

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un PTLD, están el estado de infección por el EBV en el momento del trasplante, el órgano trasplantado, y el tipo y la duración del esquema inmunosupresor. La reconstitución del sistema inmunitario mediante la reducción o suspensión del tratamiento inmunosupresor se considera el eje fundamental del manejo, aunque en una gran proporción de pacientes se requieren estrategias adicionales (1,4,5).

Se estima que la infección por el EBV es la responsable principal de esta condición al inducir la proliferación anormal de linfocitos en 50 a 80 % de los PTLD, especialmente en los casos de inicio temprano (menos de dos años después del trasplante). En el porcentaje restante de casos (20 a 50%) que, además, son negativos para el EBV, se desconoce la causa desencadenante específica (5,6).

Los receptores de órganos sólidos tienen aproximadamente 10 veces más riesgo de desarrollar linfoma que la población general (7) y la incidencia de PTLD en ellos es de cerca del 20 %; sin embargo, varía según el órgano trasplantado. Dicha diferencia puede estar relacionada con la cantidad de tejido linfoide trasplantado y la intensidad de la inmunosupresión requerida para prevenir el rechazo agudo del injerto, lo que depende del órgano (8). Los receptores de trasplante intestinal o de más de un órgano, tienen el más alto riesgo (12 a 17 %), seguidos de los receptores de pulmón (6 a 10 %), corazón (3 a 5 %), hígado (2 a 3 %) y riñón (1,5 a 2,5 %) (9).

Inicialmente, el trasplante de hígado se asociaba con un alto riesgo de PTLD comparado con el de otros órganos (10), pero dicho riesgo ha disminuido debido a la tendencia a disminuir o, incluso, suspender el tratamiento inmunosupresor después del trasplante (11,12). En los niños con trasplante de hígado, la incidencia de PTLD también ha disminuido debido a la modulación preventiva del tratamiento inmunosupresor, así como la valoración sistemática de la carga viral del EBV (8,13).

En su amplio estudio retrospectivo, Opelz, *et al.* (4), observaron un riesgo relativo de linfoma no Hodgkin a los cinco años del trasplante de hígado de 29,9; el riesgo relativo más alto fue el de trasplante de pulmón y corazón,

seguido por el de pulmón, corazón, hígado, páncreas y riñón con donante cadavérico. Este aumento del riesgo en trasplantes de cualquiera de los órganos se hizo más evidente en la población pediátrica, resaltando la influencia del alto porcentaje de seronegatividad en los niños.

En otro estudio retrospectivo, se analizaron 140 especímenes de biopsia de pacientes con PTLD recolectados durante 20 años y los hallazgos confirmaron las diferencias del riesgo según el órgano (1), observándose el más alto en los receptores de corazón (5,0 %), seguido de los de pulmón (3,2 %), hígado (2,8 %), células madre hematopoyéticas (1,7 %) y riñón (1,5 %), con una incidencia promedio en toda la población con trasplante de 2,12 %.

En una gran serie de 4.000 casos de trasplante de hígado, se observó una incidencia de PTLD de 4,3 %, con una clara diferencia entre niños (9,7 %) y adultos (2,9 %) (14).

En este estudio se describieron y analizaron las características clínicas y los hallazgos patológicos de los pacientes adultos con trasplante de hígado y trastorno linfoproliferativo posterior a este, atendidos en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá a lo largo de 15 años.

Materiales y métodos

Se revisaron las bases de datos de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital correspondientes al periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2017. Se buscaron las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años que desarrollaron PTLD y se extrajo la información demográfica básica (sexo, edad), y sobre los antecedentes clínicos relevantes (enfermedad hepática primaria, tiempo transcurrido desde el trasplante de hígado hasta el diagnóstico de PTLD, estado de infección por HCV), esquema de inmunosupresión, estado clínico y paraclínico al momento del diagnóstico (fiebre, dolor abdominal, ictericia, alteración del perfil hepático), tratamiento instaurado una vez se hizo el diagnóstico del PTLD, localización anatómica de la lesión neoplásica, condiciones conocidas como factores de riesgo para PTLD (antecedente de rechazo celular agudo, recaída de infección por HCV, estado serológico para EBV en el donante y el receptor) y muerte durante el periodo de seguimiento.

Se revisaron los reportes de los estudios de patología de cada paciente y se recolectó la información referente a la clasificación del PTLD según la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 (15), así como sobre los PTLD monomorfos, la positividad de los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) para EBV, citomegalovirus (CMV) y antígeno CD20, el índice de proliferación Ki 67, la detección de EBV por hibridación *in situ* y la proteína latente de membrana por IHQ, y, además, la presencia de compromiso tumoral en la médula ósea.

Consideraciones éticas

El presente trabajo contó con la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se encontraron 572 pacientes con trasplante de hígado. Hubo 14 pacientes con diagnóstico de trastorno linfoproliferativo, la gran mayoría (79 %) de los cuales eran hombres, en tanto que la edad promedio fue de 62,5 años (desviación estándar, DE=3,55) (cuadro 1).

El promedio del tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico del PTLD fue de 18,4 meses (rango: 2 a 72). Con un tiempo de hasta 12 meses

antes de la aparición, se consideró de inicio temprano y, con más de 12 meses, de inicio tardío. En 71 % de los casos, fue de inicio temprano (cuadro 1). El 42 % de los pacientes falleció durante el primer año de seguimiento y, el 50 %, a lo largo del periodo de estudio.

La enfermedad hepática primaria más frecuente fue la cirrosis alcohólica (28,57 %), seguida por la esteatohepatitis no alcohólica (21,43 %). El esquema de inmunosupresión más frecuentemente utilizado (71,43 %) fue la combinación de ciclosporina con micofenolato. En cuanto a la presentación clínica, solo tres pacientes presentaron dolor abdominal, y la fiebre y la ictericia fueron incluso menos frecuentes, en tanto que, en 8 (57,14%) pacientes, se encontraron alteraciones del perfil hepático (cuadro 1).

En cuanto a la frecuencia de factores de riesgo para PTLT, cinco pacientes tenían antecedentes de rechazo celular agudo y en tres hubo recaída virológica de la infección por HCV. Por otro lado, según los estudios previos al trasplante, seis de los donantes y diez de los receptores eran positivos para EBV (cuadro 2).

Cuadro 1. Características generales de los pacientes, antecedentes y forma de presentación

Variable	n (n=14)	%
Edad promedio (años) (Rango: 55 a 67)	62,5	
Sexo		
Hombres	11	78,57
Mujeres	3	
Aparición del PTLT		
Temprana (<12 meses)	10	71,42
Tardía (>12 meses)	4	28,57
Enfermedad hepática primaria		
Cirrosis alcohólica	4	28,57
Esteatohepatitis no alcohólica	3	21,43
Cirrosis biliar primaria	2	14,29
Infección por HCV y hepatocarcinoma	2	14,29
Infección por HCV	1	7,14
Cirrosis biliar primaria más superposición	1	7,14
Sobrecarga de hierro	1	7,14
Esquema de inmunosupresión		
Ciclosporina más micofenolato	10	71,43
Tacrolimus más micofenolato	2	14,29
Tacrolimus	1	7,14
Sirolimus	1	7,14
Forma de presentación		
Alteración del perfil hepático	8	57,14
Dolor abdominal	3	21,43
Fiebre	2	14,29
Ictericia	1	7,14
Asintomático	1	7,14
Tratamiento ofrecido		
Rituximab	13	92,8

HCV: virus de la hepatitis C

Cuadro 2. Frecuencia de factores de riesgo para PTLT

Variable	n (n=14)	%
Rechazo celular agudo	5	35,71
Recaída virológica de HCV	3	21,43
Estado serológico de EBV en el donante		
Positivo	6	42,86
Negativo	5	35,71
Sin dato	3	21,43
Estado serológico de EBV en el receptor		
Positivo	10	71,43
Negativo	1	7,14
Sin dato	3	21,43

HCV: virus de la hepatitis C; EBV: virus de Epstein-Barr

Con respecto a los hallazgos del estudio patológico del espécimen tumoral y los estudios complementarios, según el esquema de clasificación histológica de la OMS (15), la gran mayoría (71,42 %) se clasificó como monomorfo, y el subtipo más frecuente (54,54 %) fue el linfoma B difuso de célula grande, en tanto que la localización más frecuente de la neoplasia fue el hilio hepático, con 10 casos; hubo un caso de plasmocitoma y uno de linfoma de Burkitt (figuras 1 y 2). En cuanto al compromiso extrahepático, se encontró un caso con infiltración de la médula ósea (cuadro 3).

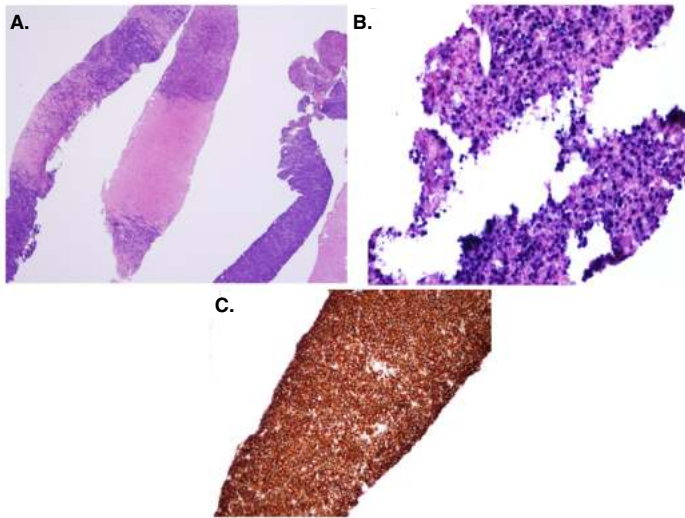


Figura 1. Plasmocitoma. **A)** Infiltrado tumoral constituido por abundantes plasmocitos. Hematoxilina-eosina, 40X. **B)** Virus de Epstein-Barr, positivo. **C)** Inmunohistoquímica: CD138, positivo, 40X

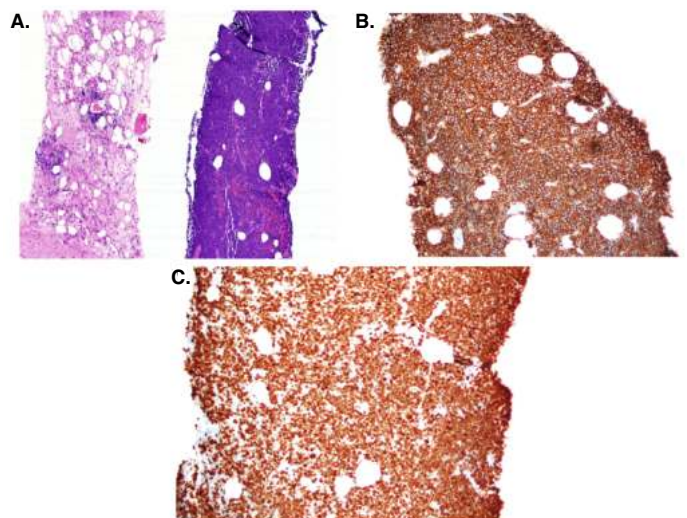


Figura 2. Linfoma de Burkitt. **A)** Infiltrado tumoral. Hematoxilina-eosina, 10X. **B)** Inmunohistoquímica: CD20, 20X. **C)** Inmunohistoquímica: Ki67, 20X

Cuadro 3. Clasificación histológica y otros hallazgos

Variable	n (n=14)	%
Clasificación del PTLD según la OMS		
Monomorfo	10	71,42
Polimorfo	2	14,29
Linfoma de Hodgkin clásico	1	7,14
Lesión temprana	1	7,14
Subclasificación de PTLD monomórfico (n=10) 100		
Linfoma B difuso de célula grande	6	54,54
Plasmocitoma	1	9,09
Linfoma de Burkitt	1	9,09
Otros	2	18,18
Localización de la lesión		
Hilio hepático	10	57,14
Hígado	3	35,71
Bazo	1	7,14
Compromiso de la médula ósea	1	7,14
Otros hallazgos		
CD20 por IHQ, positivo	13	92,9
EBV por IHQ, positivo	12	85,71
CMV (por IHQ o PCR en suero), positivo	3	21,43
Índice de proliferación Ki 67	Promedio 54,6	DE 18,9
Modo de detección de EBV		
Hibridación in situ	9	64,28
Detección de LMP1 por IHQ	2	14,29
Hibridación in situ más LMP1 por IHQ	3	21,43

EBV: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; IHQ: inmunohistoquímica; PCR: Polymerase Chain Reaction; LMP1: Latent Membrane Protein 1; DE: desviación estándar

Discusión

Durante los 15 años analizados, 572 pacientes se sometieron a trasplante de hígado en la institución y, de ellos, 14 fueron diagnosticados con PTLD, es decir que la frecuencia de PTLD en la cohorte estudiada fue de 2,44 %, hallazgo muy similar al reportado por diversos estudios en otros países. En Estados Unidos, Jain, *et al.* (14), en 4.000 pacientes con trasplante de hígado y un periodo de seguimiento de 20 años, registraron una frecuencia de 2,9 % en pacientes adultos. Mendizábal, *et al.* (16), en 1.621 pacientes de Argentina, Chile y Brasil, reportaron una frecuencia de PTLD de 1,7 %.

Casi el 80 % de los pacientes del presente estudio correspondía a hombres y la edad promedio fue de 62,5 años; por otro lado, en los estudios de Mumtaz, *et al.* (17), Kremers, *et al.* (18), y Mendizábal, *et al.* (16), el 43, el 44 y el 62 % correspondieron a mujeres, respectivamente, en tanto que la edad promedio de presentación fue comparable, aunque se observó una gran diferencia en el rango, con pacientes desde los 18 hasta los 75 años.

En cuanto al tiempo transcurrido entre el trasplante de hígado y el diagnóstico del PTLD, la gran mayoría (71,42 %) de los pacientes del presente estudio fue diagnosticada antes de cumplirse los 12 meses del trasplante (entre 2 y 11 meses) y, además, el 70 % de ellos eran positivos para el EBV, lo que se ha asociado con el desarrollo temprano de PTLD (1,5). Este hallazgo contrasta con lo informado por Mendizábal, *et al.* (16), y Mumtaz, *et al.* (17), quienes reportaron frecuencias de aparición temprana muy inferiores, de 27 y 28 %, respectivamente. Las indicaciones para el trasplante de hígado en los pacientes incluidos en el presente estudio, se enumeran en el cuadro 1, información que varía mucho entre los diversos estudios.

Es bien sabido que la administración permanente del tratamiento inmunosupresor es un importante factor de riesgo para PTLD. Debido a que la mayoría de protocolos de trasplante incluye esquemas combinados de terapia de inducción y de mantenimiento, es difícil determinar el impacto de cada medicamento por separado. Sin embargo, aunque es objeto de controversia, algunos agentes parecen estar directamente asociados con el desarrollo de PTLD, en tanto que otros pueden considerarse, incluso, protectores (1,5,10).

En varios estudios se ha demostrado que los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) se asocian con un mayor riesgo de desarrollar PTLD. Dadas las fuertes propiedades inmunosupresoras del tacrolimus, este agente parece asociarse con un mayor riesgo comparado con la ciclosporina en distintos órganos, incluido el hígado. Por el contrario, el antimetabolito micofenolato de mofetilo aparentemente no se asocia con aumento de riesgo de PTLD, lo que también se ha observado en el trasplante de órganos diferentes al hígado (1,5).

Sin embargo, el esquema de inmunosupresión más frecuentemente utilizado (71,43 %) en la serie aquí descrita fue la combinación de ciclosporina y micofenolato, seguida de tacrolimus y micofenolato (14,29 %). En varios estudios, incluidos los llevados a cabo en Latinoamérica (10,16), se evidencia que estos medicamentos también han sido los más frecuentemente empleados como inmunosupresores, aunque en porcentajes un poco inferiores, ya que se han incorporado otros como parte del arsenal farmacológico.

Por otro lado, en varios estudios se ha demostrado un mayor riesgo de sufrir episodios de rechazo celular agudo en los pacientes con trasplante de hígado, lo que se atribuye al agresivo tratamiento inmunosupresor que debe administrarse

(5,10). En la presente serie, cinco (35,7 %) pacientes experimentaron por lo menos un episodio de rechazo celular agudo antes del diagnóstico del PTLD, lo que contrasta levemente con los hallazgos de otros estudios que han reportado una frecuencia de dicho rechazo de hasta el 54 % (16).

Se reconoce que el ser seronegativo para el EBV en el momento del trasplante aumenta el riesgo de desarrollar PTLD en más de 12 veces, en comparación con el riesgo de receptores que ya son seropositivos (7). El riesgo más alto les corresponde a quienes se infectan justo después de la recepción del injerto, probablemente como consecuencia de recibir el injerto de un donante positivo para EBV (7). Asimismo, se sabe que la infección por EBV se relaciona con el riesgo de desarrollar tempranamente el PTLD (menos de 12 meses después de trasplante). En el presente estudio, el 43 % de los donantes y el 71 % de los receptores eran seropositivos para EBV, lo que se relaciona, además, con la gran frecuencia (más del 70 %) de PTLD de inicio temprano.

En cuanto a la clasificación patológica del PTLD según el esquema de la OMS (15), la gran mayoría fue monomorfo (71,42 %) y, un porcentaje menor, fue polimorfo (14,29 %); un caso se clasificó como linfoma de Hodgkin clásico y otro como lesión temprana (7,14 %). Entre los tumores monomorfos, el subtipo más frecuente fue el linfoma B difuso de célula grande (cuadro 3). Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura, por ejemplo, en un estudio en Hong Kong (19), se reportó una frecuencia de 73 % de tumores monomórficos, en tanto que, en otro realizado en Estados Unidos (18), se informó una frecuencia de 85 %, y en el estudio ya comentado que incluyó pacientes latinoamericanos, se reportó una frecuencia de 63 % de tumores monomorfos (16).

En cuanto a la localización, el compromiso del sistema nervioso central ocurre en el 10 %, aproximadamente, de los pacientes con trasplante de órgano sólido e, incluso, puede ser el sitio primario (5). Otras localizaciones incluyen los ganglios linfáticos (10 a 33 %), el tubo digestivo (10 a 29 %), el hígado (5 a 12 %) y el pulmón (4 %) (8,20,21). Es común que los PTLD afecten el órgano trasplantado: alrededor del 15 % de los receptores de riñón presenta compromiso del injerto y esta proporción puede ser incluso mayor en el caso de los órganos cardiorácicos. La mayoría (>90 %) de los casos de PTLD asociados con trasplante de órgano sólido tienen su origen en el receptor (22), en tanto que, la mayoría (>90 %) de los asociados con el trasplante de células madre hematopoyéticas se originan en el donante (23).

En varias series de PTLD después de trasplante de hígado, se reporta compromiso extraganglionar hasta en el 81 % de los casos (16), con porcentajes significativos (42 %) de invasión de órganos vecinos (estómago: 12 %, intestino delgado: 15 %), así como del mesenterio o los ganglios linfáticos retroperitoneales (40 %) (17). En la serie aquí descrita, la localización más frecuente correspondió al hilio hepático (extraganglionar), seguida del hígado y el bazo, en tanto que el compromiso de la médula ósea solo se detectó en un caso (cuadro 3).

Los PTLD constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de órganos sólidos en general, y de trasplante de hígado en particular. Aunque la incidencia promedio de los PTLD después de los trasplantes se ha incrementado durante los últimos años, el de hígado parece ser una excepción, probablemente por la tendencia a disminuir o, incluso, suspender el tratamiento inmunosupresor en una significativa proporción de pacientes adultos, así como por el uso de estrategias de prevención, específicamente en los casos pediátricos (1,5). Los factores de riesgo clásicos

para los PTLD incluyen el estado serológico del EBV en los pacientes, el órgano trasplantado y el esquema inmunosupresor, entre otros (17).

Hasta la fecha, este es el primer análisis clínico y patológico de los PTLD en pacientes con trasplante de hígado en Colombia. En general, las características epidemiológicas y de presentación clínica y patológica de la serie aquí descrita, son similares a las señaladas por otros autores en estudios adelantados en Latinoamérica, norteamérica e, incluso, Asia, pero se observó una notable diferencia en la frecuencia de PTLD de presentación temprana (menos de 12 meses), y se sabe que la infección por EBV, entre otros factores, se relaciona con este fenómeno. Los resultados del análisis deben motivar a la comunidad médica del país a adelantar estudios más profundos que permitan una mejor caracterización de los PTLD y de otros fenómenos en los pacientes con trasplante y que ofrezcan oportunidades para mejorar su pronóstico.

Referencias

1. Dierickx D, Cardinaels N. Posttransplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Where are we now? *World J Gastroenterol.* 2015;21:11034-43. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i39.11034>
2. Doak PB, Montgomerie JZ, North JD, Smith F. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br Med J.* 1968;4:746-8. <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.4.5633.746>
3. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, *et al.* Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet.* 1984;1:583-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90994-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90994-2)
4. Singavi AK, Harrington AM, Fenske TS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Cancer Treat Res.* 2015;165:305-7. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13150-4_13
5. Dharnidharka VR, Webster AC, Martínez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.88>
6. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: An analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant.* 2012;12:976-83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03893.x>
7. Luskin, MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, *et al.* The impact of EBV status on characteristics and outcomes of post-transplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* 2015;15:2665-73. <https://doi.org/10.1111/ajt.13324>
8. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, *et al.* Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5:2222-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01002.x>
9. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222-30 <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x>
10. Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: Findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl.* 2008;14:1588-97. <https://doi.org/10.1002/lt.21554>
11. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, Manzia TM, Abrales JG, Lozano JJ, *et al.* Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology.* 2013;58:1824-35. <https://doi.org/10.1002/hep.26426>
12. de la Garza RG, Sarobe P, Merino J, Lasarte JJ, D'Avola D, Belsue V, *et al.* Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: Factors predictive of tolerance. *Liver Transpl.* 2013;19:937-44. <https://doi.org/10.1002/lt.23686>
13. Lu BR, Park KT, Hurwitz M, Cox KL, Berquist WE. Impact of immunosuppression on the development of Epstein-Barr virus (EBV) viremia after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:301-4 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.04.035>

14. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: A 20-year experience. *Ann Surg.* 2002;236:429-36. <https://doi.org/10.1097/00000658-200210000-00005>
15. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
16. Mendizábal M, Marciano S, dos Santos Schraiber L, Zapata R, Quiros R, Zanotelli ML, *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: A South American multicenter experience. *Clin Transplant.* 2013;27:E469-77. <https://doi.org/10.1111/ctr.12152>
17. Mumtaz K, Faisal N, Márquez M, Healey A, Lilly LB, Renner EL. Post-transplant lymphoproliferative disorder in liver transplant recipients: Characteristics, management and outcome from a single-centre experience with >1000 liver transplantations. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29:417-22. <https://doi.org/10.1155/2015/517359>
18. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant.* 2006;6:1017-24.
19. Lo RC, Chan SC, Chan KL, Chiang AK, Lo CM, Ng I. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients: A clinicopathological study. *J Clin Pathol.* 2013;66:392-8. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201139>
20. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, Alloway RR, *et al.* Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: The Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant.* 2005;5:775-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00776.x>
21. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant.* 2006;6:2735-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01540.x>
22. Kinch A, Cavalier L, Bengtsson M, Baecklund E, Enblad G, Backlin C, *et al.* Donor or recipient origin of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:2838-45. <https://doi.org/10.1111/ajt.12990>
23. Sanz J, Arango M, Senent L, Jarque I, Montesinos P, Sempere A, *et al.* EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:397-402. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.190>

Original article

A survey of tire-breeding mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Dominican Republic: Considerations about a pressing issue

Mikel A. González¹, María Altagracia Rodríguez-Sosa², Yohan Enmanuel Vásquez-Bautista², Elizabeth del Carmen Rosario², Jesús Confesor Durán-Tiburcio², Pedro María Alarcón-Elbal²

¹ Departamento de Sanidad Animal, NEIKER-Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario, Bizkaia, España

² Laboratorio de Entomología, Universidad Agroforestal Fernando Arturo de Meriño (UAFAM), Jarabacoa, República Dominicana

Received: 14/09/2019

Accepted: 17/04/2020

Published: 24/04/2020

Citation:

González MA, Rodríguez-Sosa MA, Vásquez-Bautista YE, del Carmen-Rosario E, Durán-Tiburcio JC, Alarcón-Elbal PM. A survey of tire-breeding mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Dominican Republic: Considerations about a pressing issue. *Biomédica*. 2020;40:507-15.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5200>

Corresponding author:

Pedro María Alarcón-Elbal, Laboratorio de Entomología, Universidad Agroforestal Fernando Arturo de Meriño (UAFAM), Avenida Norberto Tiburcio N° 37, Jarabacoa, República Dominicana
Telephone: (809) 664 9235
pedro.alarcon@uv.es

Author contributions:

Pedro María Alarcón-Elbal: Conception, design, interpretation of the data, and manuscript writing
María Altagracia Rodríguez-Sosa: Conception, field collections, laboratory processing and species identification
Yohan Enmanuel Vásquez-Bautista, Elizabeth del Carmen Rosario, and Jesús Confesor Durán-Tiburcio: Field collections and laboratory processing
Mikel A. González: Design, data analysis, interpretation of the data, and manuscript writing
All authors approved the final version of the manuscript.

Funding:

This work was supported by the *Fondo Nacional de Innovación y Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDOCyT)*, *Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (MESCyT)*, Project No. 2015-112-145: *Sistema integrado de educación y vigilancia entomológica para la prevención y el control de enfermedades vehiculizadas por mosquitos (Diptera: Culicidae) en dos polos turísticos de República Dominicana*.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare.

Introduction: Discarded vehicle tires represent a serious threat both to the environment and to public health as they have the potential to harbor important mosquito (Diptera: Culicidae) vectors.

Objective: To assess the importance of used vehicle tires as larval habitats for mosquito fauna that colonize these artificial reservoirs in Jarabacoa, Dominican Republic.

Materials and methods: Used tires were sampled with pipettes at specialized tire fitting shops and scattered stockpiles of tires between June and August, 2018.

Results: We sampled 396 tires; 57 (Container Index=14.4%) were positive for immature stages and contained 2,400 specimens, 11 species, and four genera (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, and *Toxorhynchites*). The most abundant species was *Aedes albopictus* (42.3%) followed by *Aedes aegypti* (34.3%), and *Culex quinquefasciatus* (14.0%) while other species (9.4%) were less abundant. The container index varied significantly among the different tire sizes ($\chi^2=13.4$; $p\leq 0.05$). The highest infestation levels were found in the largest tires. A low positive correlation ($r=0.38$, $n=396$; $p\leq 0.001$) between the tire size and the prevalence of immature stages was recorded. The presence of organic matter had an overall positive effect on the infestation levels ($U=11,430.0$; $p\leq 0.001$).

Conclusions: These rubber residues, usually located nearby human populations, represent suitable breeding sites for arboviruses vectors such as dengue, chikungunya, Zika, and West Nile.

Keywords: Culicidae; *Aedes*; arboviruses; tires; Dominican Republic.

Estudio de mosquitos (Diptera: Culicidae) que se desarrollan en neumáticos en República Dominicana: consideraciones sobre un problema acuciante

Introducción. Los neumáticos usados representan una grave amenaza para el medio ambiente y la salud pública, ya que tienen el potencial de albergar mosquitos (Diptera: Culicidae) vectores de enfermedades.

Objetivo. Evaluar la importancia de los neumáticos usados como hábitats larvarios de mosquitos que colonizan estos recipientes artificiales en Jarabacoa, República Dominicana.

Materiales y métodos. Se muestrearon mediante pipetas neumáticos usados en tiendas de venta y reparación y en vertederos entre junio y agosto de 2018.

Resultados. Se muestrearon 396 neumáticos; 57 (índice de contenedor=14,4 %) albergaban estados inmaduros que contenían 2.400 especímenes de 11 especies y cuatro géneros (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex* y *Toxorhynchites*). La especie más abundante fue *Aedes albopictus* (42,3 %) seguida de *Aedes aegypti* (34,3 %) y *Culex quinquefasciatus* (14,0 %), entre otras (9,4 %) de menor abundancia. El índice de contenedor varió significativamente según el tamaño del neumático ($\chi^2=13,4$; $p\leq 0,05$) y los mayores niveles de infestación se registraron en los neumáticos de mayor tamaño. Se observó una baja correlación positiva ($r=0,38$; $n=396$; $p\leq 0,001$) entre el tamaño de neumático y la prevalencia de estadios inmaduros. La presencia de materia orgánica tuvo un efecto positivo sobre los niveles de infestación de mosquitos ($U=11430,0$; $p\leq 0,001$).

Conclusiones. Estos residuos de caucho, generalmente almacenados cerca de las poblaciones humanas, son propicios para la reproducción de vectores de arbovirus como el dengue, el chikungunya, el Zika y el West Nile.

Palabras clave: Culicidae; *Aedes*; arbovirus; neumáticos; República Dominicana.

Management of waste is a demanding and challenging process in developed countries with important implications for human health and well-being, environmental preservation, sustainability, and economy (1). Among solid waste, waste or scrap tires (defined as used, discarded, or rejected tires that are either whole or in pieces) represent a serious environmental concern on several fronts: Toxins are released from tire decomposition; incineration or accidental fires can pollute the water, air, and soil (2), and abandoned tires or tires stored outside can harbor disease vectors, particularly rodents and mosquitoes (Diptera: Culicidae).

Regarding public health, the trade of used tires has been demonstrated as a mechanism for worldwide dispersal of container-breeding mosquitoes (3). This long-distance spread occurs because almost all aedine species lay desiccation-resistant eggs that can persist and survive for long periods away from free water (4). When the water level inside tires rises due to rain, the eggs can hatch and facilitate mosquito invasion into new areas (5). Discarded tires provide ideal breeding sites as the tire design holds water and offers shade (reduced light) while the rubber creates a suitable environment (safe place) for hatching eggs (6).

Service stations, tire dealers, tire repair storage shops, and salvage yards are common sources of discarded tires (7). Many tire dealers and tire fitting shops lack appropriate storage sites and, hence, accumulate large quantities of used tires in their facilities and surrounding outdoor areas, which are frequently located near human habitation (8). Many mosquito species inhabiting tree holes find these man-made containers a supplement to their natural oviposition sites (3) and, therefore, they have the potential to affect the epidemiology of mosquito-borne diseases and become a public health hazard (9,10).

Mosquito-borne diseases represent a serious public health problem in the Americas, especially in the Caribbean, and they are becoming an obstacle to economic development. In the Dominican Republic, several recent studies have identified mosquito-breeding hotspots. Borge de Prada, *et al.* (11), and Rodríguez-Sosa, *et al.* (12), showed that the accumulation of waste in public spaces allows the proliferation of mosquitoes of public health importance and Rodríguez-Sosa, *et al.* (13), also observed this problem in the domestic environment. On the other hand, González, *et al.* (14), showed the relevance of artificial containers as important urban foci with a high density of vector mosquito species in cemeteries.

However, such studies are still limited in the Caribbean region. In this context, the objective of our study was to assess the importance of used vehicle tires as larval habitats for mosquito fauna by evaluating species composition and relative abundance and correlating mosquito numbers with attributes such as tire-size class, container index, and presence or absence of decaying detritus in periurban areas of the Dominican Republic.

Materials and methods

Study area

We conducted the study in the municipality of Jarabacoa (La Vega Province, Dominican Republic) whose population is about 32,600 inhabitants within an area of 660 km², approximately. Jarabacoa has a typical tropical rainforest climate with 1,340 mm of annual rainfall and an annual daily mean temperature of 22.9 °C; its Köppen climate classification is Af. The city is situated in a strategic position for the development of mountain tourism and ecotourism.

Data collection

We tried to locate the majority of sources and accumulation sites of used vehicle tires. Discarded tires were surveyed from June to August, 2018, at four main tire repair storage shops (known as *gomerías* by locals) with piles of tires accumulated outdoors, as well as two sites containing two and three discarded tires, respectively, located in public spaces (figure 1A-B).

Informed consent was obtained from each of the sampled private shop owners.

All water-filled tires (positive or negative) were counted and classified according to the tire size in four classes: motorcycle, car, truck, and tractor tires with a mean tire rolling diameter of 64, 76, 102, and 178 cm, respectively. The presence of organic matter was recorded as positive (input of decaying leaves, plants, or fine detritus) or negative (no organic matter or just a thin layer of it) in water-filled tires. If present, all mosquito larvae and/or pupae were collected from each tire into plastic trays and then transferred to hermetic tubes using disposable pipettes. No tire was sampled more than once.

In the laboratory, immature stages of mosquitoes were transferred alive into mosquito breeders (Bioquip Products, USA) with their own water (figure 1C). Collected larvae were killed by placing them in hot water (60 °C) for 1 min once they reached the IV instar, after which they were fixed in 70% ethanol. Pupae were raised to adults and then killed by freezing to enable accurate identification. Both larvae and adults were identified using the key published by González-Broche (15). Voucher specimens were deposited in the Laboratory of Entomology at *Universidad Agroforestal Fernando Arturo de Meriño* (Jarabacoa, Dominican Republic).

Statistical analysis

We evaluated the influence of tire-size class on the container index and the prevalence of immature stages. We ran the analysis using non-parametric tests after determining that the data were not normally distributed. The container index was calculated as the number of positive tires/number of sampled tires * 100.



Figure 1. Sources of discarded vehicle tires and mosquito breeders in the laboratory. A) Used car tires stacked in a service station against a fence. B) Mixed vehicle tires abandoned in a fitting shop. C) Mosquito breeders for rearing pupae to the adult stage.

We compared the container index for the four classes of tires using the chi-squared (χ^2) test followed by pairwise comparisons. The Spearman correlation coefficient was calculated to assess the association between tire-size classes and mosquito prevalence. Data are presented as medians (range). The effect of the presence of organic matter inside water-filled tires on the immature mosquitoes was assessed by Mann-Whitney U tests. For the descriptive analysis and statistics, we used the IBM SPSS™, version 22.0, software (alpha-level=0.05).

Results

Out of the 396 used vehicle tires sampled, 227 (57.4%) were water-filled tires and 57 (container index=14.4 %) harbored immature stages of mosquitoes. In total, 2,400 immature specimens (2,279 larvae and 121 pupae) of 11 mosquito species and four genera (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, and *Toxorhynchites*) were collected and subsequently identified (table 1). *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse) accounted for most specimens (1,017 specimens, 42.3%) followed by *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus) (825 specimens, 34.3%) and to a lesser extent, *Culex* (*Culex*) *quinquefasciatus* Say (336 specimens, 14.0%). The remaining 9.4% belonged to eight other mosquito species that were heterogeneously distributed (table 1).

Tires containing immature mosquitoes had a median of 24 (216) specimens/tire. The percentage of water-filled tires varied from 49% (in car tires) to 81% (in motorcycle tires) (table 1). Most of the used vehicle tires were from cars (80.1%) followed by trucks (14.1%) and the remaining classes ($\leq 6\%$). The lowest species richness was found in motorcycle tires with no Culicidae specimens while the highest was found in car tires containing all species collected (table 1).

The container index varied significantly among the different tire-size classes ($\chi^2= 3.4$; $df=3$; $p=0.04$) with significantly higher prevalence rates for truck ($\chi^2=18.2$; $p=0.032$) and tractor tires ($\chi^2=11.8$; $p=0.028$) than for car tires. The highest container index was recorded in truck tires (container index=40%) and the lowest in motorcycle tires (container index=0%) (table 2). Although recorded in lower numbers, *A. aegypti* accounted for a higher total container index than its congener *A. albopictus* (table 2).

We registered a low positive correlation ($r=0.38$, $p\leq 0.001$) between the tire-size class and the prevalence of immature stages. Overall, the immature mosquito prevalence rates varied significantly according to the vehicle tire-size class ($\chi^2=18.2$; $p\leq 0.001$). A higher number of specimens was found in tractor tires. Data is presented as medians with its raw range value [median: 119 (range: 0, 145) compared to car tires (median=16 (range: 0, 216), truck tires (median=39.5 (range: 0, 163), and motorcycle tires (median=0 (range: 0, 0)] (table 1).

Table 1. Summary of information related to the immature mosquitoes collected from vehicle tires in Jarabacoa, Dominican Republic (June–August 2018)

Attributes	Tire-size class				
	Motorcycle	Car	Truck	Tractor	Total
Tire rolling diameter (\varnothing , cm)	64	76	102	178	-
Sampled tires (n)	11	319	56	10	396
Positive tires (n)	0	39	14	4	57
Container index (%)	0	12	25	40	14
Water-filled tires (n)	9	158	54	6	227
Organic matter in water-filled tires (%)	0	29	9	4	42
Specimens (n)	0	1,179	790	431	2,400
Median specimens/tire (range)	0 (0)	16.0 (0 - 216)	39.5 (0 - 163)	119.0 (0 - 145)	24.0 (0 - 216)
Species richness	0	11	2	4	11

Table 2. Mosquito species identified in different types of discarded tires in Jarabacoa, Dominican Republic (June–August 2018)

Species	Tire-size class *				Total	
	Motorcycle n (%)	Car n (%)	Truck n (%)	Tractor n (%)	n (%)	CI (%)*
<i>C. quinquefasciatus</i>	0	240 (20.3)	62 (7.8)	34 (7.9)	336 (14.0)	4.3
<i>C. corniger</i>	0	7 (0.6)	0	0	7 (0.3)	0.2
<i>C. atratus</i>	0	14 (1.2)	0	0	14 (0.6)	0.2
<i>C. secutor</i>	0	6 (0.5)	0	0	6 (0.2)	0.5
<i>C. nigripalpus</i>	0	2 (0.2)	0	71 (16.5)	73 (3.0)	0.7
<i>T. portoricensis</i>	0	70 (5.9)	0	0	70 (3.0)	0.2
<i>A. albonotatus</i>	0	47 (4.0)	0	0	47 (1.9)	1.3
<i>A. aegypti</i>	0	313 (26.5)	300 (38.0)	212 (49.2)	825 (34.3)	11.6
<i>A. albopictus</i>	0	467 (39.6)	436 (55.2)	114 (26.4)	1,017 (42.3)	7.6
<i>An. grabhamii</i>	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0.2
<i>An. crucians</i>	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.2)	0.2
Total	0	1,179	790	431	2,400 (100)	14.4

* Container Index

Forty-two (74% of the total sampled tires) of the inhabited tires contained organic matter. The presence of organic matter (in 26 of 216 tires while no organic matter was found in 16 of 105) inside discarded tires had a positive effect on the prevalence of immature stages of mosquitoes ($U=11,430.0$, $p\leq 0.001$). This trend was observed for the three other most common species collected (*Aedes aegypti*, *A. albopictus*, and *C. quinquefasciatus*).

Discussion

To our knowledge, this survey represents the most comprehensive study published in the region about used vehicle tires. Our results draw attention to some important aspects of vector distribution. There has recently been increasing interest in the study of vectors whose breeding sites are located in environments with accumulated rubbish and waste (16). In Central America, studies on mosquito fauna in discarded tires are relatively common (17-20) and all of them showed the relevance of tire-breeding habitats as an important locus for mosquito species of public health significance. In the Dominican Republic, used tires have also been reported as one of the key containers for mosquito breeding to a greater or lesser degree (11-13,21-24).

Our survey revealed important points:

- i. Tires support a high species richness comprising nearly 70% of the known species spotted in the studied municipality;
- ii. Moderate infestation levels of *A. aegypti* and *A. albopictus* immature stages were recorded in these particular breeding habitats consistent with literature published elsewhere (25,26);
- iii. Mosquito container indexes varied significantly across the four tire-size classes: lower levels of infestation were found in smaller tires (motorcycles) compared to larger tires (truck and tractor) as reported by McMahon, *et al.* (9), who, in turn, noted that bigger tires had more surface and stored water volumes of up to 200 L (7), therefore being more prone to serve as breeding sites for mosquitoes;
- iv. The overall container index obtained in our study was similar to that reported in other regions such as Argentina (total mosquitoes, container index=17.7; container index=11.6 for *A. aegypti*) (27), and
- v. The presence of organic matter in discarded tires had a positive effect on the number of immature mosquitoes in line with other studies (28,29) thus corroborating the contribution of organic matter (detritus,

leaves, twigs, seeds, etc.) to larval nutrition resulting in larger females and more specimens.

Aedes aegypti and *A. albopictus* are two aedine mosquito species of cosmopolitan distribution, which prefer laying their eggs in artificial containers like discarded tires. In fact, they are called «tire-breeding mosquitoes» since in many cases these containers are among their preferred breeding habitats (30,31). On the Hispaniola island, water storage tanks were the most frequent container used by *A. aegypti* followed by used car tires (32). In the Dominican Republic, discarded tires are important for the proliferation of *Aedes* spp. and *Culex* spp. both in domestic and public environments (11,13). In this regard, *Culex*, mainly *C. quinquefasciatus*, is frequently reported as a common tire-breeding mosquito in different countries of the Caribbean and Latin America (27,33).

In addition to *Aedes*, other species of anopheline mosquitoes may be dispersed through human activities, e.g., movement of used vehicle tires (34). We found *Anopheles (Anopheles) grabhamii* Theobald and *Anopheles (Anopheles) crucians* Weidemann breeding in one single car tire. *Anopheles (Nyssorhynchus) albimanus* Weidemann, known as the main vector of malaria in Central America including the Caribbean territory, had been previously reported breeding in used tires in the municipality (11) but was not found in the present study.

These findings reveal that anopheline species, generally found in different types of natural ecosystems (14,35), may also breed in artificial containers albeit with low frequency, which might explain why they are found in urban areas as reported by Mendizábal-Alcalá, *et al.* (36). On the other hand, the presence of *Toxorhynchites (Lynchiella) portoricensis* (von Röder) was occasional, although it seems to breed in tires more frequently than Dominican *Anopheles* spp. as noted in the literature (12,15).

Waste management regulations are country-specific and should be implemented to promote the environmentally sound management of waste tires by providing a regulatory framework. According to Resolution No. 005-2015 of the Ministry of Environment and Natural Resources of the Dominican Republic, discarding used tires in unauthorized dumps, streams, and watercourses, as well as in other places such as wasteland and backyards, is prohibited to avoid the accumulation of water and propagation of vectors (37). Despite this, discarded tires improperly stockpiled or illegally dumped in the country are common. This situation is worrying, especially at service stations, tire dealers, auto repair shops, tire fitting shops, and salvage yards, many of which lack a registered waste tire storage site. These businesses have large accumulations of waste tires stored outside their facilities, sometimes even on the roof and in surrounding areas, as can be observed along the Duarte Highway on the way to Santo Domingo (the capital city of the Dominican Republic).

Considering the almost 7 billion people in the world with 1.1 billion vehicles on the road, 1.7 billion new tires produced per year, and up to 1 billion waste tires generated per year, the recycling and reuse of rubber should be a human obligation. The recycling of waste tires has been widely studied over recent decades, with applications in infrastructure and civil construction, especially the production of asphalt, concrete, and isolators for lightweight construction, waterproofing systems, and membrane liners, among others (38,39). Nowadays, inexpensive and eco-friendly hand-made alternatives are becoming more common, for example, the conversion of scrap tires into furniture, decorations, toys, flower pots, etc., as an effective way for community renewal initiatives to promote artisanal handicrafts.

In conclusion, among artificial containers, discarded vehicle tires represent an important source of mosquito vectors in many countries including the Dominican Republic. Despite international and national guidelines warning about the proper disposal and storage of vehicle tires, it seems clear that this urban solid waste is not being considered a serious threat in mosquito control activities in the Dominican Republic as it does in other places (27).

Therefore, it is imperative that regulations are implemented to manage this waste both at the municipal and national levels in line with other countries (40). We also recommend that preventive measures be strengthened via awareness campaigns aimed at informing, sensitizing, and mobilizing communities to eliminate the risks associated with the presence of mosquito-borne diseases as was recently implemented in the municipality of Jarabacoa by Vásquez-Bautista, *et al.* (41). It will also be essential to undertake a more thorough cleaning of wastelands to reduce health risks related to the presence of mosquitoes. Ultimately, the practice of waste reduction, reuse, and recycling is strongly recommended.

Acknowledgments

The authors would like to thank Rancho Baiguata for its official involvement and unconditional support. Special thanks go to the owners of the private properties where vehicle tires were sampled. We would like to thank an anonymous native-English speaker for her contribution to correct English grammar and fluency.

References

1. World Health Organization. Waste and human health: Evidence and needs. WHO Meet Report. November 2015. Accessed: August 15, 2019. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/317226/Waste-human-health-Evidence-needs-mtg-report.pdf
2. Environment Protection Authority. Waste Guidelines. Waste tyres. September 2010. Accessed: August 15, 2019. Available at: https://www.epa.sa.gov.au/files/4771416_guide_tyres.pdf
3. Reiter P, Sprenger D. The used tire trade: A mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* 1987;3:494-501.
4. Clements A. *The Biology of Mosquitoes*. Volume 1. Development, Nutrition, and Reproduction. London: Chapman and Hall; 1992.
5. Beeuwkes J, den Hartog W, Dik M, Scholte EJ. Surveillance and findings of exotic mosquitoes in used tires in The Netherlands: A methodological approach. *Proc Neth Entomol Soc Meet.* 2011;22:31-8.
6. Eshag OS, Bashir NH, Dukeen MY. Prevalence, habitat and productivity profiles of *Aedes* mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Sennar state, Sudan. *Int J Res Mosq.* 2019;6:102-8.
7. Baumgartner DL. Suburban accumulations of discarded tires in northeastern Illinois and their associated mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* 1988;4:500-8.
8. Yee DA, Kneitel JM, Juliano SA. Environmental correlates of abundances of mosquito species and stages in discarded vehicle tires. *J Med Entomol.* 2010;47:53-62. <https://doi.org/10.1603/033.047.0107>
9. McMahon TJ, Galloway TD, Anderson RA. Tires as larval habitats for mosquitoes (Diptera: Culicidae) in southern Manitoba, Canada. *J Vector Ecol.* 2008;33:198-204. [https://doi.org/10.3376/1081-1710\(2008\)33\[198:talhfm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.3376/1081-1710(2008)33[198:talhfm]2.0.co;2)
10. Dinh ETN, Novak RJ. Diversity and abundance of mosquitoes inhabiting waste tires in a subtropical swamp in urban Florida. *J Am Mosq Control Assoc.* 2018;34:47-9. <https://doi.org/10.2987/17-6689.1>
11. Borge-de Prada M, Rodríguez-Sosa MA, Vásquez-Bautista YE, Guerrero KA, Alarcón-Elbal PM. Mosquitos (Diptera, Culicidae) de importancia médica asociados a residuos sólidos urbanos en Jarabacoa, República Dominicana. *Rev Salud Jalisco.* 2018;20-8.

12. Rodríguez-Sosa MA, Rueda J, Vásquez-Bautista YE, Fimia-Duarte R, Borge-de Prada M, Guerrero KA, *et al.* Diversidad de mosquitos (Diptera: Culicidae) de Jarabacoa, República Dominicana. *Graellsia*. 2019;75:e084. <https://doi.org/10.3989/graellsia.2019.v75.217>
13. Rodríguez-Sosa MA, Diéguez-Fernández L, Borge-de Prada M, Vásquez-Bautista YE, Alarcón-Elbal PM. Sitios de cría de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en el entorno doméstico en Jarabacoa, República Dominicana. *Rev Chil Entomol*. 2019;45:403-10. <https://doi.org/10.35249/rche.45.3.19.12>
14. González MA, Rodríguez-Sosa MA, Vásquez-Bautista YE, Diéguez-Fernández L, Borge-de Prada M, Guerrero KA, *et al.* Micro-environmental features associated to container-dwelling mosquitoes (Diptera: Culicidae) in an urban cemetery of the Dominican Republic. *Rev Biol Trop*. 2019;67:132-45. <https://doi.org/10.15517/rbt.v67i1.33158>
15. González-Broche R. *Culicidos de Cuba*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2006.
16. Onyido AE, Okolo PO, Obiukwu MO, Amadi ES. A survey of vectors of public health diseases in un-disposed refuse dumps in Awka Town, Anambra state, southeastern Nigeria. *Res J Parasitol*. 2009;4:22-7. <https://doi.org/10.3923/jp.2009.22.27>
17. Zapata-Peniche A, Manrique-Saide P, Rebollar-Téllez EA, Che-Mendoza A, Dzul-Manzanilla F. Identificación de larvas de mosquitos (Diptera: Culicidae) de Mérida, Yucatán, México, y sus principales criaderos. *Rev Biomed*. 2017;18:3-7. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v18i1.471>
18. Alcalá L, Quintero J, González-Urbe C, Brochero H. Productividad de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) en viviendas y espacios públicos en una ciudad endémica para dengue en Colombia. *Biomédica*. 2015;35:258-68. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2567>
19. Maestre-Serrano R, Pacheco-Lugo L, Salcedo-Mendoza S. Índices de infestación aédica e identificación de conocimientos, actitudes y prácticas sobre dengue en llanterías del departamento del Atlántico, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2015;17:738-48. <http://doi.org/10.15446/rsap.v17n5.35345>
20. Monzón MV, Rodríguez J, Diéguez L, Alarcón-Elbal PM, San Martín JL. Hábitats de cría de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Jutiapa, Guatemala. *Novitates Caribaea*. 2019;14:111-20. <https://doi.org/10.33800/nc.v0i14.203>
21. Peña CJ, Zaglul A. Los mosquitos de la ciudad de Santo Domingo. *Cienc. Soc*. 1986;11:178-87. <https://doi.org/10.22206/cys.1986.v11i2.pp178-87>
22. Peña CJ, González G, Chadee DD. Seasonal prevalence and container preferences of *Aedes albopictus* in Santo Domingo City, Dominican Republic. *J Vector Ecol*. 2003;28:208-12.
23. Peña CJ, González G, Chadee DD. A modified tire ovitrap for monitoring *Aedes albopictus* in the field. *J Vector Ecol*. 2004;29:374-5.
24. Tidwell MA, Williams DC, Carvalho Tidwell T, Peña CJ, Gwinn TA, Focks DA, *et al.* Baseline data on *Aedes aegypti* populations in Santo Domingo, Dominican Republic. *J Am Mosq Control Assoc*. 1990;6:514-22.
25. Roiz D, Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marquès E, Melero-Alcíbar R, *et al.* A survey of mosquitoes breeding in used tires in Spain for the detection of imported potential vector species. *J Vector Ecol*. 2007;32:10-5. [https://doi.org/10.3376/1081-1710\(2007\)32\[10:ASOMBI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.3376/1081-1710(2007)32[10:ASOMBI]2.0.CO;2)
26. Stein M, Oria GI, Almirón WR. Principales criaderos para *Aedes aegypti* y culicidos asociados, Argentina. *Rev Saúde Pública*. 2002;36:627-30. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000600013>
27. Rubio A, Cardo MV, Vezzani D. Tire-breeding mosquitoes of public health importance along an urbanisation gradient in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106:678-84. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000600006>
28. Yee DA. Tires as habitats for mosquitoes: A review of studies within the eastern United States. *J Med Entomol*. 2008;45:581-93. [https://doi.org/10.1603/0022-2585\(2008\)45\[581:TAHFMA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1603/0022-2585(2008)45[581:TAHFMA]2.0.CO;2)
29. Kling LJ, Juliano SA, Yee DA. Larval mosquito communities in discarded vehicle tires in a forested and unforested site: Detritus type, amount, and water nutrient differences. *J Vector Ecol*. 2007;32:207-17. [https://doi.org/10.3376/1081-1710\(2007\)32\[207:LMCIDV\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.3376/1081-1710(2007)32[207:LMCIDV]2.0.CO;2)
30. Ferede G, Tiruneh M, Abate E, Kassa WJ, Wondimeneh Y, Damtie D, *et al.* Distribution and larval breeding habitats of *Aedes* mosquito species in residential areas of northwest Ethiopia. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018015. <https://doi.org/10.4178/epih.e2018015>

31. Getachew D, Tekie H, Gebre-Michael T, Balkew M, Mesfin A. Breeding sites of *Aedes aegypti* : Potential dengue vectors in Dire Dawa, East Ethiopia. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2015;2015:706276. <https://doi.org/10.1155/2015/706276>
32. Marquetti MC, Fuster C, Ponce F, Estévez G, Somarriba L. Estudio descriptivo de la distribución y de la positividad larvaria de *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) en Haití. *Rev Biomed.* 2011; 22:77-84. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v22i3.95>
33. Bisset-Lazcano JA, Marquetti-Fernández MC, Rodríguez-Coto MM. Contribución de estudios entomológicos sobre *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*: retrospectiva y retos para su control en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 2017;69:1-20.
34. Head GP, Savinelli C. Adapting insect resistance management programs to local needs. In: *Insect resistance management. Biology, Economics, and Prediction.* 2nd edition. David W. Onstad, editor (Ed.). London: Academic Press; 2014. <https://doi.org/10.1016/C2011-0-07259-9>
35. Valdés-Miró V, Marquetti-Fernández MC. Presencia larval de *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae) en el municipio Boyeros. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62:93-8.
36. Mendizábal-Alcalá ME, Peraza-Cuesta I, Pérez-Castillo M, Valdés-Miró V, Molina-Torriente RE, Marquetti-Fernández MC. Presencia larval de *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae) en La Habana, Cuba 2010-2012. *Rev Cubana Med Trop.* 2014;66:241-51.
37. Ministerio de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Resolución No. 005-2015. Que aprueba y emite el reglamento técnico ambiental para la gestión de neumáticos fuera de uso. Febrero, 2015. Fecha de consulta: 15 de agosto de 2019. Disponible en: <http://ambiente.gob.do/files/Resolucion-05-2015.pdf>
38. Yilmaz A, Degirmenci N. Possibility of using waste tire rubber and fly ash with Portland cement as construction materials. *Waste Manag.* 2009;29:1541-6. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2008.11.002>
39. Peláez-Arroyave GJ, Velásquez-Restrepo SM, Giraldo-Vásquez DH. Aplicaciones de caucho reciclado: una revisión de la literatura. *Cienc Ing Neogranadina.* 2017;27:27-50. <http://doi.org/10.18359/rcin.2143>
40. Novak RJ. A North American model to contain the spread of *Aedes albopictus* through tire legislation. *Parassitologia.* 1995;37:129-39.
41. Vásquez-Bautista YE, Hernández-Barríos Y, Rodríguez-Sosa MA, del Carmen Rosario E, Durán-Tiburcio JC, Alarcón-Elbal PM. «Sácale los pies al mosquito»: resultados parciales de la implementación de un programa educativo en República Dominicana. *Cienc Soc.* 2019;44:33-49. <https://doi.org/10.22206/cys.2019.v44i3.pp33-49>

Original article

Biogeographical factors determining *Triatoma recurva* distribution in Chihuahua, México, 2014

María Elena Torres¹, Hugo Luis Rojas¹, Luis Carlos Alatorre¹, Luis Carlos Bravo¹, Mario Iván Uc¹, Manuel Octavio González¹, Lara Cecilia Wiebe¹, Alfredo Granados²

¹ Unidad Multidisciplinaria, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Cuauhtémoc, Chihuahua, México

² Instituto de Ingeniería y Tecnológica, Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental, Juárez, Chihuahua, México

Introduction: *Triatoma recurva* is a *Trypanosoma cruzi* vector whose distribution and biological development are determined by factors that may influence the transmission of trypanosomiasis to humans.

Objective: To identify the potential spatial distribution of *Triatoma recurva*, as well as social factors determining its presence.

Materials and methods: We used the MaxEnt software to construct ecological niche models while bioclimatic variables (WorldClim) were derived from the monthly values of temperature and precipitation to generate biologically significant variables. The resulting cartography was interpreted as suitable areas for *T. recurva* presence.

Results: Our results showed that the precipitation during the driest month (Bio 14), the maximum temperature during the warmest month (Bio 5), and the altitude (Alt) and mean temperature during the driest quarter (Bio 9) determined *T. recurva* distribution area at a higher percentage evidencing its strong relationship with domestic and surrounding structures.

Conclusions. This methodology can be used in other geographical contexts to locate potential sampling sites where these triatomines occur.

Keywords: *Triatoma*; Triatominae; ecosystem; Chagas' disease; disease vectors; climate.

Factores biogeográficos determinantes de la distribución de *Triatoma recurva* en Chihuahua, México, 2014

Introducción. *Triatoma recurva* es un vector de *Trypanosoma cruzi* cuya existencia y desarrollo biológico están determinados por factores que pueden influir en la transmisión de la tripanosomiasis a los seres humanos.

Objetivo. Determinar una posible distribución espacial de *Triatoma recurva* y algunos factores sociales que determinan su presencia.

Materiales y métodos. El modelado de nicho ecológico se hizo con el programa MaxEnt empleando las variables bioclimáticas (WorldClim) derivadas de los valores mensuales de temperatura y precipitación para generar variables biológicamente significativas. La cartografía resultante evidenció áreas adecuadas para la presencia de *T. recurva*.

Resultados. Los resultados indicaron que la precipitación del mes más seco (Bio 14), la temperatura máxima del mes más cálido (Bio 5), y la altitud (Alt) y la temperatura media del trimestre más seco (Bio 9), determinaron en mayor porcentaje el área de distribución de *T. recurva*, observándose que es una especie con una acentuada relación con las estructuras domésticas y circundantes.

Conclusión. Esta metodología puede emplearse en otros contextos geográficos para localizar posibles sitios de muestreo de estos triatomíneos.

Palabras clave: *Triatoma*; Triatominae; ecosistema; enfermedad de Chagas; vectores de enfermedades; clima.

Chagas disease or American trypanosomiasis is a parasitic blood and tissue disease caused by the flagellated protozoan *Trypanosoma cruzi* located in tissue, especially myocardial tissue. After a long evolutionary period (1,2), *T. cruzi* is known to cause irreversible heart disease in 25 % of affected people. Its transmission cycle constitutes a complex zoonosis that involves several vertebrate reservoirs and insects among which *Triatoma recurva* is one of the chief ones. *Trypanosoma cruzi* can infect many tissues of mammalian hosts and spreads in the environment in multiple transmission cycles that may or may not be connected (3,4).

Received: 12/06/2019

Accepted: 12/05/2020

Published: 13/05/2020

Citation:

Torres ME, Rojas HL, Alatorre LC, Bravo LC, Uc MI, González MO, Wiebe LC, Granados A. Biogeographical factors determining *Triatoma recurva* distribution in Chihuahua, México, 2014. *Biomédica*. 2020;40:516-27. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5076>

Corresponding author:

María Elena Torres, Carretera Cuauhtémoc-Anáhuac Km 61.5, Calle Ejército Nacional 5220, Col. Ejido Cuauhtémoc Anáhuac, Cuauhtémoc, Chihuahua, México
Telephone: (625) 116 4131, extension 106
elena.torres@uacj.mx and mariaelena.torresolve@gmail.com

Author contributions:

María Elena Torres, Mario Iván Uc, and Manuel Octavio González: Design and development of the project; contribution to all stages of the research
Hugo Luis Rojas, Lara Cecilia Wiebe, and Luis Carlos Alatorre: Collection, writing, editing, and translation of the manuscript
Luis Carlos Bravo and Alfredo Granados: Data analysis and final review of the manuscript

Funding:

The research received no funding.

Conflicts of interest:

The authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria, educational grants, participation in speakers' bureaus, membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or nonfinancial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

These insects belong to the order Hemiptera, infraorder Cimicomorpha, superfamily Reduvidae, family Reduviidae, and subfamily Triatominae comprising more than 140 species grouped into 18 genera and five tribes. The habitats for their life cycles show considerable variability, and authors have indicated that some triatomine species can adapt to home environments and their peripheries where they transmit *T. cruzi* to humans (5).

Chagas disease is the most important parasitic disease in Latin America given its morbidity and economic importance. It surpasses all other parasitic diseases (6) and is the third most infectious disease in Latin America, second only to AIDS and tuberculosis. In Mexico, this type of zoonosis is associated with people's socio-economic level, which determines their access to resources, hygiene practices, and quality of housing, education, and sanitation, especially potable water and drainage systems (7,8). *Triatoma recurva* represents a risk factor for the population at large (9,10) but access to information about this type of zoonosis in nonendemic places is insufficient because the disease is not considered a risk and record-keeping of any related data is scant. Additionally, the gathering of epidemiological data regarding the death toll from Chagas disease is challenging (11) due to the lack of experience in its clinical diagnosis, which also affects decision making in medical surveillance limited at best.

Factors such as climate, rain, geographical barriers, humidity, topography, hosts, reservoirs, and causal agents determine *T. recurva* distribution and, therefore, its ability to transmit *T. cruzi* (12-14). The knowledge about the spatial location of these factors and the distribution of these Hemiptera can be extremely useful to detect populations vulnerable to diseases transmitted by these vectors.

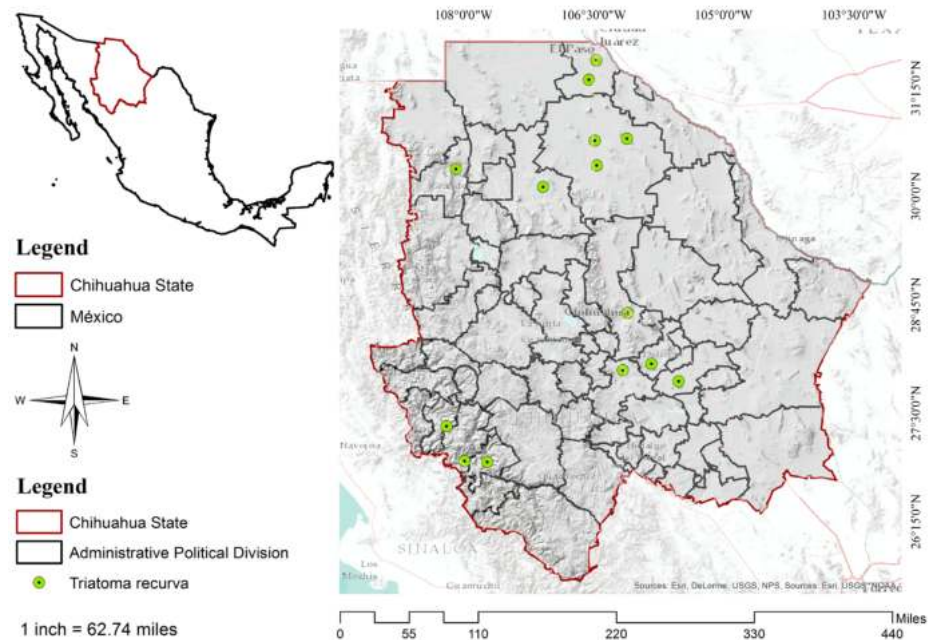
Geographic Information Systems have become an epidemiological tool to monitor vector-transmitted diseases (15-17) and develop proper intervention strategies. To identify the biophysical variables required by a taxonomic group, Phillips, *et al.* developed a maximum entropy algorithm known as MaxEnt, which combines statistics and Bayesian methodology to estimate the distributions of the maximum entropy subject to environmental information constraints (18).

The geographical distribution of *T. recurva* is essential to study its natural, ecological, genetic, and evolutionary history, as well as to obtain the information needed to understand the different biogeographical and historical factors conditioning the different diseases it transmits. Such knowledge would contribute as well to foresee a potential emergence or reemergence of diseases transmitted by the vector and to extend the current view of the distribution of this important group of insects in México. In this context, the objective of our study was to identify the potential spatial distribution of *T. recurva* and the factors determining its presence.

Materials and methods

Study area

Chihuahua is in the central part of northern México (figure 1) bordering in the north the states of New Mexico and Texas in the United States, Coahuila de Zaragoza in the east, Durango state in the south, and Sinaloa state in the west. Its geographical coordinates are 25°30' and 31°47' N and 103°18' to 109°07' W. It is México's largest state stretching across 12% of the nation's surface with a total area of 247.45 km². Its climate is dry and semidry and the rainfall annual average is approximately 500 mm (19).



Origin: Elaboration based on layers of CONABIO (20) and several sources of the presence for *Triatoma recurva*

Figure 1. Area of study and presence of *Triatoma recurva*

Database and procedures

To generate the area of *T. recurva* potential distribution, we used 14 records of occurrence, all of them located in the state of Chihuahua. The points of presence were taken from the Global Biodiversity Information online website (1), Licón-Trillo (1), and the *Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades* (Cenaprece) (12,20-23).

We used a group of biophysical variables: 19 climatological and five topographical derived from the digital elevation model (hillshade), accumulation of flux, slope, hillside facings, and altitude (Z) obtained from WorldClim (table 1). This database contains climate data corresponding to global climate layers with a homogenized resolution of 1 km obtained by cross-referencing weather station records (grids of 20 × 20 km, Environmental Systems Research Institute - ESRI format) from 1950 to 2000 from several sources at the global, national, regional, and local levels. These layers feature bioclimate variables derived from the monthly temperature and rainfall values to generate the most biologically significant variables representing annual tendencies and limiting factors for the species distribution (20).

We complemented this information with the vegetation tables of contents from the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) generated by the NASA MODIS sensor in 2014 (21-23). These tables have a temporary monthly resolution and a spatial resolution of 1 km² (12 monthly NDVI variables by the 11th of each month) (MODIS. GSFC. NASA. gov/data-dataproduct-mod13. php), as well as the land-use variable generated by the *Instituto Nacional de Estadística y Geografía* (INEGI) for land use and the V 2015 vegetation series available in the vectorial format at a 1:250,000 scale in the geosite of the *Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad* (CONABIO) with 37 variables in total (24).

Adjustment of the spatial resolution

As the information collected was generated using different scales, it was necessary to standardize the scales based on the characteristics of the WorldClim variables (1 km given that MaxEnt does not work at different scales) (columns, rows, and pixel size) using ArcGis 10X with extraction using the mask module (25).

Selection of variables

The first step was to analyze the spatial correlation of the 37 predictor variables in the study area. For this, we calculated Spearman's correlation between pairs of variables that ruled out correlation values exceeding $R \geq 0.75$ because 0.5 to 0.7 coefficients tend to be relevant in small samples and this type of correlation avoids the oversizing of presence areas and should be used for data series with extreme values because Pearson's correlation calculations will affect the results (26,27).

Additionally, we made a bootstrap resampling (1,000 repetitions) where the independent covariables were expected to be present in the largest number of bootstrap samples while noise variables were present as predictors in a lesser number of bootstrap samples (28). If it is carried out automatically, the advantage of this resampling technique is that it allows the estimation of an empirical distribution function through the resampling of the observed data and autocorrelation does not affect the selected model (table 1) (29).

The standard deviation was calculated with a confidentiality interval bias at 95% and a level of significance of $\alpha=0.025$ using the IBM SPSS Statistics™, version 20.0, software. This process yielded nine representative variables for the area of interest. Using the jackknife procedure we eliminated negative contributions and, thus, three variables were eliminated (Bio2, Somb, and Uso).

Potential distribution

First, it was necessary to debug the database with occurrence records. Each point records information on its location, i.e., latitude and longitude in decimal degrees. The preparation of the environmental variables comprised setting the type of format to ASCII because MaxEnt only recognizes this format and geospatially adjusting each variable to the study area.

We selected the MaxEnt algorithm because its application in previous works had yielded good results (30,31) even with scant data (32), as in this case. Usually, in MaxEnt, the data are divided into two sets, one for the generation of the model and the other one for validation (33,34). However, as this procedure loses important information within the data set for validation (35), it is not suitable with small samples (35) but to solve the problem we resorted to a replication technique (bootstrapping) and generated 50 models. In this way, random partitions of data were made in each replication and each model was valued using a user-defined percent (50% in this case). In bootstrapping, sampling is performed by replacement indicating that the records of presence can be used more than one time in the validation dataset for each replication (36-38).

The biophysics variables were of the continuous type in our case. To estimate which variables were more relevant to the model, we discarded the variables that did not contribute to it using a jackknife test and then, the test was performed again with the newly debugged data (39).

Table 1. Environmental parameters for species distribution models: WordClim (1950–2000), NDVI-MODIS 2014, topographic, and land-use variables

Variable	Description
BIO1	Annual mean temperature
BIO2	Mean diurnal range**
BIO3	Isothermality
BIO4	Temperature seasonality
BIO5	Maximum temperature of warmest month**
BIO6	Minimum temperature of the coldest month
BIO7	Temperature annual range**
BIO8	Mean temperature of the wettest quarter (3 months)
BIO9	The mean temperature of the driest quarter (3 months)**
BIO10	Mean temperature of the warmest quarter (3 months)
BIO11	Mean temperature of the coldest quarter (3 months)
BIO12	Annual precipitation
BIO13	Precipitation of wettest month
BIO14	Precipitation of driest month**
BIO15	Precipitation seasonality
BIO16	Precipitation of wettest quarter (3 months)
BIO17	Precipitation of driest quarter (3 months)
BIO18	Precipitation of warmest quarter (3 months)
BIO19	Precipitation of coldest quarter (3 months)
NDVI1	Normalized difference vegetation index to January, 2014
NDVI2	Normalized difference vegetation index to February, 2014
NDVI3	Normalized difference vegetation index to March, 2014
NDVI4	Normalized difference vegetation index to April, 2014
NDVI5	Normalized difference vegetation index to May, 2014
NDVI6	Normalized difference vegetation index to June, 2014
NDVI7	Normalized difference vegetation index to July, 2014
NDVI8	Normalized difference vegetation index to August, 2014
NDVI9	Normalized difference vegetation index to September, 2014
NDVI10	Normalized difference vegetation index to October, 2014
NDVI11	Normalized difference vegetation index to November, 2014
NDVI12	Normalized difference vegetation index to December, 2014
Alt	Altitude Z**
Acu	Accumulation of flux**
Pend	Slope
Asp	Situation of hillsides
Somb	Hillshade**
Uso	Soil use**

** Variables used for the model were obtained (not related among them) from Spearman's correlation (<0.75, p=95%, a=0.025) and bootstrap of 1000 iterations.

The logistic output was chosen to obtain those values that were easier to understand and were processed later to be used as a probability value with values fluctuating between 0 and 1 where 0 showed incompatibility or absence of the species and 1, suitability, or likelihood of the species presence (40).

The evaluation process followed the parameters established by Phillips, *et al.* (31), using the characteristic receiver's operating curve (ROC) to calculate the area under the curve (AUC), which was obtained by comparing the proportion of false and true positives, i.e., to show in two axes, X and Y, the proportion of false positives (1-specificity) and on the Y-axis the proportion of true positives (sensitivity) (41). An AUC with a 0.5 value shows that the model has no predictive power, a value of 1 shows discrimination or a perfect model, and values below 0.5 show a much lesser relationship than that randomly expected (42,43).

After generating the 50 models, we selected five maps from MaxEnt, specifically those with a greater area under the curve to incorporate them into the ESRI ArcGis, 10.2 version. Through map algebra, we calculated the average of such selection to obtain a consensus map and define the

potentially sustainable areas for the species. Then we reclassified the values based on the threshold established by the MaxEnt: 10 percentile (a 10% probability that the points of presence lied out of the prediction area of the whole potential distribution area) (44). Probabilities under the threshold were transformed into 0 and interpreted as the absence of hemipteran while those over the threshold were converted to 1 showing the presence of the species.

Results

The models, based on random subsets, were highly predictive of the distribution of *T. recurva*. The AUC results and highest percentages of the contribution of the two-variable model by replication showed sustained importance of the following variables (table 2): precipitation during the driest month, the maximum temperature of the warmest month, altitude (Alt), and mean temperature of the driest quarter, all indicating that the model ability to classify the presence was good and that it can be considered acceptable and more precise than that of a randomly obtained model.

The resulting cartography was obtained through the replicas (6, 16, 17, 26, and 40) with an AUC more significant than 0.8 (figure 2). Table 2 shows the percentage contribution of the variables used to build the potential distribution model for *T. recurva*, the mean temperature of the driest quarter (Bio 9) being the most critical variable for its distribution (100% contribution), followed by the highest temperature of the warmest month (Bio 5), the precipitation of the driest month (Bio 14) (99.4%) and the altitude (Alt) (0.6%).

However, the jackknife test indicated the variables bringing more information to the model when isolated: Bio 5 (maximum temperature of the warmest month), altitude (Alt), precipitation of the driest month (Bio 14), mean temperature of the driest quarter (Bio 9), and annual temperature range (Bio 7) (figure 3).

The resulting cartography can be interpreted as moderate to highly suitable areas in the municipalities of Buenaventura, Galeana, Ahumada Casas Grandes, Praxedis G. Guerrero, Batopilas, Urique, Morelos, Guachochi, Ascension, Ojinaga, Coyame del Sotol, Aldama, Manuel Benavides, Julimes, Delicias, Rosales, Saucillo, Meoqui, La Cruz, Allende Hidalgo del Parral, Matamoros, and Coronado.

Table 2. Area under the curve and highest percentage contribution of variables by reply

Number of models	AUC	Variable of importance	Percentage contribution
17	0.8526	Precipitation of driest month	72.1
		Max temperature of warmest month	27.9
16	0.8449	Max temperature of warmest month	89.6
		Precipitation of driest month	10.4
26	0.8243	Max temperature of warmest month	58.5
		Precipitation of driest month	41.5
40	0.8145	Precipitation of driest month	99.4
		Altitude	0.6
6	0.8136	Mean temperature of driest quarter	100

AUC: area under the curve

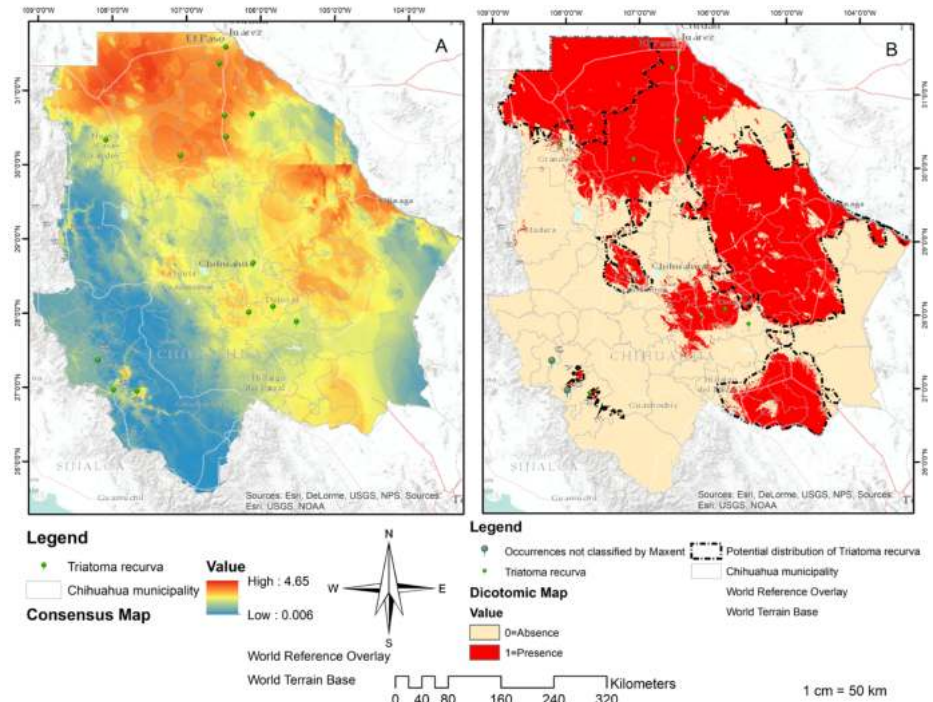


Figure 2. Distribution of *Triatoma recurva*. Consensus map (A): Result of the addition of the five models with AUC<0.8. Source: Individual elaboration based on the results obtained by the modeling in MaxEnt and algebra of maps. Map of presence/absence (B) for the *Triatoma recurva* generated by the reclassification and algebra of maps. Source: Individual elaboration based on the results of MaxEnt, the reclassification by the percentile 10, and algebra of maps. The dotted line shows favorable environmental conditions for the presence of *Triatoma recurva* in Chihuahua state (potential distribution). There are also two occurrences not classified by Maxent.

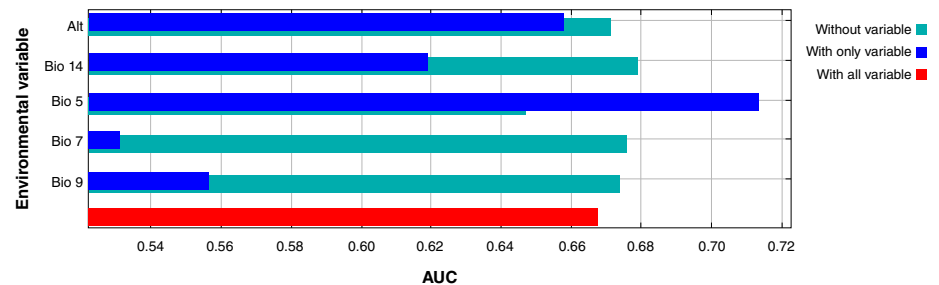


Figure 3. Jackknife test of the area under the curve (AUC) for *Triatoma recurva*. Profit generated by each variable in three different scenarios: (a) running the model with only one variable (blue); (b) with all the variables except one (green), and (c) with all the variables (red). This reflects how much useful information each variable contains.

Discussion

The biogeographical approximation we adopted in the present study was based on the potential distribution of *T. recurva*, which is the only component involved in the vectorial transmission dynamics of Chagas disease, a zoonosis that must be understood as an extremely complex natural system.

The values of the area under the curve (greater than 0.8) in the *T. recurva* models were above the random prediction parameter (AUC=0.50) indicating that the model’s ability to classify the presence of the species is acceptable and more precise than a randomly obtained model.

Additionally, this result is consistent with reports from other authors (45-49). MaxEnt was proven to be a useful tool for modeling using only the data of presence, making predictions with low numbers of presence, and improving the performance of numerous traditional techniques.

Regarding the AUC jackknife test, we noticed that Bio 5 (highest temperature of the warmest month) is the highest-contributing variable to the isolated model form, followed by the mean temperature of the driest quarter (Bio 9), the altitude (Alt), the precipitation of the driest month (Bio 14), and the annual temperature range (Bio 7). These five variables bear a relationship to each other and explain why several authors consider them as constraining factors for this species (50-54).

The cartography resulting from the MaxEnt model can be interpreted as the potential areas in the above-mentioned municipalities and they explain why *T. recurva* has a higher probability of existing in those places due to their environmental conditions. However, triatomine bugs could be present in all the northern cone of Chihuahua (figure 2A) (55,56). The map of the absence or presence defines the potential distribution of *T. recurva* (figure 2B) but its biological and geographical information is limited because this species is rarely collected and its breeding in the laboratory is challenging (57).

Two omissions (figure 2B) can be attributed to the generated model, which will not be accurate given that the occurrences were non-representative, to a misidentification of species, georeferencing, or to the fact that the presence of the species include individuals outside their native distribution (58). However, some authors have indicated that in some models small areas contain the corresponding species showing that they are not absent but that their distribution has lost continuity in these areas and generated isolated populations due to the historical or recent fragmentation of their habitat.

The data previously mentioned show *T. recurva*'s capacity of adjustment to different environments. In the present study, we identified possible patterns of the distribution of medically important Hemiptera. Among the 37 variable predictors used in the modeling, four predicted the potential distribution of *T. recurva* (mean temperature of the driest quarter, Bio 9; the maximum temperature of the warmest month, Bio 5; precipitation of the driest month, Bio 14, and altitude, Alt) (45,50-53). The cartography of the potential spatial distribution of *T. recurva* was generated through modeling using maximum entropy.

Given the resurgence of diseases transmitted by Hemiptera, these results can be helpful to generate a hypothesis and identify critical locations where diseases caused by this vector spread and are transmitted. The AUC values reached indicated that the model predicts the distribution of triatomine bugs in Chihuahua, México, with a very acceptable degree of precision, higher than those obtained randomly, thus confirming our findings and the validity of the model obtained.

More attention should be given to the variables that intervene importantly in the generation of this model because they indicate the presence of Hemiptera and allow for the development of control and sanitation strategies to avoid epidemics in the country. The knowledge on the biogeographical process of vectors such as Hemiptera is essential for the development, planning, and optimization of preventive actions and vector control. The modeling of the potential occurrence of *T. recurva* is an approach to identify the vulnerable zones in the country and they should be considered valid tools.

More in-depth studies are required to develop government programs for the control of vector-borne diseases.

The present study contributes basic information to feed the nation's epidemiological surveillance system focusing on those states where the suitability map has the highest values or where sub-records indicate the presence of these vectors. This methodology can be used in other geographical contexts to locate potential sampling sites where these triatomines occur.

References

1. Vidal-Acosta V, Ibáñez-Bernal S, Martínez-Campos C. Infección natural de chinches Triatominae con *Trypanosoma cruzi* asociadas a la vivienda humana en México. *Salud Pública de México*. 2000;42:496-503.
2. Castro T, Hernández-Betancourt S, Puerto FI, Torres-León M. Lesiones histológicas asociadas a la posible infección por *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) en corazones de roedores sinantrópicos capturados en Yucatán, México. *An Biol*. 2016;38:29-35. <https://doi.org/10.6018/analesbio.38.03>
3. Medone P. Biogeografía de los insectos vectores de la enfermedad de Chagas: influencia de las variables ambientales sobre la distribución de los triatomines en América (tesis). Accessed: October 6, 2018. Available at: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/52775>
4. Rivas N, Sánchez-Espíndola E, Camacho AD, Alejandro-Aguilar R. Comparative egg morphology of six *Meccus* species and *Triatoma recurva* (Stål, 1868) Hemiptera: Reduviidae. *J Vector Ecol*. 2016;41:135-41. <https://doi.org/10.1111/jvec.12205>
5. Padilla-Narváez FA. Ciclo de vida, hábitos de alimentación y defecación de *Triatoma carrioni* (Larrouse, 1926) pertenecientes a la provincia de Loja, bajo condiciones controladas de laboratorio. Accessed: October 6, 2018. Available at: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/10386>
6. World Health Organization. The world health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Accessed: October 6, 2018. Available at: <https://www.who.int/whr/2002/en/>
7. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New Engl J Med*. 2001;344:1807-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106143442401>
8. Ramírez-Sierra MJ, Dumonteil E. Infection rate by *Trypanosoma cruzi* and biased vertebrate host selection in the *Triatoma dimidiata* (Hemiptera: Reduviidae) species complex. *J Med Entomol*. 2016;53:20-5. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv168>
9. Montenegro D, Vera M, Zuleta L, Llanos V, Junqueira A. Estrategia para determinar la línea base en áreas de interrupción vectorial de la enfermedad de Chagas. *Rev Panam Salud Pública*. 2016;39:341-51
10. Monroy ÁL, Pedraza AM, Prada CF. Prevalence of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies in women of childbearing age in Socotá, Boyacá, 2014. *Biomédica*. 2016;36:90-6. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2923>
11. Ramsey J, Ordóñez R, Tello-López A, Pohls J, Sánchez V, Peterson A. Actualidades sobre la epidemiología de la enfermedad de Chagas en México. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. p. 85-104.
12. Parra-Henao G, Quirós-Gómez O, Jaramillo-O N, Cardona ÁS. Environmental determinants of the distribution of Chagas disease vector *Triatoma dimidiata* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:767-74. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0197>
13. Cajo DJ, Moreno M, Chaguamate L, Valencia N, Ayala VR. Aplicación de modelos de nicho ecológico para estudios epidemiológicos: *Triatoma dimidiata*, vector de la enfermedad de Chagas en Ecuador. *Revista Politécnica*. 2016;37:88-92.
14. Marín E, Exébio C, Santillán R, Cuba C, Jurberg J, Galvão C. Observaciones de campo y algunos parámetros biológicos de los triatominae (Hemiptera: Reduviidae), vectores de la enfermedad de Chagas en el noriente de Perú. *Pueblo Continente*. 2014;25:53-74.
15. Morris E, Bone C. Identifying spatial data availability and spatial data needs for Chagas disease mitigation in South America. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2016;17:45-58. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2016.04.006>

16. Gentry J, Sturm B, Peterson AT. Predictive mapping of transmission risk of a soil-transmitted helminth across East Africa: Findings from community prevalence surveys. *J Public Health Dev Ctries.* 2016;2:150-61.
17. Quinde-Calderón L, Ríos-Quituzaca P, Solorzano L, Dumonteil E. Ten years (2004–2014) of Chagas disease surveillance and vector control in Ecuador: Successes and challenges. *Trop Med Int Health.* 2016;21:84-92. <https://doi.org/10.1111/tmi.12620>
18. Urbina-Cardona JN, Loyola RD. Applying niche-based models to predict endangered-Hylid potential distributions: Are neotropical protected areas effective enough? *Trop Conserv Sci.* 2008;1:417-45. <https://doi.org/10.1177/194008290800100408>
19. INEGI. Territorio, población y economía de México, 2010. Accessed: August 25, 2018. Available at: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/spc/Default.aspx>
20. Hijmans RJ, Cameron SE, Parra JL, Jones PG, Jarvis A. Very high resolution interpolated climate surfaces for global land areas. *Int J Climatol.* 2005;25:1965-78. <https://doi.org/10.1002/joc.1276>
21. Young N, Carter L, Evangelista P. A MaxEnt model v3. 3.3 e tutorial (ArcGIS v10). Accessed: August 20, 2018. Available at: <https://www.coloradoview.org/wp-content/coloradoviewData/trainingData/a-maxent-model-v8.pdf>
22. Kawashima RS, Siqueira MF, Mantovani JE. Dados do monitoramento da cobertura vegetal por NDVI na modelagem da distribuição geográfica potencial do lobo-guará (*Chrysocyon bracyurus*). Florianópolis, Brasil: INPE; 2017. p. 3983-90.
23. Cruz-Cárdenas G, Villaseñor JL, López-Mata L, Martínez-Meyer E, Ortiz E. Selección de predictores ambientales para el modelado de la distribución de especies en Maxent. *Rev Chapingo Ser Cie.* 2014;20:187-201. <https://doi.org/10.5154/r.rchscfa.2013.09.034>
24. García E. Modificaciones al sistema de clasificación climática de Köppen. 5th edition. México D.F.: Instituto de Geografía UNAM; 2004.
25. González Lozano FA. Manual introductorio ArcGis 10.2. Accessed: August 20, 2018. Available at: <http://bdigital.unal.edu.co/50837/1/manualintroductorioArcGis10.2.pdf>
26. Torres R, Jayat JP. Modelos predictivos de distribución para cuatro especies de mamíferos (*Cingulata*, *Artiodactyla* y *Rodentia*) típicas del Chaco en Argentina. *Mastozool Neotrop.* 2010;17:335-52.
27. Martínez-Ortega RM, Tuya-Pendás LC, Martínez-Ortega M, Pérez-Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman, caracterización. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2009;8:5.
28. Austin PC, Tu JV. Bootstrap methods for developing predictive models. *Am Stat.* 2004;58:131-7. <https://doi.org/10.1198/0003130043277>
29. Quiñones UM, Valerio PD, Ramos JH, Sánchez AM, Magaña JJ, Granados MC. Similitud del nicho ecológico de *Pinus montezumae* y *P. pseudostrobus* (Pinaceae) en México: implicaciones para la selección de áreas productoras de semillas y de conservación. *Acta Bot Mex.* 2019. <https://doi.org/10.21829/abm126.2019.1398>
30. Elith J, Graham CH, Anderson RP, Dudík M, Ferrier S, Guisan A, *et al.* Novel methods improve prediction of species' distributions from occurrence data. *Ecography.* 2006;29:129-51. <https://doi.org/10.1111/j.2006.0906-7590.04596.x>
31. Phillips SJ, Anderson RP, Schapire RE. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol Model.* 2006;190:231-59. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026>
32. Riverón-Giró FB, Raventós J, Damon A, García-González A, Mújica E. Spatio-temporal dynamics of the invasive orchid *Oeceoclades maculata* (Orchidaceae), in four different habitats in southeast Chiapas, Mexico. *Biol Invasions.* 2019;21:1905-19. <https://doi.org/10.1007/s10530-019-01945-7>
33. Duque PL, Liria J, Burgaleta E, Salazar J, Arrivillaga-Henríquez J, Enríquez S, *et al.* High mosquito diversity in an Amazonian village of Ecuador, surrounded by a Biological Reserve, using a rapid assessment method. *J Entomol Acarological Res.* 2019;51. <https://doi.org/10.4081/jeur.2019.7775>
34. Pearson RG, Raxworthy CJ, Nakamura M, Townsend-Peterson A. Predicting species distributions from small numbers of occurrence records: a test case using cryptic geckos in Madagascar. *J Biogeogr.* 2007;34:102-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2699.2006.01594.x>
35. Liu C, Newell G, White M. The effect of sample size on the accuracy of species distribution models: Considering both presences and pseudo-absences or background sites. *Ecography.* 2019;42:535-48. <https://doi.org/10.1111/ecog.03188>

36. Lyon NJ, Debinski DM, Rangwala I. Evaluating the utility of species distribution models in informing climate change-resilient grassland restoration strategy. *Fron Ecol Evol.* 2019;7:33. <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00033>
37. Fletcher Jr RJ, Hefley TJ, Robertson EP, Zuckerman B, McCleery RA, Dorazio RM. A practical guide for combining data to model species distributions. *Ecology.* 2019;100. <https://doi.org/10.1002/ecy.2710>
38. Støa B, Halvorsen R, Stokland JN, Gusarov VI. How much is enough? Influence of number of presence observations on the performance of species distribution models. *Sommerfeltia.* 2019;39:1-28. <https://doi.org/10.2478/som-2019-0001>
39. Abdelaal M, Fois M, Fenu G, Bacchetta G. Using MaxEnt modeling to predict the potential distribution of the endemic plant *Rosa arabica* Crép. in Egypt. *Ecol Inform.* 2019;50:68-75. <https://doi.org/10.1016/j.ecoinf.2019.01.003>
40. Kariminejad N, Hosseinalizadeh M, Pourghasemi HR, Bernatek-Jakiel A, Campetella G, Ownegh M. Evaluation of factors affecting gully headcut location using summary statistics and the maximum entropy model: Golestan Province, NE Iran. *Sci Total Environ.* 2019;677:281-98. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.306>
41. Chen X, Dimitrov NB, Meyers LA. Uncertainty analysis of species distribution models. *PLOS ONE.* 2019;14:1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214190>
42. Fielding AH, Bell JF. A review of methods for the assessment of prediction errors in conservation presence/absence models. *Environ Conserv.* 1997;24:38-49. <https://doi.org/10.1017/S0376892997000088>
43. Guisan A, Broennimann O, Engler R, Vust M, Yoccoz NG, Lehmann A, et al. Using niche-based models to improve the sampling of rare species. *Conserv Biol.* 2006;20:501-11. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2006.00354.x>
44. Naranjo M, Moreno AC, Martín S. ¿Dónde buscar troglobiontes? Ensayo de una cartografía predictiva con MaxEnt en Gran Canaria (islas Canarias). *Arxius de Miscellània Zoològica.* 2014;12:83-92. <https://doi.org/10.32800/amz.2014.12.0083>
45. Comisión Nacional para la Biodiversidad. Portal de geoinformación, Sistema Nacional de Información Sobre Biodiversidad. Accessed: August 12, 2018. Available at: <http://www.conabio.gob.mx/informacion/gis/>
46. Waleckx E, Cámara-Mejía J, Ramírez-Sierra MJ, Cruz-Chan V, Rosado-Vallado M, Vázquez-Narváez S, et al. Una intervención innovadora de ecosalud para el control vectorial de la enfermedad de Chagas en Yucatán, México. *Revista Biomédica.* 2015;26:75-86.
47. Peña J, Perdomo LM, Cuartas DE. Geografía de la Salud, una visión de pasado y presente. *Entorno Geográfico.* 2013;9:146-58.
48. Chaves M, Esteban C, Gómez-Mantilla MA, Ballesteros-Orduz MF, Rangel-Laguado MA, Concha-Sánchez JG. Manual de modelamiento de datos geoespaciales para la identificación de la vocación agrológica de los predios del municipio de Piedecuesta según el dato del IGAC para el cultivo de la mora. Accessed: August 12, 2018. Available at: <http://repositorio.uts.edu.co:8080/xmlui/handle/123456789/7821>
49. Lorenzo MG, Guarneri AA, Pires HH, Diotaiuti L, Lazzari CR. Microclimatic properties of the *Triatoma brasiliensis* habitat. *Cad Saúde Pública.* 2000;16:S69-S74. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2000000800007>
50. Carbajal-de la Fuente AL, Fernández MP, Piccinali RV, Rodríguez-Planes LI, Duarte R, Gürtler RE. Occurrence of domestic and intrusive triatomines (Hemiptera: Reduviidae) in sylvatic habitats of the temperate Monte Desert ecoregion of Argentina. *Acta trop.* 2019;196:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.04.028>
51. Guarneri A, Diotaiuti L, Lazzari C, Lorenzo MG. The effect of relative humidity on *Triatoma brasiliensis*: Hygro-preference and eclosion success. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998;93:349.
52. Parra-Henao G, Suárez-Escudero LC, González-Caro S. Potential distribution of Chagas disease vectors (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) in Colombia, based on ecological niche modeling. *J Trop Med.* 2016;2016:1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/1439090>
53. Obara MT, da Silva Cardoso A, Pinto MC, de Souza CR, Silva RA, Gurgel-Gonçalves R. *Eratyrus mucronatus* Stål, 1859 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae): first report in the State of Acre, Brazil, and updated geographic distribution in South America. *Check List.* 2013;9:851-4. <https://doi.org/10.15560/9.4.851>

54. Di Luciano VS. Orientation of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) to environmental temperatures. *J Med Entomol.* 1983;20:446-54.
55. Balsalobre A. ¿Qué especies de vinchucas modificarán su distribución geográfica en la Argentina? Accessed: August 21, 2018. Available at: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/52319>
56. Martínez-Ibarra JA, Paredes-González E, Montañez-Valdez OD, Rocha-Chávez G, Noguera-Torres B. La biología de tres especies mexicoamericanas de *Triatominae* (Hemiptera: Reduviidae): *Triatoma recurva*, *Triatoma protracta* y *Triatoma rubida*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107:659-63. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000500013>
57. Anderson RP, Lew D, Peterson AT. Evaluating predictive models of species' distributions: Criteria for selecting optimal models. 2003; *Ecological Modelling* 162:211-32. [https://doi.org/10.1016/S0304-3800\(02\)00349-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(02)00349-6)
58. Paredes-García DM, Ramírez-Bautista A, Martínez-Morales MA. Distribución y representatividad de las especies del género *Crotalus* en las áreas naturales protegidas de México. *Revista Mexicana de Biodiversidad.* 2011;82:689-700.

Artículo original

Caracterización de pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2001 y 2017

Lorena Peñaloza, Catalina Forero, Camila Céspedes

Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El hipotiroidismo congénito es una causa prevenible de discapacidad cognitiva. Dada la ausencia de signos y síntomas al nacer, es necesario hacer pruebas de tamización para detectarlo. Su incidencia oscila entre uno de cada 2.500 y uno de cada 6.000 nacidos vivos.

Objetivo. Describir las características antropométricas y demográficas de los participantes, así como medir la concentración de tirotrópina (TSH) en sangre de cordón umbilical y de TSH y tiroxina libre (T4 libre) en el suero de los recién nacidos positivos en la prueba de tamización y de aquellos con hipotiroidismo congénito confirmado.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional retrospectivo de un periodo de 17 años mediante la revisión de los registros de laboratorio clínico y las historias para establecer las características demográficas y antropométricas en el momento del nacimiento.

Resultados. Se analizaron 41.494 recién nacidos. Se encontraron 217 (0,52 %) recién nacidos con prueba positiva de tamización, 19 (8,76 %) de ellos con diagnóstico confirmado mediante pruebas séricas (TSH y T4 libre), para una incidencia de uno por cada 2.183 nacidos vivos. El 78,95 % de los casos de hipotiroidismo congénito correspondió a nacidos a término, el promedio de la edad gestacional fue de 37,3 semanas, similar al de quienes no lo presentaban. No hubo diferencia en el promedio de peso ni en la talla al nacer entre los afectados y los no afectados. La concentración de TSH en sangre de cordón umbilical fue significativamente mayor en los casos de hipotiroidismo congénito que en los recién nacidos sanos.

Conclusiones. La incidencia de hipotiroidismo congénito fue similar a la encontrada en los estudios consultados. No hubo diferencias clínicas relevantes entre los casos confirmados y los descartados, lo que resalta la pertinencia de la tamización neonatal para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito/epidemiología; incidencia; tamización neonatal; tirotrópina; tiroxina; recién nacido; Colombia.

Characterization of patients diagnosed with congenital hypothyroidism at the Hospital Universitario San Ignacio between 2001 and 2017

Introduction: Congenital hypothyroidism is a preventable cause of cognitive disability. Due to the absence of symptoms and signs in the newborn, it is necessary to perform screening tests. Its incidence ranges between 1:2,500 and 1:6,000.

Objective: To describe the anthropometric and demographic characteristics, as well as the cord TSH levels, serum TSH, and serum T4L levels of the positive patients during screening and patients with confirmed congenital hypothyroidism.

Materials and methods: We conducted a retrospective observational study for 17 years based on the review of clinical laboratory and medical records to describe the demographic and anthropometric characteristics of the patients at the time of diagnosis.

Results: We analyzed 41,494 newborns in the 17 years of follow-up; 217 (0.52%) were positive in the screening test and the diagnosis was confirmed by serum tests (TSH and free T4) in 19 cases (8.76%) for an incidence of one for every 2,183 live births; 78.95% of the children with congenital hypothyroidism were born full-term and the average gestational age was 37.3 weeks, similar to that of those with no congenital hypothyroidism. There was no difference in the average weight and height at birth between the children with the condition and those who did not have it. TSH in the cord in the cases of congenital hypothyroidism was significantly higher than in the discarded cases.

Conclusions: The incidence of congenital hypothyroidism was similar to that found in the literature. There were no relevant clinical differences between confirmed and ruled out cases reflecting the relevance of neonatal screening.

Keywords: Congenital hypothyroidism/epidemiology; incidence; neonatal screening; thyrotropin; thyroxine; infant, newborn; Colombia.

Recibido: 30/09/2019

Aceptado: 26/05/2020

Publicado: 10/06/2020

Citación:

Peñaloza L, Forero C, Céspedes C. Caracterización de pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2001 y 2017. *Biomédica*. 2020;40:528-33.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5334>

Correspondencia:

Camila Céspedes-Salazar, Unidad de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N° 40-62, piso 7, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (320) 865 1249
camilacespedes@yahoo.com

Contribución de los autores:

Lorena Peñaloza: recolección de los datos
Todas las autoras participaron en la planeación del proyecto, la realización de protocolo de investigación, el análisis de las variables y la escritura del manuscrito.

Financiación:

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de retardo mental prevenible en la población pediátrica (1). Sin embargo, dado que solo cerca del 5 % de los pacientes presenta sintomatología y que esta es inespecífica, su sospecha y diagnóstico clínico temprano son difíciles (2-4). Entre las principales consecuencias de esta condición se encuentran la discapacidad cognitiva y las alteraciones del crecimiento, lo que conlleva un incremento en los costos de salud individuales y colectivos a corto y largo plazo (2), razón por la cual se crearon programas de tamización a nivel mundial. El programa se viene implementando en Colombia en todos los recién nacidos desde el 2000 y es obligatorio para todas las entidades prestadoras de servicios de salud (5). La incidencia de esta enfermedad oscila entre 1:2.500 y 1:6.000 dependiendo de la población observada (1,6,7). El programa de tamización en el país ha sido supervisado por el Ministerio de Salud y Protección Social durante los últimos 18 años.

En este marco, el objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con hipotiroidismo congénito detectados gracias al programa de tamización en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá entre el 2001 y el 2017, así como determinar la frecuencia de los casos con base en los datos correspondientes a un periodo mayor que el de otros estudios previos a nivel nacional y regional.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de la población de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. Se revisaron los registros manuales y los del sistema electrónico de historias clínicas de todas las mediciones de tirotrópina (TSH) en sangre de cordón umbilical hechas como parte del programa obligatorio de tamización para hipotiroidismo congénito en los recién nacidos en esta institución, entre abril del 2001 y abril del 2017. El programa fue instaurado en el 2001 y, desde entonces, se lleva un registro de todas las pruebas practicadas, así como de los resultados obtenidos y del estado final de diagnóstico de hipotiroidismo, confirmado o descartado por las pruebas séricas para TSH y tiroxina libre (T4 libre).

Se detectaron los pacientes con resultado positivo en las pruebas de TSH en sangre de cordón umbilical y se recolectaron los datos de las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer, sexo (masculino, femenino), valor de TSH en sangre de cordón umbilical, valores confirmatorios de TSH y de T4 libre en suero, confirmatorios y estado diagnóstico final (hipotiroidismo congénito confirmado o descartado). La clasificación antropométrica se hizo según la curva Intergrowth, así: peso adecuado para la edad gestacional (percentil entre 10 y 90), grande para la edad gestacional (percentil mayor de 90) o pequeño para la edad gestacional (percentil menor de 10) (8).

Se describieron las variables cuantitativas usando medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar), en tanto que las variables cualitativas se describieron usando frecuencias y proporciones.

Se hizo un análisis exploratorio en el que se compararon las variables según los subgrupos de hipotiroidismo congénito confirmado, descartado y no confirmado. La comparación entre las variables continuas se hizo utilizando la prueba pareada t de Student o la prueba de Wilcoxon de suma de rangos dependiendo de la distribución de la variable y, para las variables categóricas, se utilizó una prueba de comparación de proporciones. Se usaron los programas Excel™ y Stata™ para el análisis de los datos.

Consideraciones éticas

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Universitario San Ignacio.

Resultados

Se revisaron 41.494 registros de pruebas de TSH en sangre de cordón umbilical tomadas como parte del programa obligatorio de tamización para hipotiroidismo congénito en recién nacidos en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá entre abril del 2001 y abril del 2017.

Se encontraron 217 (0,52 %) recién nacidos con prueba de tamización positiva, pero solo en 19 (8,76 %) casos se obtuvo confirmación del diagnóstico de hipotiroidismo congénito con pruebas séricas (TSH y T4 libre), lo que representa una incidencia acumulada de 0,00046 durante los 17 años de seguimiento (aproximadamente, 4,6 por cada 10.000 o 1 por cada 2.183 nacidos vivos). En 152 (70,05 %) pacientes, se descartó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito y en 21,2 % de los pacientes no se pudo verificar si se confirmó o se descartó el diagnóstico. A siete pacientes en este último grupo no se les hizo prueba de confirmación serológica (3,23 %) (cuadro 1). En el cuadro 2 se describen las características demográficas y los valores de TSH de este grupo.

En cuanto a las características de los casos confirmados en el momento del nacimiento, se encontró que el 78,95 % nació a término, con un promedio de edad gestacional de $37,31 \pm 2,6$ semanas, y el 21,05 % nació antes de término, entre las semanas 30 y 36 de gestación. Estos porcentajes fueron similares en los pacientes en quienes se descartó el hipotiroidismo congénito.

En los 217 pacientes con resultado positivo en la prueba de tamización, se encontró un peso adecuado al nacer, con un promedio de 2.910 g (desviación estándar, DE: ± 428 g), en tanto que en el 15,21 % hubo bajo peso al nacer. En los casos en que se confirmó el hipotiroidismo congénito, el promedio de peso fue de 2.732 g (DE: ± 628 g), y el 21,05 % (n=4) tuvo un peso menor de 2.500 g, porcentaje correspondiente a cuatro pacientes prematuros. Solo un recién nacido de este último grupo fue pequeño para la edad gestacional.

El promedio de la talla al nacer de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito fue de 48 cm (DE: $\pm 2,33$), con un rango intercuartílico de 47 a 49,4 cm entre los percentiles 25 y 75. En cinco de los casos no se encontró el registro de la talla.

Cuadro 1. Estado final del diagnóstico en la población con prueba positiva de tamización para hipotiroidismo congénito por TSH en sangre de cordón umbilical (n=217)

Diagnóstico final en pacientes con tamización positiva	n (%)
Hipotiroidismo congénito confirmado	19 (8,76)
Hipotiroidismo congénito descartado	152 (70,05)
Diagnóstico desconocido	46 (21,1)

Cuadro 2. Características de la población con prueba positiva de tamización para hipotiroidismo congénito por TSH en sangre de cordón umbilical

	n (%)
Edad gestacional en semanas, promedio (DE)	38 ($\pm 1,79$)
Sexo femenino, n (%)	100 (46)
Peso, promedio (DE)	2.910 (± 484)
TSH en sangre de cordón umbilical en $\mu\text{UI/ml}$, promedio (DE)	37,7 (± 47)

DE: desviación estándar

Cuadro 3. Comparación de variables en pacientes con prueba positiva de tamización e hipotiroidismo congénito confirmado y descartado

	Hipotiroidismo congénito confirmado (n=19)		Hipotiroidismo congénito descartado (n=152)	
	n	(%)	n	(%)
Edad gestacional en semanas, promedio (DE)	37,3	(±2,6)	38,15	(±1,4)
Nacimiento a término, n (%)	15	(78,95)	138	(90,79)
Nacimiento prematuro, n (%)	4	(21,05)	14	(9,21)
Peso, promedio (DE)	2.732	(628)	2.969,6	(±428)
Bajo peso al nacer, n (%)	4	(21,05)	18	(11,84)
Sexo femenino, n (%)	8	(42,1)	71	(46,7)
TSH en sangre de cordón umbilical en $\mu\text{UI/ml}$, promedio (DE)	142,1	(±112,3)	26,44	(±9,82)
TSH sérica en $\mu\text{UI/ml}$, promedio (DE)	174,1	(±161,6)	3,37	(±2,54)
T4 libre sérica en ng/dl , promedio (DE)	0,71	(±0,49)	1,74	(±1,63)

DE: desviación estándar

En cuanto al estado del diagnóstico final, la media de TSH en sangre de cordón umbilical de la población con hipotiroidismo congénito confirmado fue significativamente mayor en comparación con la de aquellos con hipotiroidismo descartado, así como la de TSH sérica.

La media de TSH en sangre de cordón umbilical para el grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito descartado fue de 26,5 $\mu\text{UI/ml}$ (DE: $\pm 9,82$), en tanto que, en los casos confirmados, fue de 142 $\mu\text{UI/ml}$ (DE: $\pm 112,2$) (cuadro 3). Resultados similares se encontraron al comparar la TSH sérica en ambos grupos: 3,3 $\mu\text{UI/ml}$ (DE: $\pm 2,54$) Vs. 174,1 $\mu\text{UI/ml}$ (DE: $\pm 161,5$), respectivamente. En cuanto a los niveles de T4 libre, también hubo diferencias significativas: 0,71 ng/dl (DE: $\pm 0,49$) en los casos confirmados Vs. 1,74 ng/dl (DE: $\pm 1,63$) en el grupo de los descartados.

Se detectaron cuatro pacientes en quienes el valor de T4 libre sérica se encontraba cercano al valor de referencia normal; en tres de ellos se sospechó ectopia tiroidea dado los altos niveles de TSH sérica que presentaban (entre 67 y 262 $\mu\text{UI/ml}$) y en uno de ellos se confirmó dicha sospecha. En un paciente, la TSH sérica estaba moderadamente elevada (27,19 uUI/ml), pero teniendo en cuenta las implicaciones neurológicas del diagnóstico se optó por darle tratamiento. Estos pacientes no continuaron el seguimiento en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá.

La proporción de hombres fue mayor, con una relación entre hombres y mujeres de 1,4:1 en el grupo de casos positivos.

Discusión

En este estudio se utilizaron los datos recolectados en los registros del programa de hipotiroidismo congénito entre abril del 2001 y abril del 2017. Se encontró una incidencia de 1 por cada 2.183 nacidos vivos, la cual está en el rango de las diferentes incidencias reportadas a nivel mundial, nacional y regional. Se encontró, asimismo, que la TSH en sangre de cordón umbilical como método de tamización es muy sensible, aunque poco específica, y cumple con su cometido.

A nivel mundial se han reportado incidencias entre 1:3.000 y 1:4.000 (2), que varían según la población estudiada y la época de tamización. En un estudio realizado en el Hospital Materno-Infantil de Bogotá, se reportó una frecuencia de un caso por cada 3.448 nacidos vivos (4). En otro estudio realizado en varias instituciones prestadoras de servicios de salud en la misma ciudad entre el 2001 y el 2009, se reportó una incidencia de 1 por

cada 3.801 nacidos vivos (9), en tanto que, en otros países de Latinoamérica, como Argentina, la incidencia fue de 1 por cada 3.108 y 2.367 nacidos vivos (Acosta J, Prieto J. Análisis retrospectivo de 10 años del programa de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito de la red distrital de salud de Bogotá. Iatreia. 2010. S-58. Memorias, XI Congreso Colombiano de Genética Humana, Medellín, 6 a 8 de octubre de 2010).

Al comparar la población con prueba positiva de TSH en sangre de cordón umbilical y de TSH sérica negativa para hipotiroidismo congénito y aquella con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito, se encontró que la TSH en sangre de cordón umbilical fue acentuadamente más elevada en aquellos con hipotiroidismo congénito comparados con quienes no lo presentaban.

El punto de corte de TSH en sangre de cordón umbilical a partir del cual debe practicarse una prueba sérica confirmatoria es de 15 $\mu\text{UI/ml}$.

Según los resultados de este estudio, y de otros reportados en la literatura especializada, cuanto mayor sea el valor de TSH en sangre de cordón umbilical, más probable es el diagnóstico de hipotiroidismo congénito de origen primario. Según nuestros datos, se puede establecer que los valores de TSH en sangre de cordón umbilical por encima de 30 $\mu\text{UI/ml}$ serían muy sugestivos de hipotiroidismo congénito primario.

Pese a ello, es importante señalar que el rango mínimo de TSH de tamización en el grupo de pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario, se situó en 23 $\mu\text{UI/ml}$, lo que respalda la pertinencia del punto de corte establecido. Asimismo, los valores de T4 libre sérica fueron mucho menores en pacientes con hipotiroidismo congénito, salvo en cuatro de ellos que presentaban valores de TSH sérica altos. Solo en uno de estos cuatro pacientes se pudo confirmar la sospecha de ectopia tiroidea, pero dado que el seguimiento de los tres pacientes no se hizo en el hospital, no se pudo establecer si alguno presentaba hipotiroidismo congénito transitorio o si realmente se trataba de una disgenesia tiroidea.

En cuanto al sexo, la proporción de hombres afectados fue ligeramente mayor, con una relación de 1,4:1, a diferencia de otras series en las que se describe una mayor frecuencia en el sexo femenino (1:2) (9,10), como la del estudio realizado entre 1995 y 1999 en Bogotá, en el que la proporción de niñas y niños fue de 9:1 (4).

Por otro lado, el promedio del peso al nacer fue menor en los pacientes con hipotiroidismo congénito, pero en ninguno de los grupos correspondió a bajo peso al nacer.

Entre las limitaciones del estudio, deben mencionarse las dificultades para recolectar todos los datos, dado que los registros de los primeros cinco años solo se encontraban en una base de datos manual y no fue posible cotejar la información con la historia clínica electrónica, por lo cual, en algunos casos, no se pudo verificar si el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se había confirmado o descartado.

Entre las fortalezas están el tiempo del seguimiento del programa, 17 años, pues en el país no ha habido estudios publicados con tanto tiempo de seguimiento. La incidencia fue similar a la reportada a nivel mundial y estuvo en el rango reportado en diferentes poblaciones, es decir que esta incidencia no ha cambiado a lo largo del tiempo.

Las dificultades para obtener los datos evidencian la necesidad de sistematizar su registro, con el fin de facilitar el acceso a la información necesaria para el seguimiento de los pacientes y para futuros estudios de evaluación del impacto a mediano y largo plazo del programa de tamización. Asimismo, se abre un espacio para valorar, con las directivas del Hospital San Ignacio, la posibilidad de garantizar el seguimiento de los casos positivos.

Los resultados de este informe hacen parte de la primera fase de un estudio mayor. En una segunda fase, se pretende evaluar los resultados clínicos a largo plazo de los casos positivos de hipotiroidismo congénito.

Los resultados del presente estudio indican que la incidencia de hipotiroidismo congénito es similar a la encontrada en otros estudios a nivel nacional y en poblaciones de otras latitudes, y respalda la necesidad de hacer una prueba confirmatoria si la tamización es positiva. No hubo diferencias clínicas relevantes entre los casos y los pacientes sin hipotiroidismo congénito, lo que resalta la importancia de la tamización neonatal universal. El diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para prevenir las secuelas neurológicas de esta condición.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a la doctora Claudia Cardozo, jefe del Laboratorio Clínico del Hospital San Ignacio de Bogotá, y a su equipo, por la disposición para colaborar en la búsqueda activa de los archivos de registro manual de los datos de TSH neonatal y de confirmación sérica, así como a Martín Rondón, estadístico de esta misma institución, quien llevó a cabo el análisis estadístico de los datos.

Referencias

1. Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Koosha A, Mehrabi Y, Aghang N, *et al.* Congenital hypothyroidism: Optimal initial dosage and time of initiation of treatment: A systematic review. *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14:e36080. <https://doi.org/10.5812/ijem.36080>
2. Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi MS, Agroyia P, *et al.* Congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:221-7. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.131748>
3. Clause M. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Nurs.* 2013;28:603-8. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2013.03.009>
4. Ruiz-Parra A, Carrascal-Pérez R, Coll M, Muñoz L. Detección temprana del hipotiroidismo congénito en el Hospital Materno-Infantil. *Revista de la Facultad de Medicina.* 1999;47:131-40.
5. Bermúdez A. Tamizaje neonatal, vigilancia por el laboratorio. Actualización de recomendaciones técnicas y operativas. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
6. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:407-12. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000181>
7. Cameo T, Gumer LB, Williams KM, Gómez J, McMahon DJ, Oberfield SE. A retrospective review of newborn screening for congenital hypothyroidism and newborn thyroid disease at a major medical center. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52:1054-8. <https://doi.org/10.1177/0009922813491824>
8. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384:857-68. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60932-6)
9. American Academy of Pediatrics, Rose SR, American Thyroid Association, Brown RS, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117:2290-303. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
10. Chiesa A, Prieto L, Méndez V, Papendieck P, Calcagno MD, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80:185-92. <https://doi.org/10.1159/000354409>

Artículo original

Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en la población femenina asintomática atendida en los servicios de citología cervical de tres instituciones prestadoras de servicios de salud en Medellín, Colombia

Nataly Orozco-Hoyos¹, Armando Baena², Carolina Montoya-Ruiz³, Gloria I. Sánchez², Eliana Restrepo¹

¹ Grupo de Bacterias y Cáncer, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo de Infección y Cáncer, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Bioinformática, Universidad de los Andes, Bogotá D.C, Colombia

Introducción. La infección de transmisión sexual causada por *Chlamydia trachomatis* es la más frecuente de etiología bacteriana en el mundo. Aunque puede ser asintomática en la mayoría de los casos, *C. trachomatis* puede generar diversos problemas de salud reproductiva en mujeres, como cervicitis, endometritis y salpingitis. A pesar de su importancia, en Medellín no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos sobre esta infección.

Objetivo. Determinar la prevalencia de *C. trachomatis* en mujeres de Medellín, determinar los posibles factores de riesgo y evaluar la relación con la infección por el virus de papiloma humano (HPV).

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal multicéntrico para detectar la infección por *C. trachomatis* en 1.282 mujeres mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y el estuche comercial LightMix 480 HT CT/NG™ (Roche, Basilea, Suiza).

Resultados. La prevalencia total de la infección por *C. trachomatis* fue de 4,1 % (IC_{95%} 2,9-5,3). Se encontró una relación significativa de la infección con la edad, el consumo de cigarrillo y el uso de anticonceptivos hormonales.

Conclusión. La prevalencia de la infección es similar a la reportada en otros lugares del país y del mundo, siendo las mujeres más jóvenes las más afectadas. En cuanto a la presentación del HPV, no se encontró ningún tipo de relación con *C. trachomatis*.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*; enfermedades de transmisión sexual; prevalencia; factores de riesgo; infecciones por papilomavirus; Colombia.

Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in an asymptomatic female population attending cervical cytology services of three healthcare centers in Medellín, Colombia

Introduction: The sexually transmitted infection caused by *Chlamydia trachomatis* is the most common of bacterial etiology in the world. Although it can be asymptomatic in most cases, it can produce several reproductive health problems in women such as cervicitis, endometritis, and salpingitis. Despite its importance, the epidemiological data on this infection is insufficient in Medellín.

Objective: To determine the prevalence of *C. trachomatis* in women from Medellín, identify possible risk factors, and evaluate its relationship with the human papillomavirus infection (HPV).

Materials and methods: We conducted a multicenter cross-sectional study to detect *C. trachomatis* infection in 1,282 women using PCR and the LightMix 480 HT CT/NG™ commercial kit (Roche, Basel, Switzerland).

Results: The total prevalence of *C. trachomatis* infection was 4.1% (95% CI: 2.9-5.3). We found an association between the presence of the infection and age, cigarette consumption, and the use of hormonal contraceptives.

Conclusion: The prevalence of the infection is similar to that reported in other parts of the world with young women being the most affected population. No relation was found with the presence of HPV.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*; sexually transmitted diseases; prevalence; risk factors; papillomavirus infections; Colombia.

Recibido: 19/12/2019

Aceptado: 22/05/2020

Publicado: 24/06/2020

Citación:

Orozco-Hoyos N, Baena A, Montoya-Ruiz C, Sánchez GI, Restrepo E. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en la población femenina asintomática atendida en los servicios de citología cervical de tres instituciones prestadoras de servicios de salud en Medellín, Colombia. Biomédica. 2020;40:534-45. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5225>

Correspondencia:

Nataly Orozco-Hoyos, Grupo de Bacterias y Cáncer, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Carrera 53 N° 61-30, Laboratorio 218, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6995
nataly.orozco@udea.edu.co

Contribución de los autores:

Nataly Orozco-Hoyos: realización de los experimentos y escritura del manuscrito
Armando Baena: reclutamiento de los pacientes y realización de los análisis estadísticos
Carolina Montoya-Ruiz: asesoría en algunos experimentos y escritura del manuscrito
Gloria I. Sánchez: reclutamientos de los pacientes, evaluación de la infección por el virus del papiloma humano y diseño del estudio
Eliana Restrepo: dirección y diseño de la investigación

Financiación:

El presente estudio fue financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia (CODI), código 2501

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Chlamydia trachomatis es el agente causal de la infección de transmisión sexual de origen bacteriano más frecuente en el mundo. Se estima que ocurren 131 millones de casos nuevos cada año (1). Esta infección se transmite durante las relaciones sexuales vaginales, orales o anales, y de madre a hijo durante el parto vaginal. En el 70 % de los casos en mujeres y en el 50 % en hombres, la infección transcurre de manera asintomática y permanece clínicamente indetectable (2).

En la mujer, *C. trachomatis* puede producir cervicitis, endometritis y salpingitis, y dejar secuelas a largo plazo como enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico e infertilidad. La duración de la infección genital no tratada y sin complicaciones es aproximadamente de un año, con una tasa de resolución espontánea de 11 a 44 %. Sin embargo, el 40 % de las mujeres con infección por *C. trachomatis* no tratadas desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica y, de ellas, el 20 % desarrolla infertilidad, el 18 % experimenta dolor debilitante crónico en la pelvis, y el 9 % presenta embarazos ectópicos (2).

Debido a la gran proporción de pacientes asintomáticas y a las graves secuelas de la infección, la vigilancia epidemiológica es importante. No obstante, en Colombia la información epidemiológica es limitada y son pocos los estudios que han explorado los factores de riesgo para dicha infección. En un estudio de 1.990 en mujeres asintomáticas de Bogotá, se detectó mediante métodos microbiológicos una prevalencia de *C. trachomatis* del 25 % en mujeres que asistían a consulta ginecológica regular (3). En otro estudio más reciente entre estudiantes de secundaria de la misma ciudad, se tomaron muestras de orina de hombres y mujeres sexualmente activos y se detectó mediante métodos moleculares una prevalencia de 2,24 % (4). En la misma ciudad, Cardona-Arias, *et al.*, encontraron 15,6 % de mujeres asintomáticas seropositivas para anticuerpos IgG (5), en tanto que, en el 9,7 % de las mujeres con infección vaginal de la misma ciudad, se encontró el genoma de *C. trachomatis*, lo cual resalta la importancia de este agente en la población colombiana (6).

A pesar de su importancia, en Medellín apenas se han realizado dos estudios de vigilancia. En el primero, de Robledo, *et al.* (1987), se evaluó la presencia de esta infección en mujeres con cervicitis y se encontró una positividad del 20,0 % (7). En el segundo, de Cardona-Arias, *et al.* (2012), se encontró que la presencia de anticuerpos IgG en mujeres con factores de riesgo para infección de transmisión sexual fue de 16,9 % (5). Estos datos sugieren que existe una proporción importante de mujeres asintomáticas infectadas con *C. trachomatis* en riesgo de desarrollar posibles complicaciones en caso de no recibir tratamiento.

Por otra parte, se sabe poco sobre la relación epidemiológica de esta infección con otras de transmisión sexual muy frecuentes en el país, como la causada por el virus del papiloma humano (HPV). El estudio de dicha asociación es de gran importancia, ya que, según información previa, la infección persistente de *C. trachomatis* genera inflamación crónica y, eventualmente, metaplasia, por lo cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (8,9). En estudios anteriores, se detectó *C. trachomatis* mediante técnicas moleculares en una cohorte de 219 pacientes de Bogotá y Girardot (Cundinamarca, Colombia) y de Chaparral (Tolima, Colombia) infectadas con HPV, y se estableció una frecuencia de la infección del 28 %. Se observó, además, que las mujeres positivas para *C. trachomatis* generalmente estaban infectadas con múltiples genotipos del HPV (10)

A pesar de la importancia de este agente, se tiene poca información sobre los posibles factores de riesgo y las conductas sexuales que favorecerían la presencia de la infección. En este contexto, en el presente estudio se buscó determinar la presencia de la infección por *C. trachomatis* en mujeres asintomáticas de Medellín, su prevalencia y los factores de riesgo asociados, así como evaluar su asociación con la infección por HPV.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y recolección de los datos sociodemográficos

Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 1.282 mujeres participantes en el estudio “Papel de la variabilidad molecular de la proteína E6 del VPH16 y su relación con el HLA en el desarrollo de cáncer cervical en Colombia” (Grupo de Infección y Cáncer, Universidad de Antioquia), a quienes se les tomaron muestras de exudado cervical. Las mujeres fueron atendidas entre el 2008 y el 2010 en los servicios de citología de tres instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) de Medellín: el Laboratorio de la Sede Ambulatoria de la IPS Universitaria (Universidad de Antioquia), el Laboratorio de Dinámica IPS, sede calle 33, y el Laboratorio de Dinámica IPS, sede centro (11). En el marco del proyecto original se había extraído ADN de las muestras cervicales y se habían tipificado para detectar el HPV. Las participantes habían dado su consentimiento para el uso de las muestras cervicales en futuros estudios.

Se excluyeron las mujeres en embarazo, aquellas con lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG), las positivas para el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), las sometidas previamente a histerectomía, conización, radioterapia o quimioterapia, así como aquellas con incompetencia mental. Se excluyeron también las mujeres menores de 20 años, aquellas con muestra de ADN cervical negativa para β -globina o con insuficiente ADN para practicar las pruebas. A las participantes se les solicitaron sus datos sociodemográficos e información sobre su comportamiento sexual y reproductivo, factores infecciosos, resultados de citología y consumo de cigarrillo.

Toma de muestras y diagnóstico de C. trachomatis

A todas las participantes se les practicó una citología convencional y se les tomó una muestra de exudado cervical con un citocepillo que, posteriormente, se introdujo en un tubo con medio de transporte (PreservCyt™, Cytoc Corporation, Boxborough, Estados Unidos) y se llevó al laboratorio del Grupo de Infección y Cáncer donde se congeló a -20 °C hasta su procesamiento.

En cada una de las muestras, se extrajo ADN mediante la técnica de proteinasa K (PK) (Sigma-Aldrich, St. Louis, Estados Unidos) siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ADN extraído se cuantificó usando un espectrofotómetro NanoDrop 2000c™ (Thermo Scientific, Estados Unidos), cuya calidad fue evaluada mediante PCR amplificando un fragmento de 209 pb del gen de la β -globina utilizando el protocolo previamente descrito (12).

A partir de las muestras positivas para β -globina, se detectó *C. trachomatis* mediante PCR convencional amplificando un fragmento de 495 pb correspondiente al plásmido críptico y usando los cebadores descritos por Petrovay, *et al.*, y la enzima ADN Polimerasa *Taq*™ (Thermo Scientific, Massachusetts, Estados Unidos) (13). Los productos de la amplificación se observaron mediante electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio. Para confirmar la reproducibilidad de la PCR convencional de *C. trachomatis*, todas las muestras positivas se evaluaron por duplicado.

Además, todas las muestras positivas y el 10 % de las negativas, elegidas al azar, se evaluaron también usando el sistema LightMix 480 HT CT/NG™ (Roche, Basilea, Suiza). Este método amplifica un fragmento de 141 pb del gen *ompA* de *C. trachomatis* y un fragmento de 166 del gen *girasa A* de *Neisseria gonorrhoeae*; la detección de los fragmentos resultantes se hace tras la hidrólisis de una sonda marcada con rodamina 6G. En este estudio solo se hizo la amplificación para *C. trachomatis*.

Tipificación del HPV

La detección y genotipificación del HPV se hicieron en todas las muestras de las participantes tal como se describe en el estudio de Sánchez, *et al.* (11): se hizo una prueba de PCR con los iniciadores Gp5+/Gp6+ que amplifican un fragmento de 150 pb del gen *L1* conservado en todos los genotipos. Dicho fragmento se hibridó con sondas específicas para 37 genotipos del virus HPV (14).

Análisis de datos

Las variables cualitativas se describieron usando porcentajes y, las cuantitativas, con medias y medidas de dispersión (desviación estándar). Se hicieron comparaciones con las pruebas de Mann-Whitney y de ji al cuadrado para evaluar la asociación bivariada entre las variables independientes y la infección con *C. trachomatis*. Además, se evaluó esta asociación utilizando razones de prevalencia (RP) ajustadas por edad con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC_{95%}). Las razones de prevalencia se estimaron usando modelos de regresión binomial, así como modelos multivariados para estudiar la asociación conjunta de la edad, uso de anticonceptivos hormonales, embarazo, e infección por HPV++ (cualquier genotipo), consumo de cigarrillo y resultado de la citología. Para este análisis, se empleó la librería GLM del paquete estadístico R (R Core Team, 2013). La concordancia entre las pruebas diagnósticas se determinó y evaluó mediante el cálculo del índice kappa.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los comités de ética de la Facultad de Medicina y de la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia.

Resultados

De las 1.282 mujeres, se incluyeron finalmente 1.087. Las razones de exclusión de las 195 participantes restantes fueron las siguientes: 32 muestras correspondían a mujeres de menos de 20 años; 136 fueron negativas para β -globina, y en 27 el ADN era insuficiente.

La edad media (\pm desviación estándar) de las participantes fue de 39,4 ($\pm 12,5$) años, la mayoría en el rango de 26 a 35 años. La edad media de inicio de relaciones sexuales fue de 19,3 \pm 4,2 años. El 38,5 % de las participantes que entregaron dicha información reportó un solo compañero sexual durante toda la vida. El 80,5 % había estado en embarazo alguna vez, el 87,0 % reportó usar anticonceptivos hormonales y el 61,7 % usaba condón siempre o algunas veces. El 65,8 % reportó no haber fumado cigarrillos nunca y el 91,9 % no reportó antecedentes de infección de transmisión sexual. Las demás características demográficas y variables asociadas con conducta sexual, salud reproductiva y consumo de cigarrillo, se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Descripción de la población de estudio

Variable (media/DE)	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Edad (años) (39,4/12,5)		
22-25	160	17,3
26-35	304	32,8
36-45	293	31,6
46-55	205	22,1
≥55	125	13,5
Lugar de nacimiento		
Valle de Aburrá	600	55,2
En Antioquia, fuera del Valle de Aburrá	326	30,0
Fuera de Antioquia	146	13,4
Sin información	15	1,4
Edad de primera relación sexual (años) (19,3/4,2)		
≥20	286	26,3
16-19	347	31,9
≤15	111	10,2
Sin información	343	31,6
Uso de anticonceptivos hormonales		
Nunca	211	19,4
Alguna vez	869	79,9
Sin información	7	0,6
Edad primer embarazo (años) (22,6/5,3)		
Sin información	548	50,4
Uso de condón		
Nunca	159	14,6
Ocasionalmente	182	16,7
Siempre	74	6,8
Sin información	672	61,8
Antecedentes de infección de transmisión sexual		
No	419	38,5
Sí	30	2,8
No sabe	7	0,6
Sin información	631	58,0
Infección por HPV++		
Negativa	973	89,5
Positiva	114	10,5
Sin información	0	0
Infección por HPV-BR		
Negativa	1036	95,3
Positiva	51	4,7
Sin información	0	0
Infección por HPV -AR		
Negativa	1024	94,2
Positiva	63	5,8
Sin información	0	0
Consumo de cigarrillo		
Nunca	713	65,6
Alguna vez	370	34,0
Sin información	4	0,4
Resultado de citología		
Negativo para malignidad	1046	96,2
ASC-US	18	1,7
LIE-BG	4	0,4
Sin información	19	1,7

DE: desviación estándar; HPV++: infección por cualquier genotipo; HPV-BR: infección por virus del papiloma humano genotipo de bajo riesgo; HPV-AR: infección por virus del papiloma humano genotipo de alto riesgo; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; LIE-BG: lesión intraepitelial de bajo grado

Con la PCR convencional, se encontró una positividad de *C. trachomatis* en 45 de 1.087 muestras (4,1 %, IC_{95%} 2,9-5,3). Con el sistema LightMix 480 HT™, se procesaron 135 muestras: 45 fueron positivas y 90 negativas para la PCR convencional; 32 de las 45 muestras positivas por PCR también

lo fueron con el sistema LightMix 480 HT™, y dos de las 90 muestras negativas en la PCR fueron positivas con el sistema LightMix 480 HT™. La concordancia entre las dos pruebas fue del 88,0 % y el índice kappa fue de 0,7 ($p < 0,001$), lo que indica un buen nivel de correspondencia entre ambas pruebas. Trece de las muestras positivas por PCR convencional pero negativas con el sistema LightMix 480 HT™ se evaluaron nuevamente con PCR convencional y se obtuvo nuevamente un resultado positivo, por lo cual quedaron definidas como muestras positivas.

Al analizar los datos de prevalencia en los diferentes rangos de edad, se observó una tendencia a la disminución de la prevalencia de *C. trachomatis* en mujeres de mayor edad. La prevalencia más alta se observó entre los 20 y 25 años (6,9 %) y la más baja, en las mujeres de 55 años o más (1,6 %) ($p = 0,032$) (cuadro 2).

La asociación de la prevalencia de *C. trachomatis* con las variables explicativas se presenta en los cuadros 2, 3 y 4. En el análisis multivariado no se encontró asociación con las variables de conducta sexual (edad de la primera relación sexual, número de compañeros sexuales, edad del primer embarazo y uso de condón), los factores infecciosos (antecedentes de infección de transmisión sexual, infección por cualquier genotipo de HPV (HPV++), la infección por un genotipo de HPV de alto riesgo (HPV-AR), la infección por un genotipo de HPV de bajo riesgo (HPV-BR), el resultado de la citología ni el consumo de cigarrillo.

Aunque algunas diferencias no fueron estadísticamente significativas, se observó una prevalencia mayor (5,2 %) en las mujeres que habían tenido entre dos y tres compañeros sexuales durante la vida que en quienes habían tenido solo un compañero (RP=1,27, IC_{95%} 0,59-2,73) (cuadro 3). Aunque la variable de uso de condón no se evaluó en todas las mujeres, en el grupo en el que sí se hizo ($n = 415$) la prevalencia de *C. trachomatis* fue menor (1,4 %) en aquellas que reportaron usar condón siempre comparadas con quienes reportaron no haberlo usado nunca (RP=0,28, IC_{95%} 0,03-2,47) (cuadro 3). Ninguna mujer positiva para *C. trachomatis* reportó haber tenido antecedentes de infección de transmisión sexual (cuadro 4).

Cuadro 2. Análisis univariado y multivariado para determinar la asociación de las variables demográficas con la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*

Característica	CT+		CT-		Análisis univariado			Análisis multivariado		
	n	%	n	%	RP	IC _{95%}	p	RP	IC _{95%}	p
Total	45	4,1	1.042	95,9						
Edad (años) (media/DE)	(36,2/12,1)		(39,5/12,6)				0,080			
20-25	11	6,9	149	93,1	1			1		
26-35	13	4,3	291	95,7	0,62	0,28-1,36	0,243	0,72	0,31-1,66	0,318
36-45	12	4,1	281	95,9	0,6	0,27-1,34		0,8	0,34-1,92	
46-55	7	3,4	198	96,6	0,5	0,20-1,26		0,69	0,26-1,86	
≥55	2	1,6	123	98,4	0,23	0,05-1,02		0,35	0,07-1,66	
Sin información	0		0		p-t 0,032			p-t 0,272		
Lugar de nacimiento										
Valle de Aburrá	29	4,8	571	95,2	1					
Resto de Antioquia	14	4,3	312	95,7	1	0,53-1,87	0,106			
Fuera de Antioquia	2	1,4	144	98,6	0,3	0,07-1,25				
Sin información	0		15							

DE: desviación estándar; CT+: pacientes diagnosticadas como positivas para *Chlamydia trachomatis*; CT-: pacientes diagnosticadas como negativas para *Chlamydia trachomatis*; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; p-t, valor de p de tendencia

Cuadro 3. Análisis univariado y multivariado para determinar la asociación de las variables de conducta sexual y reproductiva y de consumo de cigarrillos con la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*

Característica	CT+		CT-		Análisis univariado			Análisis multivariado		
	n	%	n	%	RP	IC _{95%}	p	RP	IC _{95%}	p
Edad de primera relación sexual (años) (media/DE)	(18,8/3,3)		(19,3/4,2)							
≥20	14	4,9	272	95,1	1					
16-19	10	2,9	337	97,1	0,49	0,21-1,14	0,313			
<15	6	5,4	105	94,6	0,84	0,32-2,24				
Sin información	15		328		p-t 0,798					
Parejas sexuales (media/DE)	(2,4/2,6)									
1	11	3,7	283	96,3	1					
2-3	17	5,2	310	94,8	1,27	0,59-2,73	0,108			
4+	2	1,4	140	98,6	0,35	0,08-1,58				
Sin información	15		309		p-t 0,439					
Uso de anticonceptivos hormonales										
Nunca	10	7,1	130	92,9	1			1		
Alguna vez	34	3,6	899	96,4	0,46	0,23-0,91	0,072	0,46	0,23-0,91	0,034
Sin información	1		13							
Embarazo										
Nunca	14	6,6	197	93,4	1			1		
Alguna vez	30	3,5	839	96,5	0,56	0,29-1,09	0,048	0,55	0,28-1,07	0,121
Sin información	1		6							
Edad primer embarazo (años) (media/DE)	(22,2/4,8)		(22,6/5,3)		1	0,92-1,08	0,725			
Sin información	24		524							
Uso de condón										
Nunca	6	3,8	153	96,2	1	0,24-2,53	0,499			
A veces	7	3,8	175	96,2	0,78	0,03-2,47				
Siempre	1	1,4	73	98,6	0,28					
Sin información	31		641		p-t 0,416					
Consumo de cigarrillo										
Nunca	39	5,5	674	94,5	1			1		
Alguna vez	6	1,6	364	98,4	0,3	0,13-0,71	0,001	0,34	0,15-0,81	0,006

DE: desviación estándar; CT+: pacientes diagnosticadas como positivas para *Chlamydia trachomatis*; CT-: pacientes diagnosticadas como negativas para *Chlamydia trachomatis*; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; p-t: valor de p de tendencia

En cuanto al embarazo, el 80,5 % de las mujeres reportó que, por lo menos, una vez había estado en embarazo y, al ajustar dicha comparación por la edad, se encontró que la prevalencia de *C. trachomatis* fue significativamente mayor (6,6 %) en las mujeres que nunca habían estado en embarazo comparadas con las que sí habían estado (RP=0,56, IC_{95%} 0,29-1,09; p=0,048). Sin embargo, cuando se hizo el análisis multivariado, la significación se perdió (p ajustado=0,121) (cuadro 3).

El 87 % de las participantes habían usado anticonceptivos hormonales alguna vez durante su vida. Se encontró una prevalencia significativamente menor de la infección (7,1 %) en mujeres que nunca habían usado anticonceptivos hormonales. En el análisis multivariado, esta diferencia se mantuvo (p ajustado= 0,034) (cuadro 3).

Al evaluar la relación con la infección por HPV, se encontró que la prevalencia de *C. trachomatis* fue mayor en las mujeres con infección HPV++ (RP=1,30, IC_{95%} 0,56-3,02), pero no fue estadísticamente significativa (cuadro 4). Al discriminar por tipo de HPV (alto riesgo-AR o bajo riesgo-BR), la prevalencia de *C. trachomatis* fue mayor (6,3 %) en las mujeres infectadas con HPV-AR que en las infectadas con HPV-BR (3,9 %); no obstante, estas

Cuadro 4. Análisis univariado y multivariado para determinar la asociación entre las variables de los factores infecciosos, los resultados de la citología y el consumo de cigarrillo con la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*

Característica	CT+		CT-		Análisis univariado			Análisis multivariado		
	n	%	n	%	RP	IC _{95%}	p	RP	IC _{95%}	p
Antecedentes de ITS										
No	15	3,6	404	96,4	1					
Sí	0	0,0	30	100	0	0,00-0,00	0,275			
No sabe	0	0,0	7	100	0	0,00-0,00				
Sin información	30		601							
Infección por HPV++										
Negativa	39	4,0	934	96	1	0,56-3,02	0,539	1,03	0,44-2,41	0,626
Positiva	6	5,3	108	94,7	1,3					
Sin información	0		0							
Infección por HPV-BR										
Negativa	43	4,2	993	95,8	1					
Positiva	2	3,9	49	96,1	0,91	0,23-3,66	0,936			
Sin información	0		0							
Infección por HPV-AR										
Negativa	41	4,0	983	96	1					
Positiva	4	6,3	59	93,7	1,59	0,59-4,32	0,397			
Sin información	0		0							
Consumo de cigarrillo										
Nunca	39	5,5	674	94,5	1			1		
Alguna vez	6	1,6	364	98,4	0,3	0,13-0,71	0,001	0,34	0,15-0,81	0,006
Sin información	0		4							
Resultado de citología										
Negativo para malignidad	43	4,1	1003	95,9	1			1		
ASC-US	1	5,6	17	94,4	1,18	0,17-8,21	0,334	1,3	0,18-9,47	0,313
LIE-BG	1	25,0	3	75	5,52	1,04-29,2		6,87	1,23-38,2	
Sin información	0		19		p-t 0,176			p-t 0,071		

CT+: pacientes diagnosticadas como positivas para *Chlamydia trachomatis*; CT-: pacientes diagnosticadas como negativas para *Chlamydia trachomatis*; p-t: valor de p de tendencia; ITS: infección de transmisión sexual; HPV++: infección por virus del papiloma humano de cualquier genotipo; HPV-BR: infección por virus del papiloma humano de genotipo de bajo riesgo; HPV-AR: infección por virus de papiloma humano de genotipo de alto riesgo; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; LIE-BG: lesión intraepitelial de bajo riesgo

dos comparaciones tampoco tuvieron significación estadística ($p=0,397$ y $0,936$) (cuadro 4). La prevalencia de *C. trachomatis* en las mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) fue seis veces mayor (25,0 %) que en aquellas con resultado citológico negativo para neoplasia maligna; sin embargo, debido a la poca frecuencia de este resultado, la diferencia no fue estadísticamente significativa (cuadro 4).

El 65,8 % de las mujeres no reportó haber consumido cigarrillo. Después de ajustar por la edad, se encontró que la prevalencia de *C. trachomatis* fue menor en las mujeres que alguna vez habían fumado (1,6 %; $RP=0,30$; $IC_{95\%}$ 0,13-0,61), diferencia con significación estadística tanto en el análisis univariado como en el multivariado ($p=0,001$ y $0,006$) (cuadro 4).

Discusión

La infección por *C. trachomatis* se ha estudiado poco en la población colombiana a pesar de que puede producir graves complicaciones, y Medellín no es una excepción. El único estudio sobre la infección se llevó a cabo hace 32 años (7). En las últimas décadas, no solo ha habido cambios en la conducta sexual de la población, sino que, además, hoy se cuenta con métodos moleculares más sensibles y específicos, que, a diferencia de la serología, pueden medir de una manera exacta la exposición actual a esta infección.

La prevalencia encontrada en este estudio (4,1 %) es similar a la reportada en Bogotá en mujeres asintomáticas (2,24-5,0 %) y en otros países como Argentina (5 %), Estados Unidos (4,2 %), España (4,0 %), Kenia (6,0 %) y Suecia (5,6 %), lo que indica que la infección está desatendida en nuestro medio tanto como en las diferentes zonas geográficas (3-5,10,15-19).

Si bien en este estudio el 83 % de las participantes tenía una edad superior a los 25 años, se encontró una tendencia a la disminución de la infección por *C. trachomatis* a medida que aumentaba la edad, situación también observada en otros lugares del mundo, por lo que se considera que la infección por *C. trachomatis* es dependiente de la edad, siendo más común en mujeres sexualmente activas menores de 25 años (20,21). La tendencia a la disminución de la infección a medida que aumenta la edad podría explicarse por una reducción del número de nuevas parejas sexuales, la presencia de factores biológicos protectores para el desarrollo de la infección y promotores de una rápida resolución (2).

Aunque no encontramos relación entre los antecedentes de otras infección de transmisión sexual y el riesgo de infección, es de anotar que ninguna de las mujeres positivas para *C. trachomatis* reportó tener antecedentes de infección de transmisión sexual, lo que pone de relieve el carácter silencioso de esta infección que lleva a que una gran proporción de las infectadas no sean conscientes de estarlo (22). Sin embargo, cabe resaltar que en el caso de este estudio fue difícil medir la variable de antecedentes de infección de transmisión sexual y solo se pudo obtener información en una porción muy reducida de la población muestreada.

Se encontró una menor prevalencia de la infección en las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos hormonales. En los estudios consultados dicha asociación no es muy consistente y es muy difícil comparar nuestros resultados con los de estos, ya que, en la mayoría de ellos, solo se hace referencia a los anticonceptivos orales (23). En el estudio de Molano, *et al.*, en población colombiana no se encontró ningún tipo de asociación con el uso de anticonceptivos en general (24).

Fue interesante encontrar una menor prevalencia de *C. trachomatis* en las mujeres que habían consumido cigarrillo en comparación con las que no (p ajustado=0,006), lo que contradice lo reportado por Haar, *et al.* (25). Esto puede deberse a causas atribuibles a otras variables, o a sesgos por una posible falsa información de las participantes en el momento de responder la encuesta, o a otras variables de confusión, como el comportamiento sexual de sus compañeros; infortunadamente, en el presente estudio no se contaba con dicha información.

En concordancia con otros estudios, no se encontró una clara asociación entre la infección por *C. trachomatis* y la infección por el HPV (26-28) *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, herpes simplex virus type II (HSV-2). Sin embargo, cabe resaltar que en el presente trabajo solo se incluyeron mujeres con citología normal o lesión intraepitelial de bajo grado, por lo que la comparación con los que han analizado el papel de *C. trachomatis* en el desarrollo del cáncer cervical no es factible. En un futuro se podría detectar *C. trachomatis* en las muestras de casos de cáncer cervical para lograr una estimación adecuada de su asociación con la neoplasia cervical. Sin embargo, encontramos una mayor prevalencia en las mujeres infectadas con genotipos de alto riesgo, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que la prevalencia de *C. trachomatis* en Medellín es similar a la observada en otros lugares y es mayor en mujeres jóvenes con una vida sexual más activa. Cabe anotar que, en este estudio, el nivel de significación de 0,05 y la prevalencia observada de 4,1 % para el tamaño de muestra tuvieron un poder estadístico mayor al 80 % para detectar diferencias significativas entre dos prevalencias que difirieran en más de 2,7 %. La precisión de este estudio fue de $\pm 1,16$ % que, en relación con la prevalencia observada, corresponde a una precisión relativa del 72 %. Por lo tanto, la potencia y el grado de precisión fueron adecuados para hallar diferencias significativas entre las variables demográficas, la conducta sexual y los factores infecciosos evaluados para determinar los diferentes factores de riesgo de la infección.

En conclusión, en Medellín se encontró una relación entre las variables de edad, consumo de cigarrillo, uso de anticonceptivos hormonales y resultado de la citología y la presencia de infección por *C. trachomatis*. No se encontró una asociación estadísticamente significativa con la infección por el HPV. Según estos resultados, se puede decir que en la ciudad la infección asintomática por *C. trachomatis* es un importante problema de salud pública y su frecuencia es similar a la encontrada en diferentes regiones geográficas, por lo que se necesitan medidas de tamización en nuestra población.

Agradecimientos

A Elkin Hernández, del Instituto Nacional de Salud, por su colaboración y asesoría en la evaluación de las muestras por el sistema LightMix 480 HT™. A Víctor Flórez y Astrid Bedoya por la recolección de las muestras.

Referencias

1. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016. p. 6-8.
2. Centers for Disease Controls and Prevention. *Chlamydia*. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/chlamydia/default.htm>
3. Heredia R, Agudelo CI, Castañeda E. Prevalencia de los agentes etiológicos de la vaginitis y la cervicitis en pacientes de consulta ginecológica general. Acta Méd Colomb. 1990;15:92-9.
4. Paredes MC, Gómez YM, Torres AM, Fernández M, Tovar MB. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en adolescentes de colegios de la zona Sabana Centro de Cundinamarca, Colombia. Biomédica. 2015;35:314-24. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i3.2398>
5. Cardona-Arias JA, Gallego-Atehortúa LH, Ríos-Osorio LA. Infección por *Chlamydia trachomatis* en pacientes de una institución de salud de Bogotá y Medellín, 2012-2015. Rev Chil Infectol. 2016;33:513-8. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000500004>
6. Ángel-Müller E, Rodríguez A, Núñez-Forero LM, Moyano LF, González P, Osorio E, et al. Prevalencia y factores asociados a la infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. albicans*, sífilis, VIH y vaginosis bacteriana en mujeres con síntomas de infección vaginal en tres sitios de atención de Bogotá, Colombia, 2010. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2012;63:14-24. <https://doi.org/10.18597/rcog.199>
7. Robledo OJ, Trujillo LF, Arboleda G, Trujillo H, Mejía GI. *Chlamydia Trachomatis* en síndromes infecciosos de mujeres en Medellín Colombia, Suramérica. Rev Colomb Obstet Ginecol. 1987;38:175-87. <https://doi.org/10.18597/rcog.2064>
8. Deluca GD, Basiletti J, Schelover E, Vásquez ND, Alonso JM, Marín HM, et al. *Chlamydia trachomatis* as a probable cofactor in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern Argentina. Brazilian J Infect Dis. 2011;15:567-72. [https://doi.org/10.1016/s1413-8670\(11\)70252-5](https://doi.org/10.1016/s1413-8670(11)70252-5)

9. Calil LN, Igansi CN, Meurer L, Edelweiss MI, Bozzetti MC. *Chlamydia trachomatis* and human papillomavirus coinfection: Association with p16INK4a and Ki67 expression in biopsies of patients with pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Braz J Infect Dis*. 2011;15:126-31. [https://doi.org/10.1016/s1413-8670\(11\)70157-x](https://doi.org/10.1016/s1413-8670(11)70157-x)
10. Quiñónez-Calvache EM, Ríos-Chaparro DI, Ramírez JD, Soto-De León SC, Camargo M, Río-Ospina L Del, et al. *Chlamydia trachomatis* frequency in a cohort of HPV-infected Colombian women. *PLoS One*. 2016;11:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147504>
11. Sánchez GI, Kleter B, Gheir T, van Doorn L-J, de Koning MNC, de Sanjosé S, et al. Clinical evaluation of polymerase chain reaction reverse hybridization assay for detection and identification of human papillomavirus type 16 variants. *J Clin Virol*. 2011;51:165-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.03.013>
12. Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:486-94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg171>
13. Petrovay F, Balla E, Nemeth I, Gonczol E. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary. *J Med Microbiol*. 2009;58:760-4. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.008607-0>
14. van den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol*. 2002;40:779-87. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.3.779-787.2002>
15. Franceschi S, Smith JS, van den Brule A, Herrero R, Arslan A, Anh P-T-H, et al. Cervical infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women from ten areas in four continents. A cross-sectional study. *Sex Transm Dis*. 2007;34:563-9. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000258417.66619.0e>
16. Cooksey CM, Berggren EK, Lee J. *Chlamydia trachomatis* Infection in minority adolescent women: A public health challenge. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65:729-35. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182110204>
17. Fernández-Benítez C, Mejuto-López P, Otero-Guerra L, Margolles-Martins MJ, Suárez-Leiva P, Vázquez F, et al. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection among young men and women in Spain. *BMC Infect Dis*. 2013;13:388. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-388>
18. Kohli R, Konya WP, Obura T, Stones W, Revathi G. Prevalence of genital chlamydia infection in urban women of reproductive age, Nairobi, Kenya. *BMC Res Notes*. 2013;44:6. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-44>
19. Novak M, Novak D. Risk factors for *Chlamydia trachomatis* infection among users of an Internet-based testing service in Sweden. *Sex Reprod Healthc*. 2013;4:23-7. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2012.11.004>
20. Yeoh CA, Chan CL, Chin CC, Tan WC. Prevalence and risk factors of genitourinary *Chlamydia trachomatis* infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in northern Malaysia. *Med J Malaysia*. 2020;75:103-9.
21. Garland SM, Subasinghe AK, Ahmed N, Jayasinghe Y, Marceglia A. Long-term trends of *Chlamydia trachomatis* in a clinic population at the Royal Women's Hospital, Melbourne. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2020;60:149-53. <https://doi.org/10.1111/ajo.13106>
22. Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. *Chlamydia trachomatis*: The persistent pathogen. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:1-9. <https://doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
23. Louv WC, Austin H, Perlman J, Alexander WJ. Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:396-402. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90456-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90456-0)
24. Molano M, Meijer C, Posso H, Arslan A, Muñoz N. Infecciones por *Chlamydia trachomatis* y su asociación con el virus del papiloma humano : un estudio de seguimiento. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2004;8:5-12.
25. Haar K, Bremer V, Houareau C, Meyer T, Desai S, Thamm M, et al. Risk factors for *Chlamydia trachomatis* infection in adolescents: Results from a representative population-based survey in Germany, 2003-2006. *Euro Surveill*. 2013;18:20562. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.34.20562>

26. De Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J, *et al.* Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1994;56:358-63. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910560311>
27. Safaeian M, Quint K, Schiffman M, Rodríguez AC, Wacholder S, Herrero R, *et al.* *Chlamydia trachomatis* and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort. *J Natl Cancer Inst* . 2010;102:1794-804. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq436>
28. Wallin K-L, Wiklund F, Luostarinen T, Ångström T, Anttila T, Bergman F, *et al.* A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;101:371-4. <https://doi.org/10.1002/ijc.10639>

Original article

Factors associated with functional loss among community-dwelling Mexican older adults

Nicolás Castellanos-Perilla^{1†}, Miguel Germán Borda^{1,2,3‡}, Álvaro Fernández-Quilez^{2,3,4,5}, Vera Aarsland^{2,6}, Hogne Soennesyn², Carlos Alberto Cano-Gutiérrez^{1,7}

¹ Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Centre for Age-Related Medicine (SESAM), Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

³ Faculty of Health Sciences, University of Stavanger, Stavanger, Norway

⁴ Stavanger Medical Imaging Laboratory, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

⁵ Faculty of Science and Technology, University of Stavanger, Stavanger, Norway

⁶ School of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁷ Unidad de Geriátria, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

† Shared first authorship

Introduction: Functional status decline is related to many negative outcomes.

Objective: To explore the relationship of sociodemographic, medical, and psychological factors with the incidence of functional status decline in Mexican older adults.

Materials and methods: Data from the 2012 and 2015 waves of the Mexican Health and Aging Study (MHAS) survey were analyzed. Participants with previous functional status decline at baseline were excluded. We assessed functional status decline individually with activities of daily living (ADL) and instrumental ADL (IADLs) in an individual way.

Results: Age was associated with functional limitations in ADL. Being male had an association with limitations for IADL. A poor financial situation and lower education related to higher limitations for ADL. Furthermore, pain, comorbidities, and depression were found to be independently associated with limitations in ADL. IADL limitation was associated with age, poor education, comorbidities, and depression, as well as cognitive impairment.

Conclusions: We found that factors such as age, financial status, educational level, pain, and the number of comorbidities were associated with the incidence of functional status decline. Pain had a greater association in the 3-year functional ADL decline incidence when compared with cognitive impairment. Studying functional decline by domains allowed us to find more detailed information to identify factors susceptible to intervention with the aim to reduce the incidence of functional status decline and dependence.

Keywords: Elderly; public health; pain; activities of daily living.

Factores asociados con el deterioro funcional en adultos mayores mexicanos

Introducción. El deterioro funcional está relacionado con muchos resultados adversos.

Objetivo. Explorar la relación de los factores sociodemográficos, médicos y psicológicos con la incidencia del deterioro funcional en los adultos mayores mexicanos.

Materiales y métodos. Se analizaron los datos de las cohortes de 2012 y 2015 de la encuesta del Estudio Mexicano de Salud y Envejecimiento. Se excluyeron los participantes con discapacidad funcional en el período de referencia (2012). Se evaluó de forma individual el deterioro funcional en las actividades básicas de la vida diaria (AVD) y en las instrumentales (AIVD).

Resultados. Se encontró que el dolor, las comorbilidades, el nivel educativo, el estatus socioeconómico y la depresión se asociaban independientemente con el deterioro de las AVD. El deterioro de las AIVD se asoció con la edad, la educación deficiente, las comorbilidades, la depresión y el deterioro cognitivo.

Conclusiones. La edad, el sexo, el estado financiero, el nivel educativo, el dolor y el número de comorbilidades se asociaron con la incidencia del deterioro funcional. El dolor tuvo una mayor asociación con la incidencia del deterioro funcional en las AVD a los tres años, en comparación con el deterioro cognitivo. El estudio del deterioro funcional por dominios permitió recabar información más detallada para determinar los factores que pueden intervenir con el objetivo de reducir la incidencia del deterioro funcional y la dependencia.

Palabras clave: anciano; salud pública; dolor; actividades cotidianas.

Received: 28/01/2020

Accepted: 27/05/2020

Published: 08/06/2020

Citation:

Castellanos-Perilla N, Borda MG, Fernández-Quilez A, Aarsland V, Soennesyn H, Cano-Gutiérrez CA. Factors associated with functional loss among community-dwelling Mexican older adults. *Biomédica*. 2020;40:546-56.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5380>

Corresponding author:

Nicolás Castellanos-Perilla, Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, Bogotá, D.C., Colombia
Telephone: (571) 320 8320, extension 2751
nicolascastellanos@javeriana.edu.co

Author contributions:

Nicolás Castellanos: conception, statistical analysis, and manuscript writing
Álvaro Fernández, Hogne Soennesyn: design of the work and manuscript writing
Vera Aarsland: design of the work, interpretation of results, and manuscript writing
Miguel Borda: conception and design of the work, statistical analysis, interpretation of results, and manuscript writing
Carlos Cano: methodological direction, manuscript writing, and corrections

Funding:

This paper represents independent research supported by the Norwegian government through hospital owner Helse Vest (Western Norway Regional Health Authority). Likewise, it was supported by the Pontificia Universidad Javeriana. The Mexican Health and Aging Study (MHAS) was sponsored by the National Institutes of Health/National Institute on Aging (Grant NIH R01AG018016), as well as the Sealy Center on Aging at the University of Texas Medical Branch in Galveston and by the Health of Older Minorities T32AG00270 training Grant from the National Institute on Aging.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflicts of interest.

The number of people over 60 years worldwide is expected to double by 2050. In Latin America, this growth is projected to be up to 80% and it is expected that by this year, 21% of the population will be 60 years or older and rise to almost 36% by 2100; these populations are also aging at a faster rate than North American and European populations (1-4). However, this growth comes with challenges, such as the increase of geriatric syndromes, chronic diseases, and sensory deficits, which have repercussions in terms of independence and functionality (3).

Functionality can be defined as the ability of individuals to meet their needs autonomously, independently, and satisfactorily (5). Activities of daily living (ADL), divided into basic ADL and instrumental ADL (IADL), have been broadly used as a measure of functional status (6,7). ADL include activities for basic functioning, self-care mobility, and survival, whereas IADL include activities that are necessary to live in a community such as managing money, cooking, or shopping for groceries (8). Facing issues when performing such activities is closely related to frailty and disability which leads to frequent hospitalizations, nursing home admission, depression, morbidity, and death (9). The decline in just one of the ADL has detrimental effects on the quality of life and generates a large degree of dependence, which is currently a public health issue due to its negative consequences and constantly growing prevalence (10,11).

The functional status decline among adults aged 45 and older is higher in low-income countries compared to high-income countries (10). Moreover, people with limitations in ADL and disability experience worse labor market outcomes, have a higher likelihood of being poor and of having a lower educational level than those without functional disability. A decline in functional status increases health care costs due to the need for a permanent caregiver, specialized health care, and institutionalization (12,13). Additionally, subjects with limitations in ADL face a number of obstacles including environmental and institutional barriers, which prevent their full and equal participation in all aspects of life. Older people with functional limitations are among the most adversely affected, as they have to face even greater barriers in society (11).

The importance of evaluating the ability to perform activities of daily living in the older age group has been widely emphasized in geriatric medicine and, consequently, several instruments to assess functionality are available (14). Functional status depends on multiple non-modifiable factors such as sex and age. Nevertheless, many factors contributing to functional status decline are preventable or modifiable, which should be taken into consideration in the design of public health policies (15).

According to the World Health Organization, 80% of people with disabilities live in low-income nations like Latin American countries. The SABE survey showed there is a higher prevalence of comorbidities and limitations in ADL in the region. Furthermore, associations between the functional status decline measured with limitations in ADL and IADL and the number of comorbidities and sociodemographic factors (age, being female, fewer years of schooling) have been reported (4,16). Other factors related to functional status decline include socioeconomic status, which was found to be higher among those with a lower socioeconomic condition in a Chilean cohort (17). The higher incidence and prevalence of obesity is correlated with cardiovascular disease and does affect functional status in the region (4).

Given the importance of understanding functional decline, our aim in the present study was to determine factors that may be associated with the

incidence of functional status decline in a longitudinal three-year analysis of community-dwelling Mexican older adults.

Materials and methods

Sample

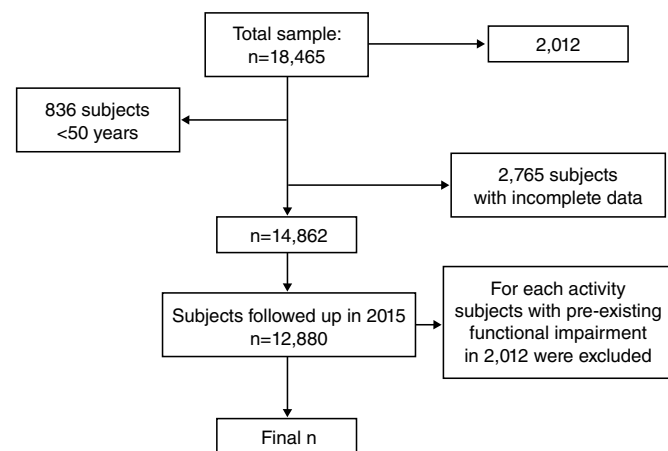
We conducted a secondary analysis of the Mexican Health and Aging Study (MHAS). The MHAS is a longitudinal study in five waves designed using probabilistic sampling to obtain a national representative sample of the Mexican population aged 50 years or older (18). The study includes data regarding socio-demographic aspects, health-related issues, accessibility to health services, cognitive performance, functional status, and financial resources.

The two waves conducted in 2012 and 2015 were analyzed to assess the three-year functional decline incidence. The total sample used for the current study consisted of 12,880 subjects. For each activity, subjects with preexisting functional impairment in 2012 were excluded. The criteria for the selection of the subjects are shown in figure 1.

Measurements

Dependent variable. We used a translated version of the Katz index of activities of daily living (19,20). The variable was dichotomized defining functional status decline as having difficulties or receiving help to perform activities of daily living or instrumental ADL. ADL included activities such as dressing, bathing, eating, getting in and out of bed, or toileting. IADL were assessed by the Lawton Brody scale (20,21) and included preparing meals, taking medications, shopping for groceries or clothes, and managing money. All the activities were dichotomized assigning a value of 0 if help was not required to perform the activity and 1 (disabled) if any help was needed or participants answered “does not do” or “cannot do,” as done in previous studies (22).

Independent variables. Sociodemographic variables included age, educational level, financial status, and marital status. Age and educational level were analyzed in years as continuous variables. The financial status was self-reported and dichotomized in a way such that subjects reporting an “excellent,” “very good” or “good” financial status were considered to



n=number of participants

Figure 1. Sample selection

have a good financial situation and subjects answering “fair” or “poor” were categorized as having a poor one. Marital status was also dichotomized as not in a relationship or in a relationship (single, divorced, separated, or widowed were considered as not in a relationship whereas married or any other union was considered to be in a relationship).

Other independent variables. The cognitive function was evaluated using the Cross-Cultural Cognitive Examination test (CCCE). The CCCE has a maximum score of 80 points and includes the evaluation of several cognitive domains such as primary verbal memory, selective attention, secondary verbal memory, executive function and motor control, and visual memory (23). We used a translated version of this test (24). Cut-off points for cognitive impairment were set using the 10th percentile by sex and educational level. We dichotomized the variable using the aforementioned cut-off (25).

Comorbidities were considered as a single continuous variable. The variable was created based on the sum of the six most frequent comorbidities (arthrosis, respiratory issues, previous heart attack or infarction, diabetes, hypertension, and stroke). The data on comorbidities were obtained through self-report.

As for depression, the MHAS screening questionnaire was used to assess depressive symptoms including nine questions with yes/no answers: Within the past week, was the respondent (1) Depressed?, (2) Experiencing difficulty performing?, (3) Experiencing restless sleep?, (4) Happy?, (5) Lonely?, (6) Enjoying life?, (7) Sad?, (8) Feeling tired?, (9) Energetic? The cut-off value for depressive symptoms was defined as a score of ≥ 5 points (26). Finally, we also dichotomized the variable categorizing those with ≥ 5 points as having depressive symptoms.

Statistical analysis

Results from the descriptive analyses were expressed as frequencies and percentages for categorical variables while standard deviation (SD) and means were used for continuous variables. Then, we performed a bivariate comparative analysis of the differences in the incidence of functional impairment in ADL. The chi-squared and t tests were used where appropriate. Finally, we did a multivariate analysis using problems in ADL and IADL as dependent variables and adjusting for confounding factors such as age, sex, financial situation, marital status, education, comorbidities, depression, cognitive impairment, number of medical visits, and presence of pain. Next, we obtained odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) where p values lower than 0.05 ($p < 0.05$) were considered statistically significant. The data were analyzed using Stata 14TM for Mac OS.

Ethical issues

This study is a secondary analysis of the MHAS study approved by the *Pontificia Universidad Javeriana*, Bogotá, Colombia. MHAS approval was sought and obtained from the Institutional Review Board of the University of Texas Medical Branch, and the Mexican *Instituto Nacional de Estadística y Geografía* and *Instituto Nacional de Salud Pública*. All study subjects signed an informed consent. The study followed the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

Results

The cohort baseline details are provided in table 1. The prevalence of functional limitation by activity is detailed in figure 2. The mean age of the sample was 63.88 ± 9.21 years and the majority of subjects were female (56.01%). Figure 2 shows the transition of ADL and IADL limitations between 2012 and 2015: getting in/out of bed (ADL) had the highest incidence (3%) while taking medications was the IADL with the highest incidence (1.7%).

In the bivariate analysis, statistically significant differences were found in the incidence of functional status decline evaluated by ADL and IADL (table 2). Finally, we performed a multivariate analysis (table 3) to evaluate the association between the factors explored in 2012 and the development of limitations for ADL and IADL three years later. Several factors were found to be independently associated with functional limitations for IADL. Age was associated with the inability to prepare meals (OR=1.08; 95% CI: 1.07-1.10; $p=0.023$) and managing money (OR=1.04; 95% CI: 1.01-1.01; $p=0.016$). Higher education was inversely associated with the inability to prepare meals (OR=0.80; 95% CI: 0.68-0.94; $p=0.008$), taking medications (OR=0.83; 95% CI: 0.72-0.97; $p=0.021$), and managing money (OR=0.93; 95% CI: 0.87-0.99; $p=0.036$). Comorbidities (OR=1.62; 95% CI: 1.21-2.17; $p<0.001$) and depression (OR=2.51; 95% CI: 1.40-4.49; $p=0.002$) were associated with functional loss in managing money. Finally, cognitive impairment was associated with disability in preparing meals (OR=3.94; 95% CI: 1.01-15.30; $p=0.047$).

Table 1. Sample description

Sociodemographics		
Age (mean, SD)	63.88	(9.21)
Gender		
Male	56.66	(43.99)
Female	72.14	(56.01)
Financial situation		
Good	28.41	(22.08)
Poor	100.28	(77.92)
Marital status		
Single	9.65	(18.51)
In a relationship	42.48	(81.49)
Education (years)	7.32	(5.73)
Baseline comorbidities	0.86	(0.89)
Pain	48.59	(37.75)
Medical visits last year		
None	3.501	(27.18)
One or more	93.79	(72.82)
Baseline cognitive limitation	4.58	(6.75)
Baseline pain	48.59	(37.75)
Baseline depression	43.96	(34.13)
Baseline IADL limitation		
Preparing meals	3.73	(3.05)
Managing money	2.42	(1.89)
Taking medications	2.19	(1.72)
Shopping for groceries	8.71	(6.93)
Baseline ADL limitation		
Dressing	11.10	(8.62)
Bathing	3.07	(4.06)
Eating	2.09	(2.77)
Transferring in and out of bed	8.06	(10.65)
Toileting	5.47	(7.24)

IADL: Instrumental activities of daily living (mean, SD) or (n, %); ADL: Activities of daily living

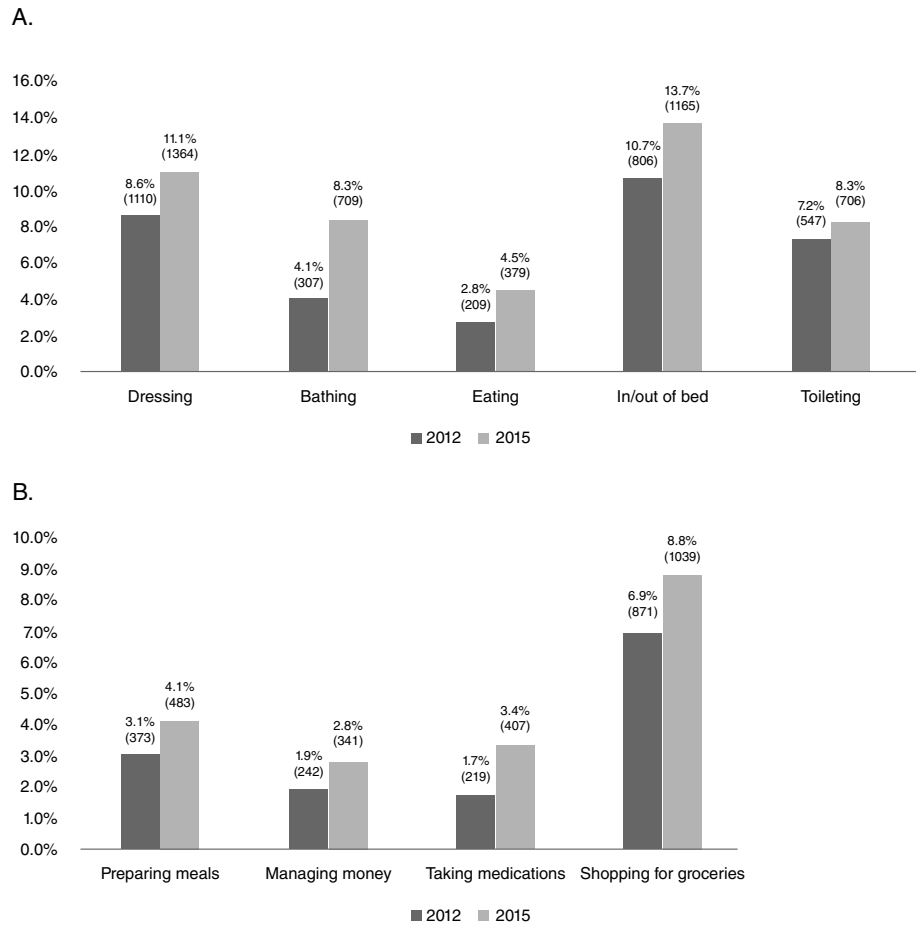


Figure 2. A. ADL and B. IADL disability transition between 2012 and 2015

Table 2. Bivariate analysis for instrumental activities of daily living limitations incidence

IADL	n (%) p or mean (SD) 95% IC p											
Variable	Preparing meals		Managing money		Taking medications		Shopping for groceries					
Sociodemographics												
Age	69.81	(9.64)	<0.001	71.38	(10.26)	<0.001	71.59	(9.83)	<0.001	68.33	(9.58)	<0.001
Gender												
Male	106	(2.39)	<0.001	95	(1.79)	<0.001	130	(2.51)	0.01	202	(4.09)	<0.001
Female	238	(3.65)		194	(2.90)	<0.001	218	(3.28)	0.01	500	(8.32)	<0.001
Financial situation												
Good	42	(1.70)	<0.001	39	(1.46)	<0.001	53	(2.02)	0.001	91	(3.62)	<0.001
Poor	302	(3.56)		249	(2.67)		295	(3.21)	0.001	609	(7.23)	<0.001
Marital status												
Single	287	(3.97)	<0.001	241	(3.02)	<0.001	306	(3.89)	<0.001	581	(8.22)	<0.001
In a relationship	57	(1.52)		48	(1.10)		42	(1.06)		121	(3.12)	0.278
Education	5.47	(3.99)	0.004	5.26	(5.23)	0.006	6.98	(13.22)	0.61	5.68	(4.51), 4.97-6.40,	<0.001
Pain												
Pain	193	(4.79)	<0.001	147	(3.30)	<0.001	181	(4.07)	<0.001	395	(10.23)	<0.001
Comorbidities												
Comorbidities	1.21	(0.88)	<0.001	1.17	(0.97)	<0.001	1.28	(1.01)	<0.001	1.24	(1.01)	<0.001
Depression	171	(4.66)	<0.001	153	(3.81)	<0.001	172	(4.32)	<0.001	335	(9.63)	<0.001
Cognitive impairment	23	(6.53)	<0.001	14	(3.54)	0.156	25	(6.35)	<0.001	40	(11.56)	0.005
Medical visits last year												
None	76	(2.51)	0.020	63	(1.91)	0.030	58	(1.84)	<0.001	139	(4.47)	<0.001
One or more	268	(3.38)		226	(2.60)		290	(3.34)		563	(7.18)	

IADL: Instrumental activities of daily living for which help is required or subjects were unable to perform.

ADL	n (%) p or mean (SD) CI95% p									
Variable	Dressing		Bathing		Eating		Getting into/out of bed		Toileting	
Sociodemographics										
Age	67.49 (9.53)	<0.001	72.99 (9.67)	72.12- 73.85.	72.34 (10.19)	71.15-73.55.	69.11 (9.81)	68.40-69.84.	69.78 (9.83)	68.90-70.66.
				<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Gender										
Male	395 (40.72)	<0.001	164 (8.53)	0.84	102 (5.32)	0.018	223 (12.30)	0.09	156 (8.36)	0.526
Female	575 (59.28)		318 (8.37)		176 (4.52)		487 (13.97)		323 (8.87)	
Financial situation										
Good	130 (13.40)	<0.001	71 (7.43)	0.228	43 (4.45)	0.593	94 (10.28)	0.002	53 (5.76)	0.001
Poor	840 (86.60)		410 (8.61)	0.228	235 (4.85)	0.593	616 (14.07)		426 (9.30)	
Marital status										
Single	289 (40.48)	<0.001	433 (9.64)	<0.001	239 (5.21)	0.003	602 (14.44)	<0.001	410 (9.52)	<0.001
In a relationship	425 (59.52)		49 (3.98)		39 (3.18)		108 (9.57)	0	69 (5.74)	
Education	5.51 (3.99)	<0.001	4.37 (3.67)	3.42-5.33.	4.63 (3.04)	3.50-5.77.	5.20 (3.86)	4.56-5.84.	5.51 (4.13)	0.17
				0.01		0.05		0.02		
Pain	524 (54.02)	<0.001	270 (8.76)	0.28	152 (4.85)	0.75	451 (16.56)	<0.001	290 (9.96)	<0.001
Comorbidities	1.94 (0.88)	<0.001	1.34 (1.01)	<0.001	1.36 (0.99)	<0.001	1.37 (0.99)	<0.001	1.41 (1.01)	<0.001
Depression	448 (46.19)	<0.001	244 (9.34)	0.022	146 (5.45)	0.028	388 (16.65)	<0.001	2151 (10.14)	<0.001
Cognitive impairment	40 (6.69)	0.805	32 (13.06)	0.007	15 (5.88)	0.303	38 (16.45)	0.154	20 (8.66)	0.823
Medical visits last year										
None	130 (35.04)	<0.001	89 (8.07)	0.221	42 (3.84)	0.104	117 (11.07)	0.013	67 (6.31)	0.002
One or more	241 (64.96)		393 (8.51)		236 (5.00)		593 (13.98)		412 (9.27)	

ADL: Basic activities of daily living for which help is required or subjects were unable to perform

Table 3. Multivariate analysis for instrumental activities of daily living and activities of daily living limitations incidence

IADL	n (%) p or mean (SD) 95% IC p									
Variable	Preparing meals		Managing money		Taking medications		Shopping for groceries			
Age	1.08 (1.07-1.10)	0.023	1.04 (1.01-1.01)	0.016	1.05 (0.98-1.12)	0.146	0.99 (0.89-1.12)	0.991		
Gender (male)	1.67 (0.49-5.71)	0.412	1.00 (0.56-1.79)	0.999	3.87 (0.87-17.30)	0.076	2.19 (0.31-15.49)	0.432		
Good financial situation	1.33 (0.35-5.01)	0.676	0.94 (0.45-1.98)	0.876	1.53 (0.41-5.78)	0.526	0.22 (0.02-1.70)	0.146		
Marital status (single)	-		0.71 (0.33-1.50)	0.374	4.43 (0.99-19.76)	0.051	1.22 (0.17-1.70)	0.146		
Pain	1.83 (0.62-5.42)	0.27	0.58 (0.32-1.06)	0.078	1.09 (0.35-3.39)	0.872	0.51 (0.16-1.65)	0.263		
Education	0.80 (0.68-0.94)	0.008	0.93 (0.87-0.99)	0.036	0.83 (0.72-0.97)	0.021	0.98 (0.88-1.09)	0.768		
Comorbidities	1.21 (0.66-2.18)	0.53	1.62 (1.21-2.17)	<0.001	1.12 (0.61-2.04)	0.720	0.93 (0.49-1.77)	0.837		
Depression	1.41 (0.46-4.30)	0.54	2.51 (1.40-4.49)	0.002	1.97 (0.63-6.14)	0.241	1.18 (0.39-3.58)	0.768		
Cognitive impairment	3.94 (1.01-15.30)	0.047	-		2.03 (0.42-9.74)	0.374	1.13 (0.13-9.19)	0.908		
Medical visits last year	1.23 (0.37-4.12)	0.735	1.31 (0.68-2.50)	0.421	0.96 (0.29-3.24)	0.955	1.81 (0.57-5.74)	0.308		

IADL: Instrumental activities of daily living for which help is required or subjects were unable to perform

ADL	n (%) p or mean (SD) 95% IC p									
Variable	Dressing		Bathing		Eating		Getting into/out of bed		Toileting	
Age	1.05 (1.02-1.08)	<0.001	1.07 (1.01-1.16)	0.037	1.05 (1.01-1.10)	0.014	1.01 (0.98-1.04)	0.414	1.04 (1.03-1.05)	<0.001
Gender (male)	1.35 (0.90-2.01)	0.136			1.54 (0.82-2.90)	0.178				
Good financial situation	1.06 (0.67-1.70)	0.783					0.54 (0.28-1.03)	0.062	0.64 (0.48-0.87)	0.005
Marital status (Single)	1.04 (0.68-1.60)	0.844	0.53 (0.14-2.02)	0.360	0.98 (0.82-2.90)	0.178	1.02 (0.67-1.54)	0.933	0.96 (0.70-1.30)	0.807
Pain	2.28 (1.53-3.40)	<0.001					1.48 (1.01-2.16)	0.041	1.30 (1.06-1.58)	0.011
Education	0.98 (0.94-1.02)	0.382	0.94 (0.83-1.07)	0.254	0.93 (0.86-1.00)	0.063	0.96 (0.91-1.00)	0.062		
Comorbidities	1.30 (1.07-1.57)	0.08	1.13 (0.71-1.80)	0.617	1.12 (0.83-1.53)	0.451	1.16 (0.95-1.41)	0.134	1.33 (1.20-1.47)	<0.001
Depression	1.49 (1.05-2.12)	0.025	2.67 (0.98-7.28)	0.054	1.45 (0.80-2.65)	0.220	1.61 (1.11-2.34)	0.012	1.23 (1.01-1.50)	0.043
Cognitive impairment			1.78 (0.47-6.71)	0.392						
Medical visits last year	1.38 (0.77-2.47)	0.285					1.38 (0.86-2.19)	0.176	1.26 (0.96-1.66)	0.096

ADL: Basic activities of daily living for which help is required or subjects were unable to perform

As for ADL, pain was associated with problems for dressing (OR=1.05; 95% CI: 1.02-1.08; p<0.01), getting in and out of bed (OR=1.48; 95% CI: 1.01-2.16; p=0.041), and toileting (OR=1.30; 95% CI: 1.06-1.58; p=0.011). Age was associated with limitations in dressing (OR=1.05; 95% CI: 1.03-1.08; p<0.001), bathing (OR=1.07; 95% CI: 1.01-1.16; p=0.037), eating (OR=1.05; 95% CI: 1.01-1.10; p=0.014), and toileting (OR=1.04; 95% CI: 1.03-1.05; p<0.001). A good financial situation was related to a lower chance of toileting limitations

(OR=0.64; 95% CI: 0.48-0.87; p=0.005). In addition, comorbidities were associated with a functional decline in dressing (OR=1.30; 95% CI: 1.07-1.57; p=0.008), and in toileting (OR=1.33; 95% CI: 1.20-1.47; p<0.001). Likewise, depression was associated with difficulties getting in and out of bed (OR=1.61; 95% CI: 1.11-2.34; p=0.012) and toileting (OR=1.23; 95% CI: 1.01-1.50; p=0.043).

Discussion

The significant factors associated with ADL disability were pain, age, poor finances, comorbidities, depression, and frequent medical visits whereas age, poor education, depression, comorbidities, and cognitive impairment were identified as risk factors for IADL disability.

We report that pain significantly affected the ADL, specifically dressing, getting in/out of bed, and using the toilet, in other words, ADL that require more range of movement. Additionally, cognitive decline was only associated with difficulties in preparing meals, which is a complex activity. However, cognitive impairment did not affect ADL the same way pain did suggesting that pain may have a very important and faster impact on functional status decline, which manifests in the individual's basic daily functioning even before cognitive impairment.

Regarding socio-demographic factors, female gender, age, financial situation, and lower education were found to be risk factors for the development of functional status decline. These have been addressed by previous studies showing similar significant associations with the total functional capacity (6,16,27-32). Nevertheless, we did not find significant associations between sex and functional status decline.

Studies in other populations have identified the presence of pain as an important risk factor for functional decline. The risk of disability increases in subjects with daily pain and with the pain severity level (33). Additionally, pain reduces the range of joint movement, which also limits daily functioning (34-36). Therefore, it is relevant to assess and manage pain in older adults with the aim of promoting physical functioning.

Previous studies in Latin American populations have reported the impact of a poor socioeconomic status and limitations in ADL shown by toileting limitation in our results. Older age, lower education, and the number of comorbidities have been reported to be important factors for functional status decline (16), which we found to impact both ADL and IADL (17). Moreover, female gender has been found to be related to fewer limitations for IADL, which is probably due to the social role of women in household chores (27). However, we did not find statistically significant associations. Previous studies have also mentioned the impact of socioeconomic conditions on functional status decline (17), which is similar to our findings for one of the ADL.

Previous reports using MHAS data from the first three waves (2001 to 2012) showed that 42.8% of participants with no limitations in 2001 remained free from limitations in 2012 (37,38). Furthermore, they also remained free of associations of functional decline with age, female gender, and having depression. These studies analyzed the functional decline in terms of basic and instrumental activities. Nonetheless, our study provides more information regarding each activity individually and a larger number of factors. Additionally, we found associations between some of the factors that were not included in previous studies (such as pain and years of education) and functional decline.

Studying functionality from a domain point of view is relevant since impairment in any of the ADL or IADL generates a certain degree of dependence and it is something that functional scales do not show at a first glance. This more detailed view allowed us to identify conditions and factors that are usually under-assessed, for example, pain (37).

Our study has some limitations. First of all, it is based on self-reports, which allows for potential memory bias. Moreover, the number of comorbidities that were taken into account was limited. The severity of pain was not assessed and the association between pain and functional decline could be derived from an underlying disease not directly addressed. Sociodemographic factors like education are related to health access in communities and, as such, to the treatment and prevention of disability. Moreover, this is a secondary analysis of a study that was not specifically designed to resolve our hypothesis.

On the other hand, our study has several strengths: it is based on one of the largest surveys available in Latin America aimed at the study of older adults. Also, we used data from a country-representative sample of older adults in México. Furthermore, our results are consistent with the existing literature. Finally, this is one of the few studies exploring the association of different factors with functional decline in Latin America.

The functional status decline was associated with factors such as age, educational level, comorbidities, depression, pain, female gender, and having a poor financial situation. When comparing pain with cognitive impairment, the first one had a greater influence in the three-year incidence of functional basic ADL decline.

Some of the significant risk factors of functional impairment can be potentially modified or prevented and, therefore, they can be used as targets for preventing disability in the old age. For instance, socioeconomic disparities have an impact on functional status, so reducing inequalities can prevent disability in the older age (4). Low education, a high number of comorbidities, and common risk factors such as obesity and a high prevalence of cardiovascular diseases in these populations could be other starting points for interventions aiming to prevent functional status decline (4,16). Our findings show that functional decline is not merely a direct consequence of aging but rather arises from other factors that sometimes are forgotten. We recommend further research addressing factors related to disability in local communities to design possible interventions for preventing functional loss in older adults.

Acknowledgements

We would like to thank all the members of the research group *Semillero de Neurociencias y Envejecimiento* at *Pontificia Universidad Javeriana*.

References

1. Lee R. The demographic transition: Three centuries of fundamental change. *J Econ Perspect* 2003;17:167-90. <https://doi.org/10.1257/089533003772034943>
2. Wong R, Palloni A. Aging in Mexico and Latin America. *International Handbook of Population Aging*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009. p. 231-52.
3. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults - Present status and future implications. *Lancet*. 2015;385:563-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61462-84](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61462-84)

4. Gómez F, Curcio C. Geriatrics In Latin America. En: Fillit HM, Rockwood K, Your J, editors. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1017-22.
5. Gutiérrez-Robledo LM, García-Peña M del C, Arango-Lopera VE, Pérez-Zepeda MU. Geriatria para el médico familiar. Ciudad de México: Manual Moderno; 2012. p.1-20.
6. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: A systematic literature review. *Soc Sci Med.* 1999;48:445-69. <https://doi.org/10.1002/art.20968>
7. van Der Vorst A, Zijlstra GA, De Witte N, Duppen D, Stuck AE, Kempen GIJM, *et al.* Limitations in activities of daily living in community-dwelling people aged 75 and over: A systematic literature review of risk and protective factors. *PLOS ONE.* 2016;11:1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165127>
8. Storeng SH, Sund ER, Krokstad S. Factors associated with basic and instrumental activities of daily living in elderly participants of a population-based survey: The Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *BMJ Open.* 2018;8:1-10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018942>
9. Spillman BC. Changes in elderly disability rates and the implications for health care utilization and cost. *Milbank Q.* 2004;82:157-94. <https://doi.org/10.1111/j.0887-378x.2004.00305.x>
10. World Health Organization. World report on disability. Geneva: World Health Organization; 2011. Accessed: October 27, 2019. Available at: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en/
11. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Ageing and disability. Accessed: October 27, 2019. Available at: <https://www.un.org/development/desa/disabilities/disabilityand-ageing.html>
12. Fried TR, Bradley EH, Williams CS, Tinetti ME. Functional disability and health care expenditures for older persons. *Arch Intern Med.* 2001;161:2602. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.21.2602>
13. Saunders P. The costs of disability and the incidence of poverty. *Aust J Soc Issues.* 2007;42:461-80. <https://doi.org/10.1002/j.1839-4655.2007.tb00072.x>
14. Desforges JF, Applegate WB, Blass JP, Williams TF. Instruments for the functional assessment of older patients. *N Engl J Med.* 1990;322:1207-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199004263221707>
15. Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: A longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1525-34. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50408.x>
16. Reyes-Ortiz CA, Ostir G V, Peláez M, Ottenbacher KJ. Cross-national comparison of disability in Latin American and Caribbean persons aged 75 and older. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006;42:21-33. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.06.006>
17. Fuentes-García A, Sánchez H, Lera L, Cea X, Albala C. Desigualdades socioeconómicas en el proceso de discapacidad en una cohorte de adultos mayores de Santiago de Chile. *Gac Sanit.* 2013;27:226-32. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.11.005>
18. Wong R, Michaels-Obregon A, Palloni A. Cohort profile: The Mexican Health and Aging Study (MHAS). *Int J Epidemiol.* 2017;46:e-2. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu263>
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. *JAMA.* 1963;185:914. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>
20. Trigás-Ferrín M, Ferreira-González L. Escalas de valoración funcional en ancianos. *Gaceta Clin.* 2011;72:11-6.
21. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
22. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: The health and retirement study. *Ann Intern Med.* 2007;147:156. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-3-200708070-00004>
23. Glosser G, Wolfe N, Albert ML, Lavine L, Steele JC, Calne DB, *et al.* Cross-cultural cognitive examination: Validation of a dementia screening instrument for neuroepidemiological research. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:931-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1993.tb06758.x>

24. Mejía-Arango S, Wong R, Michaels-Obregón A. Normative and standardized data for cognitive measures in the Mexican Health and Aging Study. *Salud Pública Mex.* 2015;57:90-6. <https://doi.org/10.21149/spm.v57s1.7594>
25. Mejía-Arango S, Gutiérrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population. *J Aging Health.* 2011;23:1050-74. <https://doi.org/10.1177/0898264311421199>
26. Aguilar-Navarro SG, Fuentes-Cantú A, Ávila-Funes JA, García-Mayo EJ. Validity and reliability of the screening questionnaire for geriatric depression used in the Mexican Health and Age Study. *Salud Pública Mex.* 2007;49:256-62. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007000400005>
27. Cano-Gutiérrez C, Borda MG, Reyes-Ortiz C, Arciniegas AJ, Samper-Ternent R. Assessment of factors associated with functionality in older adults over 60 years in Bogotá, Colombia. *Biomédica.* 2016;37:57-65. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3197>
28. Laan W, Bleijenberg N, Drubbel I, Numans ME, de Wit NJ, Schuurmans MJ. Factors associated with increasing functional decline in multimorbid independently living older people. *Maturitas.* 2013;75:276-81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.005>
29. Brito KQ, Menezes TN de, Olinda RA de, Brito KQ, Menezes TN de, Olinda RA. Functional disability and socioeconomic and demographic factors in elderly. *Rev Bras Enferm.* 2015;68:633-41. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680409j>
30. Dunlop DD, Semanik P, Song J, Manheim LM, Shih V, Chang RW. Risk factors for functional decline in older adults with arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1274-82. <https://doi.org/10.1002/art.20968>
31. Hoogerduijn JG, Buurman BM, Korevaar JC, Grobbee DE, de Rooij SE, Schuurmans MJ. The prediction of functional decline in older hospitalised patients. *Age Ageing.* 2012;41:381-7. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs015>
32. Gomes C dos S, Maciel ÁCC, Freire A do NF, Moreira M de A, Ribeiro M De O, Guerra RO. Depressive symptoms and functional decline in an elderly sample of urban center in northeastern Brazil. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58:214-8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.10.009>
33. Landi F, Russo A, Liperoti R, Danese P, Maiorana E, Pahor M, *et al.* Daily pain and functional decline among old-old adults living in the community: Results from the iSIRENTE Study. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:350-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.10.005>
34. Astudillo CI. Depresión como predictor de discapacidad en adultos mayores. *Salud UIS.* 2007;49:438-49. <https://doi.org/10.18273/revsal.v49n3-2017002>
35. Barry LC, Murphy TE, Gill TM. Depressive symptoms and functional transitions over time in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19:783-91. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181ff6669>
36. Liu-Seifert H, Siemers E, Sundell K, Price K, Han B, Selzler K, *et al.* Cognitive and functional decline and their relationship in patients with mild Alzheimer's dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014;43:949-55. <https://doi.org/10.3233/JAD-140792>
37. Díaz-Venegas C, De La Vega S, Wong R. Transitions in activities of daily living in Mexico, 2001-2012. *Salud Pública Mex.* 2015;57(Suppl.1):S54-61. <https://doi.org/10.21149/spm.v57s1.7590>
38. Díaz-Venegas C, Reistetter TA, Wang C-Y, Wong R. The progression of disability among older adults in Mexico. *Disabil Rehabil.* 2016;38:2016-27. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1111435>

Original article

Predominance of *Giardia duodenalis* All sub-assembly in young children from Salvador, Bahia, Brazil

Flávia Thamiris Figueiredo Pacheco¹, Renata Kelly Novaes Rodrigues Silva¹, Sílvia Souza de Carvalho¹, Felipe Carvalho Rocha¹, Gisele Maria Trindade das Chagas¹, Daisy Chagas Gomes¹, Hugo da Costa-Ribeiro Junior², Tereza Cristina Medrado Ribeiro², Ângela Peixoto de Mattos², Luciano Kalabric Silva³, Neci Matos Soares¹, Márcia Cristina Aquino Teixeira¹

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil

² Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil

³ Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, Brasil

Introduction. *Giardia duodenalis* is an intestinal protozoan with a high prevalence in children of developing countries. Molecular studies revealed a great genetic diversity of *G. duodenalis*, with assemblages A and B found mainly in humans. Despite its importance, the information on the molecular epidemiology of human giardiasis is still limited in Brazil.

Objective. To characterize *G. duodenalis* molecular isolates in children from Salvador, Bahia, Brazil.

Materials and methods. *Giardia duodenalis* positive fecal samples were obtained from 71 children from two day care centers and 39 users of a clinical analysis laboratory. Samples were analyzed by PCR-RFLP of the glutamate dehydrogenase (*gdh*) and *beta-giardin* genes and by the sequencing of *beta-giardin*.

Results. Of the 110 *G. duodenalis* samples, 80 (72.7%) amplified one or both target genes. Of these, 62 (77.5 %) were identified as assemblage A and 18 (22.5%) as assemblage B. The sub-assembly All was identified in 58.8% (n=47) of isolates followed by the sub-assembly AI (18.8%, n=15), BIV (11.2%, n=9), and BIII (5.0%, n=4). The All sub-assembly was the most frequent in children of both day care centers whereas AI was found only in the group attended at the clinical laboratory. Sub-assembly All predominated in children under two years.

Conclusions. The higher frequency of All sub-assembly suggests that anthroponotic transmission is more common in Salvador, but that zoonotic transmission pathways are also present and a change in susceptibility to different molecular patterns of *Giardia* may occur during child growth.

Keywords: Giardiasis/epidemiology; child; daycare centers; Brazil.

Predominio del subconjunto All de *Giardia duodenalis* en niños pequeños de Salvador, Bahía, Brasil

Introducción. *Giardia duodenalis* es un protozoo intestinal de gran prevalencia en los niños de los países en desarrollo. En estudios moleculares se ha evidenciado la gran diversidad genética de *G. duodenalis* y se han identificado los conjuntos A y B, principalmente en humanos. A pesar de su importancia, el conocimiento de la epidemiología molecular de la giardiasis humana aún es limitado en Brasil.

Objetivo. Caracterizar los aislamientos moleculares de *G. duodenalis* de muestras tomadas a niños de Salvador, Bahía, Brasil.

Materiales y métodos. Las muestras fecales positivas para *G. duodenalis* se obtuvieron de 71 niños de dos guarderías y de 39 usuarios de un laboratorio de análisis clínicos. Las muestras se analizaron mediante PCR-RFLP de los genes *gdh* y *beta-giardin*, y secuenciación de *beta-giardin*.

Resultados. De las 110 muestras de *G. duodenalis*, en 80 (72,7 %) se amplificaron uno o ambos genes. De estos, 62 (77,5 %) se identificaron como pertenecientes al conjunto A y 18 (22,5 %) al B. El subconjunto All se identificó en el 58,8 % (n=47) de los aislamientos, seguido del AI en el 18,8% (n=15), el BIV en el 11,2% (n=9) y el BIII en el 5,0% (n=4).

El subconjunto All fue el más frecuente en los niños de ambas guarderías, en tanto que el AI solo se encontró en el grupo atendido en el laboratorio clínico. El subconjunto All predominó en los niños menores de dos años.

Conclusiones. La mayor frecuencia del subconjunto All sugiere que la transmisión antroponótica es más común en Salvador, pero también existen vías de transmisión zoonóticas, y que pueden ocurrir cambios en la sensibilidad frente a diferentes patrones moleculares de *Giardia* durante el crecimiento infantil.

Palabras clave: giardiasis/epidemiología; niño; guarderías; Brasil.

Received: 22/08/2019

Accepted: 04/06/2020

Published: 05/06/2020

Citation:

Figueiredo Pacheco FT, Novaes Rodrigues Silva RK, Souza de Carvalho S, Carvalho Rocha F, Trindade das Chagas GM, Chagas Gomes D, et al. Predominance of *Giardia duodenalis* All sub-assembly in young children from Salvador, Bahia, Brazil. *Biomédica*. 2020;40:557-68. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5161>

Corresponding author:

Márcia Cristina Aquino Teixeira, Av. Barão de Jeremoabo, N° 147, Campus Universitário de Ondina 40170-115, Salvador, Bahia, Brasil
Telephone: (5571) 3283 6950/6954
marciat@ufba.br

Author contributions:

Márcia Cristina Aquino Teixeira designed the study. Flávia Thamiris Figueiredo Pacheco and Renata Kelly Novaes Rodrigues Silva performed the molecular analysis of samples. Sílvia Souza de Carvalho, Felipe Carvalho Rocha, Gisele Maria Trindade das Chagas and Daisy Chagas Gomes collected the specimens and performed the parasitological and coproantigen test for *Giardia* diagnosis. Luciano Kalabric Silva analyzed the nucleotide sequences and deposited at GenBank. Hugo da Costa-Ribeiro Junior, Tereza Cristina Medrado Ribeiro and Ângela Peixoto de Mattos were responsible for recruitment and analysis of the clinical status of children. Flávia Thamiris Figueiredo Pacheco, Márcia Cristina Aquino Teixeira and Neci Matos Soares wrote the manuscript. All authors revised and approved the final version of the manuscript.

Funding:

This work was supported by the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)*, *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT)*, and *Universidade Federal da Bahia (UFBA)*, Brasil.

Conflicts of interest:

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Giardiasis is of considerable public health importance in developing countries due to its high prevalence in young children and its effects on early childhood diarrhea and malnutrition (1-3). The high susceptibility of children to *G. duodenalis* infection is usually attributed to the immaturity of their immune system when the first contact with the parasite occurs and poor hygiene habits compared with those of adults (1). The transmission of giardiasis occurs via the fecal-oral route and infection results from the ingestion of cysts present in food or water contaminated with feces (4,5). Direct transmission from person to person also contributes to the dissemination of the parasite among children attending day care centers and schools (1,6).

Although *G. duodenalis* is considered a unique species, advances in molecular biology techniques have revealed that the protozoan is a complex of species with genetic diversity but morphologically identical, which exhibits adaptation to different hosts (4,7,8). The related *Giardia* genotypes have been grouped into the eight main assemblages, A, B, C, D, E, F, G, and H, and their respective sub-assemblages (4,9,10). Differences in the gene sequences coding assemblages A and B have made it possible to distinguish genetic groups and subgroups which differ in host specificity (11). Assemblage A was classified into sub-assemblages AI to AIV where AI is usually reported in humans and animals, AII is exclusive to man, and AIII and AIV are unique to animals (12). Assemblage B includes sub-assemblages BIII and BIV identified in fecal samples obtained from humans, dogs, cats, horses, calves, and wild animals (11,13).

The geographical distribution of *G. duodenalis* human assemblages varies greatly around the world. In countries such as Bangladesh (14), Portugal (15), Germany (16), Uganda (17), and Syria (18), studies have reported the predominance of assemblage A. However, a higher prevalence of human infections by assemblage B was observed in Austria (19), Kenya (20), Libya (21), Canada (22), Egypt (23), and Argentina (24).

In Brazil, there are few studies describing the distribution *G. duodenalis* genotypes in humans. In Rio de Janeiro, Volotão, *et al.* (25), identified only assemblage A, mostly classified as AII. In São Paulo, the analysis of five isolates of axenic trophozoites had the same results as in Rio, i.e., only assemblage A, mostly AII (26). However, in another study conducted in São Paulo with isolates from children in day care centers, assemblage B predominated (27) while in Fortaleza, Kohli, *et al.* (28), amplified 58 isolates and found assemblage B in 74.1% of them, A in 15.5%, and mixed infections (A + B) in 10.3% whereas in the state of Minas Gerais, only type B was found (29). Recently, assemblage B was also reported in patients from the metropolitan area of Rio de Janeiro evidencing changes in the frequency patterns of assemblages A and B over the five-year study (30).

Notwithstanding the high frequency of *G. duodenalis* infection in Brazil, mainly in young children, the molecular epidemiology of the parasite has been poorly studied, especially in the northeastern region. In the present study, we characterized *G. duodenalis* isolates from preschool and schoolchildren in Salvador, Bahia, Brazil.

Materials and methods

Origin of samples

Giardia-positive stool samples were obtained from children up to 6 years old from two day care centers (46 from day care center 1 and 25 from day care center 2) supported by philanthropic institutions and from 39 children under 14 years of

age attending the clinical analysis laboratory of the Faculty of Pharmacy at the Federal University of Bahia. All children were users of health public services and came from low-income families. Positive samples were identified by centrifugal-sedimentation in water (31), centrifugal-fluctuation in zinc sulfate (32), and/or by coproantigen detection using a specific commercial enzyme immunoassay (ELISA; RIDASCREEN *Giardia*[™], R-Biopharm AG, Germany). To compare the frequencies of specific protozoa assemblages and sub-assemblages, children infected with *G. duodenalis* were divided according to their age and gender.

Molecular characterization of *G. duodenalis*

DNA extraction from feces and PCR conditions. DNA from *G. duodenalis* cysts was purified using QIAamp DNA Stool Mini Kit[™] (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's instructions with some modifications. For example, the time and temperature of the cell lysis step were increased to 10 min at 95°C and the DNA elution volume was reduced to 100 µl of the buffer.

A 753-bp fragment of the *beta-giardin* gene was amplified using forward primer G7 and reverse primer G759 (7). In the sequential nested PCR reaction, a 511-bp fragment was amplified using forward primer G99 and reverse primer G609 (33). In all cases, the PCR mixture consisted of 1X buffer containing 1.5 mM MgCl₂, 200 µM of each dNTP, 10 pmol of each primer, 2.5 units of *Taq* DNA polymerase (Invitrogen), and 1 µl of purified DNA in a final volume of 25 µl. The PCR reactions were performed as follows: An initial denaturation step of 5 min at 94°C for the first PCR and 15 min at 95°C for the nested-PCR followed by 35 cycles of 30 sec at 94°C, 30 sec of annealing (65°C for the primary *beta-giardin* PCR and 55°C for the nested PCR), and 60 s at 70°C with a final extension of 7 min at 72°C.

Additionally, *G. duodenalis* isolates identified as genotype A through the analysis of the *beta-giardin* gene were subjected to a semi-nested PCR (sn-PCR) for amplification of the 384-bp fragment using the direct primers G376 and reverse G759 under the same PCR conditions used for the amplification of the 753-bp *beta-giardin* fragment (7).

A 432-bp fragment of the *gdh* gene was amplified using semi-nested PCR as previously described (34). In the primary PCR reaction, the DNA fragment was amplified using forward primer *GDHeF* and reverse primer *GDHiR*. In the sequential semi-nested PCR reaction, a 432-bp fragment was amplified using forward primer *GDHiF* and reverse primer *GDHiR*. In all cases, the PCR mixture consisted of 1X buffer containing 2 mM MgCl₂, 200 µM of each dNTP (GC:TA = 3:1), 12.5 pmol of each primer, 1 unit of *Taq* DNA polymerase (Invitrogen), and 1 µl of purified DNA in a final volume of 25 µl for the primary PCR and 50 µl for the sn-PCR. The PCR reactions were performed as follows: An initial denaturation step of 5 min at 94°C followed by 40 cycles consisting of 30 s at 94°C, 20 s of annealing at 65°C and 45 s at 72°C with a final extension of 7 min at 72°C. All PCR products were analyzed by electrophoresis on ethidium bromide-stained 1% agarose gels.

Amplicon analyses by RFLP and sequencing. For the characterization of *Giardia* assemblages, 10 µl of the 511 bp *beta-giardin* amplicon were digested overnight with 10 U of *HaeIII* in a final reaction volume of 32 µl at 37°C (7). For identification of A sub-assemblages (A1, AII/AIII), the 384 bp fragment produced by snPCR was digested with the endonuclease *HhaI* as described above (33). The *gdh* gene was digested overnight at 37°C using 10 µl of the 432 bp amplicon of the snPCR and 10 U of the enzyme *NlaIV* (*BspLI*) in a final volume of 32 µl. Samples indicating the presence of assemblage B had the amplicons also digested with a second endonuclease, the *RsaI*, under the same conditions

to specify sub-assemblages BIII and BIV (34). Restriction fragments were analyzed by 3% agarose gel electrophoresis using a 50 bp molecular weight standard. The electrophoresis run was performed at 100 volts for two hours.

The isolates with mixed genotype patterns or inconclusive RFLP results were submitted to amplicon sequencing of the *beta-giardin* gene. PCR products were purified and sequenced by the MacroGen Inc. sequencing service (MacroGen Inc., Seoul, Korea). Nucleotide sequences and electropherograms were analyzed and edited using the program CLC Main Workbench™, version 8.0 (CLC Bio, Qiagen). To determine the genotype of each sample, the tree phylogenetic analysis was performed using the neighbor-joining method using the MEGA 6 software (35). *Beta-giardin* gene references corresponding to the different *G. duodenalis* assemblages or sub-assemblages were obtained from GenBank (AY072723, sub-assemblage AII; KR051224, sub-assemblage AI; GQ337974, assemblage B; AY072726, sub-assemblage BIII; AY072725, sub-assemblage BIV; and GQ337973, assemblage E). Sequences were deposited in GenBank under accession numbers MG845536 to MG845549.

Statistical analysis

The data were analyzed using the IBM SPSS™ software for Windows and the statistical analyses were performed with the GraphPad InStat™ program (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA). The chi-squared test was used to compare the frequency of *G. duodenalis* assemblages and sub-assemblages according to the age and gender of children while the Kruskal-Wallis followed by Dunn post-test was performed to compare numerical variables. A probability of less than 0.05 was considered significant.

Ethical considerations

The Ethics Committee of the Nursing School at the Federal University of Bahia, Brazil, approved the study (project approval number 907.867).

Children whose parents agreed to participate in the study and signed an informed consent form were enrolled during the research period. Children over 8 years of age were also informed about the research and signed a consent form. All parasitological test results were sent to the children's parents and individuals with parasitic infections were adequately treated by pediatricians when necessary.

Results

Genotyping and subgenotyping of *G. duodenalis* isolates

From the 110 samples positive for *G. duodenalis*, 80 (72.7%) had the DNA successfully amplified in one or both genes (Table 1). Fifty-three (48.2%) isolates were amplified in both loci analyzed, 6 (5.4%) amplified only *beta-giardin*, and 21 (19.1%) only *gdh* (Table 1).

The PCR-RFLP analysis of both target genes and the sequencing of *beta-giardin* revealed assemblage A as the most frequent in the general population as it was found in 77.5% (62/80) of the isolates ($p < 0.05$). Assemblage B was identified in 22.5% (18/80) of the *G. duodenalis* samples (Table 2).

When groups were analyzed separately, assemblage A was significantly more frequent than B ($p < 0.05$) in samples from day care center 1 and laboratory users, whereas in day care center 2 there was no statistical difference in the occurrence of these two genetic types (Table 2). Assemblage B in children was significantly more frequent in day care center 2 (11/18, 61.1%, $p < 0.05$) than in the other groups.

Overall, sub-assemblage All was the most frequent (47/80, 58.8%) followed by AI (15/80, 18.8%). Of the 18 *G. duodenalis* samples identified as assemblage B, 13 were successfully sub-classified as BIII (5.0%) and BIV (11.2%) (Table 2).

Giardia duodenalis sub-assemblage distribution also differed among groups: AI was found only in children's samples from the routine laboratory and 10 of these 15 isolates (66.7%) were from children under six years of age, i.e., in the same age range as children from the day care centers. A significant predominance of All sub-assemblage ($p < 0.05$; 83.9%) was observed in day care center 1. On the other hand, although All was the most frequent (54.2%) type in day care center 2, no significant difference was found compared to assemblage B frequency (45.8%). In both day care centers, only All was detected among *G. duodenalis* isolates identified as assemblage A.

Distribution of sub-assemblages by gender and age

There was no significant difference in *G. duodenalis* sub-assemblage the distribution as regards children's gender but there was a difference regarding their age: AI sub-assemblage was more frequently detected in children between 3 and 10 years of age while All was predominant in children under 2 years (Table 3). Although few BIV isolates were characterized, they were mostly identified in young children up to 2 years of age.

Table 1. Frequency of *beta-giardin* and *gdh* genes amplification

Target gene	n	(%)
<i>beta-giardin</i>	6	(5.4)
<i>gdh</i>	21	(19.1)
<i>beta-giardin + gdh</i>	53	(48.2)
Non-amplified	30	(27.3)
Total	110	(100.0)

Table 2. Distribution of *Giardia duodenalis* assemblages by children groups

	Frequency of assemblages and sub-assemblages in children groups			
	n (%)			
	Day care center 1 (n=31)	Day care center 2 (n=24)	Laboratory users (n=25)	Total (n=80)
Assemblages				
A	26 (83.9) ^{a,b}	13 (54.2)	23 (92) ^c	62 (77.5) ^d
B	5 (16.1) ^{a,e}	11 (45.8) ^e	2 (8) ^e	18 (22.5) ^d
Sub-assemblages				
AI	-	-	15 (60.0)	15 (18.8) ^c
All	26 (83.9) ^{a,b}	13 (54.2) ^b	8 (32.0) ^b	47 (58.8) ^{c,d,e}
B (non-subtyped)	1 (3.2)	3 (12.5)	1 (4.0)	5 (6.2)
BIII	4 (12.9) ^a	-	-	4 (5.0) ^d
BIV	-	8 (33.3)	1 (4.0)	9 (11.2) ^e

^{abcde} Equal letters indicate statistically significant differences ($p < 0.05$, chi-squared test) in the frequency of assemblages and sub-assemblages among the groups.

Table 3. Distribution of *G. duodenalis* sub-assemblages by gender and age

	Frequency of sub-assemblages in children groups					
	n (%)					
Gender	n	AI (n=15)	All (n=47)	BIII (n=4)	BIV (n=9)	*B (n=5)
Female	43	10 (66.7)	24 (51.1)	1 (25)	5 (55.6)	3 (60)
Male	37	5 (33.3)	23 (48.9)	3 (75)	4 (44.4)	2 (40)
Age (years)						
0 - 2	40	2 (13.3) ^{a,b}	27 (57.4) ^c	1 (25.0)	7 (77.8)	3 (60)
3 - 6	31	8 (53.3) ^a	16 (34.0) ^c	3 (75.0)	2 (22.2)	2 (40)
7 - 10	5	5 (33.3) ^b	0 (0.0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)
11 - 14	4	0 (0)	4 (8.5) ^c	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^{abc} Equal letters indicate statistically significant differences ($p < 0.05$, chi-squared test) in the frequency of sub-assemblages among the groups. * Non-subtyped assemblage B samples

Discussion

Advances in molecular biology studies of *G. duodenalis* have shown that the parasite is a multispecies complex with little variation in their morphology but with a great genetic variability. This species is classified into eight distinct assemblages (A-H) but only A and B are regularly found in humans, although they can be detected in other domestic and wild animals (8,10,36,37).

Despite the high prevalence of giardiasis in Brazil, there are few studies on the genetic diversity of *G. duodenalis*. It is rare to find reports from the northeastern region of the country and there are no data of assemblage distribution in the state of Bahia.

In our study, we performed the molecular characterization of 110 isolates of *G. duodenalis* from children living in Salvador who were divided into two groups: children who attended day care centers and those who were seen in a public clinical laboratory. All the isolates were subjected to PCR to amplify *beta-giardin* and *gdh* gene fragments. Eighty (72.7%) samples were successfully amplified in at least one of the genes analyzed with slightly greater success in the amplification rate of *gdh* (67.2%) than in *beta-giardin* (53.6%). These genes are often used to detect and/or genotype *Giardia* isolates from fecal samples but differences in their amplifications have been reported (27,30) suggesting that the presence of divergences between the genomic sequences and primers used for PCR may result in the reduction or even lack of amplification (37,38).

Thirty (27.3%) of the isolates in this study did not amplify any of the genes tested. The negative PCR results could be explained by the presence of fecal DNA polymerase inhibitors, such as bilirubin, bile salts, hemoglobin, phenolic compounds, and complex polysaccharides, which are co-purified during the extraction of genomic DNA (39,40). These PCR inhibitors may vary in amount and specific characteristics depending on the diet of each individual.

In this study, we detected assemblages A (77.5%) and B (22.5%) with a significant predominance of the former, as found in Spain (41), Germany (16), Portugal (15), Uganda (17), Egypt (42), Syria (18), and Jamaica (43). These results contrast with those from Austria (19), Kenya (20), Libya (21), Canada (22), and Afghanistan (44) where a higher prevalence of assemblage B has been observed. In Latin America, assemblage B has been predominant in Colombia and Argentina, assemblage A in México (45,46) while no difference among these molecular groups was observed in Cuba (47).

In Brazil, due to the huge territorial dimension of the country, the prevalence of *G. duodenalis* assemblages varies between regions. Recent studies in day care children in São Paulo showed a predominance of assemblage B (27) while in pre-school children from a Rio de Janeiro slum, assemblage A was predominant (26). In Fortaleza (28), Minas Gerais (29), and Paraná (48), B molecular isolates were more frequent. However, in studies conducted in Amazonas (49), Rio de Janeiro (30), São Paulo (50), and Santa Catarina (51), assemblages A and B were found in similar proportions. It is important to note that the majority of studies in Brazil performed molecular characterization of less than 50 *G. duodenalis* isolates (26,29,48,50-53). In contrast, in our study, 80 isolates of *G. duodenalis* from different groups of children were analyzed.

Regarding our sampling, we found differences in *G. duodenalis* assemblage distribution between groups: In day care center 1, assemblage A was the most prevalent (83.9%; $p < 0,05$) while no significant differences between A (54.2%) and B (45.8%) occurrence were observed in day care center 2. The dissemination of *G. duodenalis* cysts through person-to-person contact, common in day care centers, can promote the concentration of certain molecular isolates (27), which may justify the predominance of assemblage A in day care center 1. Additionally, the presence of more than one assemblage in day care center 2 reflects multiple sources of exposure possibly associated with the socioeconomic vulnerability of children seen at this center (54). Considering that the children from the public laboratory group came from locations in Salvador with no relationship among them, the predominance of assemblage A (92%) suggests a higher frequency of environmental dissemination of this molecular type in the city either through contaminated drinking water and/or food, greens, and other vegetables.

Regarding sub-assemblage characterization, All was the most frequently detected in 58.8% of cases (47/80) followed by AI (18.8%), BIV (11.2%), and BIII (5.0%). Similarly, studies in other countries have reported a predominance of All sub-assemblage in children (18,41,55,56) and also in some studies conducted in Brazil (30,51,53). However, our results contrast with studies conducted in Rio de Janeiro where most of the isolates were identified as AI (25) while in Paraná (48) and in a day care center in São Paulo (27) BIV predominated. The higher frequency of the All sub-genotype in our study suggests that transmission of giardiasis occurs mainly through an anthroponotic route (direct or indirect) since this subtype is predominantly isolated from humans (8,10).

When we specifically analyzed the distribution of the sub-assemblages in the samples from the two day care centers, there was a higher occurrence of All followed by BIII and BIV. The detection of these subtypes corroborates reports of the role of person-to-person transmission of giardiasis due to agglomeration of individuals in childcare centers since they are predominantly found in humans (36,57), a hypothesis also supported by the absence of the AI sub-assemblage, frequently found in domestic and livestock animals (36). On the other hand, AI sub-assemblage was detected in the majority of children (60.0%, 15/25) from the public clinical laboratory group. This molecular type is more frequently associated with infection in animals than in humans (8,46) suggesting that poor treatment of drinking water, contamination of water reservoirs with animal excreta, and/or contact with pets (dogs and cats) may be factors involved in the exposure to the parasite in this group.

The occurrence of mixed human infections involving different *G. duodenalis* molecular isolates has been reported in previous studies with rates varying from 2 to 21% and higher in developing countries (7,18,20,33,45,58). In our study, isolates with an RFLP pattern suggestive of mixed infections were not confirmed by *beta-giardin* gene sequencing. The occurrence of mixed infections by various *G. duodenalis* assemblages/sub-assemblages reflects the complex circulation of the parasite in the environment, the exposure of this population to multiple sources of infection, and the lack of cross-immunity between different molecular isolates (20). On the other hand, the occurrence of RFLP profiles suggestive of the concomitant presence of two or more genotypes in the same sample can also be attributed to the heterozygous allelic sequence of the target gene (13), as demonstrated by Morrison, *et al.* (59), in the *G. duodenalis* genome project.

There were no significant differences in *G. duodenalis* sub-assembly frequency by gender in this study, which agrees with previous reports (18,60), although another study found *G. duodenalis* molecular type B as the most frequent in females (61). Our results also showed that All sub-assembly frequency was significantly higher in the 0-2 year age group while the AI was higher in children 3-6 years of age. These results corroborate results from studies reporting a higher prevalence of All genotype in younger children (18,62). The high infection rate of All in younger children can be explained by sub-standard hygiene habits facilitating the transmission of this predominantly anthroponotic sub-assembly. However, the higher frequency of AI infection in the 3-6 age range may be due to progressive contact with pets possibly facilitating the dissemination of this zoonotic isolate. Nevertheless, we cannot exclude the possibility of intestinal colonization by a new *G. duodenalis* molecular type due to active immunological memory against a previously eliminated isolate. In fact, studies conducted in Rio de Janeiro at different periods suggest the substitution of one *G. duodenalis* genetic isolate for another in the population (25,30).

In our study, 91.8% of the children infected with *G. duodenalis* did not have diarrhea or relevant gastrointestinal symptoms at the time of fecal analysis. Among the giardiasis cases analyzed, out of 9 children (8.2%) seen at a clinical analysis laboratory seven were symptomatic and had characterized while only two of them had diarrhea (both infected with AI sub-assembly). The other five had other gastrointestinal symptoms (2 were infected with sub-assembly All, 2 with AI, and 1 with assembly B). Given the limited number of symptomatic individuals in our study, it was not possible to evaluate associations between molecular isolates and symptoms. However, it is important to emphasize that asymptomatic children play a role as cyst disseminators in day care centers and in the environment.

Although most *G. duodenalis* carriers studied were asymptomatic (predominantly of assembly A), it is important to highlight the similar distribution of A and B molecular groups in one of the day care centers suggesting that factors intrinsic to the host (age, nutritional status, immunological response, intestinal microbiota) are more relevant in triggering disease than the parasite molecular type involved.

This is one of the few studies of *G. duodenalis* genetic characterization undertaken in northeastern Brazil and the first one in the state of Bahia. The results show that although All sub-assembly predominated in the analyzed population suggesting that anthroponotic transmission is more common in our environment, there is a high molecular variability of *G. duodenalis* isolates, which evidences that zoonotic transmission routes can also be present. Apparently, in early childhood, there is a preferential susceptibility to All *G. duodenalis* sub-assembly, which changes to AI and possibly BIV in children over three years of age and is maybe related to the development of a sub-assembly-specific immune response.

More studies analyzing different groups parasitized by *G. duodenalis* with a variety of clinical conditions are necessary for a better understanding of the molecular epidemiology of giardiasis.

References

1. Nesti MM, Goldbaum M. Infectious diseases and daycare and preschool education. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:299-312. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.199.0.42.206>

2. Papier K, Williams GM, Luceres-Catubig R, Ahmed F, Olveda RM, McManus DP, *et al.* Childhood malnutrition and parasitic helminth interactions. *Clin Infect Dis.* 2014;59:234-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu211>
3. Yones DA, Galal LA, Abdallah AM, Zaghlol KS. Effect of enteric parasitic infection on serum trace elements and nutritional status in upper Egyptian children. *Trop Parasitol.* 2015;5:29-35. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.145581>
4. Thompson RCA. The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Vet Parasitol.* 2004;126:15-35. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.09.008>
5. Ryan U, Hijjawi N, Feng Y, Xiao L. *Giardia*: An under-reported foodborne parasite. *Int J Parasitol.* 2019;49:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.07.003>
6. Thompson RCA. Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. *Int J Parasitol.* 2000;30:1259-67. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00127-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00127-2)
7. Cacciò SM, De Giacomo M, Pozio E. Sequence analysis of the beta-giardin gene and development of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay to genotype *Giardia duodenalis* cysts from human faecal samples. *Int J Parasitol.* 2002;32:1023-30. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(02\)00068-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(02)00068-1)
8. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:110-40. <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-10>
9. Plutzer J, Ongerth J, Karanis P. *Giardia* taxonomy, phylogeny and epidemiology: Facts and open questions. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;213:321-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.06.005>
10. Thompson RCA, Ash A. Molecular epidemiology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections. *Infect Genet Evol.* 2016;40:315-23. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.09.028>
11. Monis PT, Andrews RH, Mayrhofer G, Ey PL. Genetic diversity within the morphological species *Giardia intestinalis* and its relationship to host origin. *Infect Genet Evol.* 2003;3:29-38. [https://doi.org/10.1016/S1567-1348\(02\)00149-1](https://doi.org/10.1016/S1567-1348(02)00149-1)
12. Ballweber LR, Xiao L, Bowman DD, Kahn G, Cama VA. Giardiasis in dogs and cats: Update on epidemiology and public health significance. *Trends Parasitol.* 2010;26:180-9. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.02.005>
13. Sprong H, Cacciò SM, van der Giessen JWB, ZOOPNET network and partners. Identification of zoonotic genotypes of *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e558. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000558>
14. Haque R, Roy S, Kabir M, Stroup SE, Mondal D, Houpt ER. *Giardia* assemblage A infection and diarrhea in Bangladesh. *J Infect Dis.* 2005;192:2171-3. <https://doi.org/10.1086/498169>
15. Sousa MC, Morais JB, Machado JE, Poireres-da-Silva J. Genotyping of *Giardia lamblia* human isolates from Portugal by PCR-RFLP and sequencing. *J Eukaryot Microbiol.* 2006;53:174-6. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2006.00221.x>
16. Karanis P, Ey PL. Characterization of axenic isolates of *Giardia intestinalis* established from humans and animals in Germany. *Parasitol Res.* 1998;84:442-9. <https://doi.org/10.1007/s004360050427>
17. Johnston AR, Gillespie TR, Rwego IB, McLachlan TLT, Kent AD, Goldberg TL. Molecular epidemiology of cross-species *Giardia duodenalis* transmission in western Uganda. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e683. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000683>
18. Skhal D, Aboualchamat G, Al Mariri A, Al Nahhas S. Prevalence of *Giardia duodenalis* assemblages and sub-assemblages in symptomatic patients from Damascus city and its suburbs. *Infect Genet Evol.* 2017;47:155-60. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.11.030>
19. Lee MF, Auer H, Lindo JF, Walochnik J. Multilocus sequence analysis of *Giardia* spp. isolated from patients with diarrhea in Austria. *Parasitol Res.* 2017;116:477-81. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5306-9>
20. Mbae C, Mulinge E, Guleid F, Wainaina J, Waruru A, Njiru ZK, *et al.* Molecular characterization of *Giardia duodenalis* in children in Kenya. *BMC Infect Dis.* 2016;16:135. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1436-z>
21. Osman M, El Safadi D, Cian A, Benamrouz S, Nourrisson C, Poirier P, *et al.* Prevalence and risk factors for intestinal protozoan infections with *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Blastocystis* and *Dientamoeba* among schoolchildren in Tripoli, Lebanon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004496. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004496>

22. Iqbal A, Goldfarb DM, Slinger R, Dixon BR. Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia duodenalis* in diarrhoeic patients in the Qikiqtani Region, Nunavut, Canada. *Int J Circumpolar Health*. 2015;74:27713. <https://doi.org/10.3402/ijch.v74.27713>
23. Fahmy HM, El-Serougi AO, El Deeb HK, Hussein HM, Abou-Seri HM, Klotz C, *et al.* *Giardia duodenalis* assemblages in Egyptian children with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1573-81. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2389-7>
24. Minvielle MC, Molina NB, Polverino D, Basualdo JA. First genotyping of *Giardia lamblia* from human and animal feces in Argentina, South America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:98-103. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762008000100015>
25. Volotão AC, Costa-Macedo LM, Haddad FSM, Brandão A, Peralta JM, Fernandes O. Genotyping of *Giardia duodenalis* from human and animal samples from Brazil using beta-giardin gene: A phylogenetic analysis. *Acta Trop*. 2007;102:10-9. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2007.02.010>
26. Coradi ST, David EB, Oliveira-Sequeira TC, Ribolla PE, Carvalho TB, Guimarães S. Genotyping of Brazilian *Giardia duodenalis* human axenic isolates. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2011;17:353-7. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992011000300016>
27. Oliveira-Arbex AP, David EB, Oliveira-Sequeira TCG, Bittencourt GN, Guimarães S. Genotyping of *Giardia duodenalis* isolates in asymptomatic children attending daycare centre: Evidence of high risk for anthroponotic transmission. *Epidemiol Infect*. 2016;144:1418-28. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002514>
28. Kohli A, Bushen OY, Pinkerton RC, Houpt E, Newman RD, Sears CL, *et al.* *Giardia duodenalis* assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:718-25. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.03.002>
29. Santos CK, Grama DF, Limongi JE, Costa FC, Couto TR, Soares RM, *et al.* Epidemiological, parasitological and molecular aspects of *Giardia duodenalis* infection in children attending public daycare centers in southeastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106:473-9. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.05.011>
30. Faria CP, Zanini GM, Dias GS, da Silva S, Sousa MC. Molecular characterization of *Giardia lamblia*: First report of Assemblage B in human isolates from Rio de Janeiro (Brazil). *PLOS ONE*. 2016;11:e0160762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160762>
31. Pacheco FT, Silva RK, Martins AS, Oliveira RR, Alcântara-Neves NM, Silva MP, *et al.* Differences in the detection of *Cryptosporidium* and *Isospora (Cystoisospora)* oocysts according to the fecal concentration or staining method used in a clinical laboratory. *J Parasitol*. 2013;99:1002-8. <https://doi.org/10.1645/12-33.1>
32. Faust EC, Sawitz W, Tobie J, Odom V, Peres C, Lincicome DR. Comparative efficiency of various technics for the diagnosis of protozoa and helminths in feces. *J Parasitol*. 1938;25:241-62. <https://doi.org/10.2307/3272508>
33. Lalle M, Pozio E, Capelli G, Bruschi F, Crotti D, Cacciò SM. Genetic heterogeneity at the beta-giardin locus among human and animal isolates of *Giardia duodenalis* and identification of potentially zoonotic subgenotypes. *Int J Parasitol*. 2005;35:207-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.10.022>
34. Read CM, Monis PT, Thompson RC. Discrimination of all genotypes of *Giardia duodenalis* at the glutamate dehydrogenase locus using PCR-RFLP. *Infect Genet Evol*. 2004;4:125-30. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2004.02.001>
35. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013;30:2725-9. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>
36. Ryan U, Cacciò SM. Zoonotic potential of *Giardia*. *Int J Parasitol*. 2013;43:943-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.06.001>
37. Wang H, Zhao G, Chen G, Jian F, Zhang S, Feng C, *et al.* Multilocus genotyping of *Giardia duodenalis* in dairy cattle in Henan, China. *PLOS ONE*. 2014; 9:e100453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100453>
38. Broglia A, Weitzel T, Harms G, Cacciò SM, Nöckler K. Molecular typing of *Giardia duodenalis* isolates from German travellers. *Parasitol Res*. 2013;112:3449-56. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3524-y>
39. Wilke H, Robertson LJ. Preservation of *Giardia* cysts in stool samples for subsequent PCR analysis. *J Microbiol Methods*. 2009;78:292-6. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.06.018>

40. Kuk S, Yazar S, Cetinkaya U. Stool sample storage conditions for the preservation of *Giardia intestinalis* DNA. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107:965-8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000800001>
41. Azcona-Gutiérrez JM, de Lucio A, Hernández-de-Mingo M, García-García C, Soria-Blanco LM, Morales L, et al. Molecular diversity and frequency of the diarrheagenic enteric protozoan *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in a hospital setting in Northern Spain. PLOS ONE. 2017;12:e0178575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178575>
42. Hussein AH, Rashed SM, El-Hayawan IA, Aly NSM, Abou Ouf EA, Ali AT. Intestinal parasite infections and accuracy of direct thin and thick smear, formol-ether sedimentation, centrifugal flotation, and mini-FLOTAC techniques among patients with gastrointestinal tract disorders from the Greater Cairo Region, Egypt. Am J Trop Med Hyg. 2017;96:589-94. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0436>
43. Lee MF, Cadogan P, Eytle S, Copeland S, Walochnik J, Lindo JF. Molecular epidemiology and multilocus sequence analysis of potentially zoonotic *Giardia* spp. from humans and dogs in Jamaica. Parasitol Res. 2017;116:409-14. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5304-y>
44. Kasaei R, Carmena D, Jelowdar A, Beirumvand M. Molecular genotyping of *Giardia duodenalis* in children from Behbahan, southwestern Iran. Parasitol Res. 2018;117:1425-31. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-5826-6>
45. Ramírez JD, Heredia RD, Hernández C, León CM, Moncada LI, Reyes P, et al. Molecular diagnosis and genotype analysis of *Giardia duodenalis* in asymptomatic children from a rural area in central Colombia. Infect Genet Evol. 2015;32:208-13. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.03.015>
46. García-Cervantes PC, Báez-Flores ME, Delgado-Vargas F, Ponce-Macotela, M, Nawa Y, De-la-Cruz-Otero MDC, et al. *Giardia duodenalis* genotypes among schoolchildren and their families and pets in urban and rural areas of Sinaloa, Mexico. J Infect Dev Ctries. 2017;11:180-7. <https://doi.org/10.3855/jidc.8223>
47. Torres-Romero JC, Euan-Canto AJ, Benito-González N, Padilla-Montaño N, Huchin-Chan C, Lara-Riegos J, et al. Intestinal parasites and genotyping of *Giardia duodenalis* in children: First report of genotype B in isolates from human clinical samples in Mexico. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:388-90. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140507>
48. Colli CM, Bezagio RC, Nishi L, Bignotto TS, Ferreira ÉC, Falavigna-Guilherme AL, et al. Identical assemblage of *Giardia duodenalis* in humans, animals and vegetables in an urban area in southern Brazil indicates a relationship among them. PLOS ONE. 2015;10:e0118065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118065>
49. Coronato Nunes B, Pavan MG, Jaeger LH, Monteiro KJL, Xavier SCC, Monteiro FA, et al. Spatial and molecular epidemiology of *Giardia intestinalis* deep in the Amazon, Brazil. PLOS ONE. 2016;11:e0158805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158805>
50. David ÉB, Guimarães S, de Oliveira AP, Goulart de Oliveira-Sequeira TC, Nogueira Bittencourt G, Moraes Nardi AR, et al. Molecular characterization of intestinal protozoa in two poor communities in the State of São Paulo, Brazil. Parasit Vectors. 2015;8:103. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0714-8>
51. Quadros RM, Weiss PHE, Marques, SMT, Milette LC. Potential cross-contamination of similar *Giardia duodenalis* assemblage in children and pet dogs in southern Brazil, as determined by PCR-RFLP. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016;58:66. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658066>
52. Fantinatti M, Bello AR, Fernandes O, Da-Cruz AM. Identification of *Giardia lamblia* assemblage E in humans points to a new anthroponotic cycle. J Infect Dis. 2016;214:1256-9. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiw361>
53. Seguí R, Muñoz-Antoli C, Klisiowicz DR, Oishi CY, Köster PC, de Lucio A, et al. Prevalence of intestinal parasites, with emphasis on the molecular epidemiology of *Giardia duodenalis* and *Blastocystis* sp., in the Paranaguá Bay, Brazil: A community survey. Parasit Vectors. 2018;11:490. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3054-7>
54. Durigan M, Abreu AG, Zucchi MI, Franco RMB, de Souza AP. Genetic diversity of *Giardia duodenalis*: Multilocus genotyping reveals zoonotic potential between clinical and environmental sources in a metropolitan region of Brazil. PLOS ONE. 2014;9:e115489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115489>
55. Boontanom P, Pipatsatitpong D, Tan-Ariya P, Mungthin M, Siripattanapong S, Naaglor T, et al. Incidence and risk factors of *Giardia duodenalis* infection in an orphanage, Thailand. Trop Biomed. 2014;31:525-33.

56. Wegayehu T, Karim MR, Li J, Adamu H, Erko B, Zhang L, *et al.* Multilocus genotyping of *Giardia duodenalis* isolates from children in Oromia Special Zone, central Ethiopia. *BMC Microbiol.* 2016;16:89. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0706-7>
57. Mateo M, Mateo M, Montoya A, Bailo B, Saugar JM, Aguilera M, *et al.* Detection and molecular characterization of *Giardia duodenalis* in children attending day care centers in Majadahonda, Madrid, Central Spain. *Medicine.* 2014;93:e75. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000075>
58. Damitie M, Mekonnen Z, Getahun T, Santiago D, Leyns L. Molecular epidemiology of *Giardia duodenalis* infection in humans in Southern Ethiopia: A triosephosphate isomerase gene-targeted analysis. *Infect Dis Poverty.* 2018;7:17. <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0397-4>
59. Morrison HG, McArthur AG, Gillin FD, Aley SB, Adam RD, Olsen GJ, *et al.* Genomic minimalism in the early diverging intestinal parasite *Giardia lamblia*. *Science.* 2007;317:19216. <https://doi.org/10.1126/science.1143837>
60. Naba MT, Muhammed OM, Yassir DK. Iraqi genotyping of *Giardia lamblia* (A,B,E,F) in human stool in AL-Muthanna province –Iraq. *Int J Adv Res.* 2015;3:757-71.
61. Mohammed Mahdy AK, Surin J, Wan KL, Mohd-Adnan A, Al-Mekhlafi MSH, Lim YAL. *Giardia intestinalis* genotypes: Risk factors and correlation with clinical symptoms. *Acta Trop.* 2009;112:67-70. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.06.012>
62. Tamer GS, Kasap M, Er DK. Genotyping and phylogenetic analysis of *Giardia duodenalis* isolates from Turkish children. *Med Sci Monit.* 2015;21:526-32. <https://doi.org/10.12659/MSM.892318>

Comunicación breve

Asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia

Adalberto Campo-Arias¹, Yuli Paola Suárez-Colorado², Carmen Cecilia Caballero-Domínguez³

¹ Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

² Programa de Psicología, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia.

³ Programa de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

Introducción. La prevalencia del consumo de *Cannabis* sigue en aumento en el mundo, especialmente, entre adolescentes. Dicho consumo se sobrepone al de cigarrillos y otras sustancias lícitas e ilícitas, y se ha asociado con síntomas depresivos e incremento del riesgo suicida. En el contexto colombiano poco se conoce sobre la relación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo de suicidio.

Objetivo. Evaluar la asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal con una muestra probabilística de estudiantes de media vocacional entre los 13 y los 17 años de edad en colegios oficiales y privados. Se indagó sobre el consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida y se cuantificó el riesgo suicida con la *Center for Epidemiologic Studies on Depression Scale*. Las puntuaciones superiores a ocho se categorizaron como riesgo suicida elevado. Se estimó la razón de oportunidad (OR) cruda y la ajustada.

Resultados. Participaron 1.462 estudiantes. La media para la edad fue de 14,4 años (desviación estándar, DE=0,8) y el 60,3 % correspondía a mujeres. La prevalencia del consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida fue del 11,6 % (IC_{95%} 10,0-13,2) y el 13,3 % (IC_{95%} 11,6-15,0) de los estudiantes presentó riesgo suicida elevado. El consumo de *Cannabis* se asoció con dicho riesgo ajustado por otras variables (OR=1,88; IC_{95%} 1,23-2,88).

Conclusiones. El consumo de *Cannabis* se asoció con el riesgo suicida elevado en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia. Es necesario analizar otras variables que pueden mediar esta asociación.

Palabras clave: fumar marihuana; suicidio; adolescente; estudiantes; salud pública; estudios transversales.

Association between the use of *Cannabis* and elevated suicide risk in high school adolescents from Santa Marta, Colombia

Introduction: The use of *Cannabis* continues to increase worldwide, especially among adolescents. This use overlaps with cigarette smoking and other illicit and licit drugs and is associated with depressive symptoms and suicide risk. In our national context, little is known about the relationship between *Cannabis* use and suicide risk.

Objective: To evaluate the association between *Cannabis* use and elevated suicide risk in high school adolescents in Santa Marta, Colombia.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study with a probabilistic sample of high school students between 13 and 17 years of age from official and private schools. We analyzed the use of *Cannabis* some time in life and suicide risk was quantified using the suicide ideation scale designed by the Center for Epidemiological Studies on Depression. Scores greater than eight were categorized as a high suicide risk. The crude and adjusted opportunity ratio (OR) was estimated.

Results: A total of 1,462 students participated. Their mean age was 14.4 years (SD=0.8) and 60.3% were women. The lifetime prevalence of *Cannabis* use was 11.6% (95%CI: 10.0-13.2) and 13.3% of the students reported high suicide risk (95%CI: 11.6-15.0). *Cannabis* consumption was associated with high suicide risk adjusted by other variables (OR=1.88; 95%CI: 1.23-2.88).

Conclusions: *Cannabis* use was associated with high suicide risk in high school adolescents in Santa Marta, Colombia. Other variables should be studied in order to further examine this association.

Keywords: marijuana smoking; suicide; adolescent; students; public health; cross-sectional studies.

Recibido: 16/04/2019

Aceptado: 05/06/2020

Publicado: 08/06/2020

Citación:

Campo-Arias A, Suárez-Colorado YP, Caballero-Domínguez CC. Asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia. *Biomédica*. 2020;40:569-77.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4988>

Correspondencia:

Adalberto Campo-Arias, Programa de Medicina, Universidad del Magdalena, Carrera 32 N° 22-08, Santa Marta, Colombia
Teléfono: (575) 438 1000, extensión 1339
acampo@unimagdalena.edu.co

Contribución de los autores:

Adalberto Campo-Arias: obtención de la financiación. Todos los autores participaron en la concepción y diseño del trabajo, la recolección, análisis e interpretación de los datos, la obtención de resultados y la redacción del manuscrito.

Financiación:

Este estudio fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad del Magdalena (Convocatoria Fonciencias 2017).

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

En el contexto mundial el *Cannabis* es la sustancia ilegal más usada y la prevalencia anual de consumo equivale al 3,8 % de la población general (1). En la adolescencia, es frecuente comenzar el consumo de sustancias ilegales. En Colombia, aproximadamente el 10 % de los adolescentes reporta haber consumido *Cannabis* alguna vez en la vida (2). Dicho consumo se considera un comportamiento de riesgo para la salud y está relacionado con múltiples factores individuales y del contexto sociocultural. El consumo de *Cannabis* se asocia con consecuencias negativas para la salud física y mental a corto y a largo plazo (3).

Otras amenazas para la salud en la adolescencia son las lesiones accidentales y los problemas de salud mental. A nivel mundial, el suicidio es la segunda causa de muerte en adolescentes (4) y, en Colombia, la prevalencia actual de ideación suicida en adolescentes alcanza el 6,6 %, los planes suicidas, el 1,8 %, y la historia de intento de suicidio, el 2,5 % (5).

Los comportamientos suicidas representan un problema de salud pública, no solo por las implicaciones individuales, familiares, sociales y económicas, sino también por las dificultades para su prevención, dada la compleja imbricación de las variables asociadas con la observación clínica (6).

La asociación entre el consumo de *Cannabis* y el incremento del riesgo suicida no siempre ha sido constante en los estudios consultados. Por ejemplo, en una muestra de 86.256 adolescentes entre los 12 y los 15 años residentes en 21 países de bajos y medianos ingresos (Colombia no estuvo incluido), Carvalho, *et al.* (7), observaron que el consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida se asoció significativamente con el intento de suicidio (OR=2,30; IC_{95%} 1,74-3,04). Sin embargo, Chabrol, *et al.* (8), en su estudio de 972 estudiantes con un promedio de edad de 17 años, hallaron que el uso de *Cannabis* y la ideación suicida no se encontraban relacionados (beta=0,03; p=0,31). No obstante, en un par de revisiones sistemáticas y metaanálisis se concluyó que el consumo de *Cannabis*, con diferentes frecuencias o intensidad de uso, incrementaba en forma estadísticamente significativa el riesgo suicida (9,10).

Son varias las hipótesis que tratan de explicar la asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida. El modelo racional o de bienestar plantea que el consumo de sustancias psicoactivas precipita o facilita los comportamientos suicidas en adolescentes cuando su uso trae consecuencias negativas (11,12). Otra propuesta propone que los adolescentes con comportamientos suicidas consumen sustancias psicoactivas como una forma de automedicación contra las emociones negativas o para manejar los síntomas de los episodios depresivos (13). Un tercer planteamiento propone que el consumo de *Cannabis* y los comportamientos suicidas se presentan porque existe una predisposición común, genética y ambiental (14).

En el presente estudio, se analizó la asociación entre el consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida y el riesgo suicida ajustado por el funcionamiento familiar, y la presencia de síntomas depresivos y de estrés postraumático. En el contexto colombiano se conoce poco sobre la relación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida y los hallazgos del presente estudio se suman al debate sobre los eventuales efectos de la legalización y del consumo medicinal del *Cannabis* desde la perspectiva de la salud mental pública (12,15,16).

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación del consumo de *Cannabis* y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de décimo y undécimo grado de Santa Marta, Colombia.

Materiales y métodos

Se presenta un análisis secundario de un estudio observacional analítico transversal que fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia. La participación en la investigación representó un riesgo mínimo para los estudiantes. Los padres o tutores de los participantes firmaron el consentimiento informado y los estudiantes dieron asentimiento voluntario. Se garantizó, asimismo, la confidencialidad y el anonimato de los cuadernillos de respuesta, acorde con la legislación colombiana (17).

Para el cálculo de la muestra, se consideró el universo de 10.810 estudiantes de media vocacional de décimo y undécimo grado de los registros de la Secretaría de Educación en el 2016.

Se estimó una muestra de 1.948 estudiantes y un 20 % de reposición ante eventuales pérdidas. La muestra se calculó para una prevalencia esperada del 50 %, lo que permitió contar con el mayor número de participantes. Se aceptó un error alfa del 5 % (precisión del 95 %) y un margen de error del 2 %. Este número total de participantes posibilitaba el cálculo de asociaciones con intervalos de confianza del 95 %, suficientemente estrechos para evitar un error de tipo II (beta), y hacer ajustes en las asociaciones hasta con un número de por lo menos 12 variables (18,19).

Los estudiantes se seleccionaron mediante muestreo probabilístico estratificado por conglomerados. Cada conglomerado correspondía a un salón de clase bajo el supuesto de que cada uno incluía 25 estudiantes. Los conglomerados se seleccionaron de manera aleatoria.

Los estudiantes entre 13 y 17 años diligenciaron, de forma anónima, un cuadernillo que incluía ítems del cuestionario sobre comportamiento de riesgo en jóvenes de la *Youth Risk Behavior Survey* (YRBS) para estudiantes de básica secundaria de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), cuya confiabilidad ha demostrado ser aceptable en diferentes poblaciones (20-23). El cuestionario también se ha empleado en adolescentes colombianos en estudios previos y los hallazgos han sido confiables (24).

Se recolectó la información sociodemográfica y se preguntó sobre el consumo de sustancias legales e ilegales (*Cannabis* y cocaína) alguna vez en la vida (20). Asimismo, se incluyeron varias escalas breves de medición para variables de interés, como la función familiar, los síntomas depresivos, los síntomas de estrés postraumático y la probabilidad de suicidio.

La función familiar se cuantificó mediante el cuestionario APGAR familiar, el cual se compone de cinco ítems que registran la percepción del sujeto sobre el funcionamiento del núcleo familiar durante los seis meses previos. Cada ítem ofrece cinco opciones de respuesta que se califican de cero a cuatro, por lo tanto, las puntuaciones totales pueden estar entre cero y veinte. Las puntuaciones menores de 15 se categorizaron como disfunción familiar (25). En adolescentes escolarizados de Colombia, esta escala presentó una aceptable coherencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,79 (26).

Los síntomas depresivos se cuantificaron con el cuestionario WHO-5 (*Well-Being Index*). Esta escala se compone de cinco ítems que exploran la presencia de síntomas durante las dos semanas anteriores. Ofrece cuatro opciones de respuesta para cada ítem, que se califican de cero a tres, en consecuencia, las puntuaciones totales pueden estar entre cero y 15. Las puntuaciones inferiores a nueve se categorizaron como riesgo de trastorno depresivo (27). Esta escala demostró un excelente desempeño psicométrico en adolescentes colombianos en un estudio anterior, con coeficiente alfa de Cronbach de 0,67 (28).

Se indagó sobre los síntomas de estrés postraumático mediante la escala breve de Davidson para trauma (*Davidson Trauma Scale*, DTS). Esta versión del instrumento se compone de cuatro ítems con cinco opciones de respuesta a las que se les asignan de cero a cuatro puntos. Las puntuaciones totales van de cero a 16. Las puntuaciones superiores a 12 se categorizaron como riesgo de estrés postraumático (29). En una muestra de participantes mayores de 15 años en Colombia, la versión extensa de este instrumento mostró una gran coherencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,97 (30).

El riesgo suicida se cuantificó con la escala del *Center for Epidemiologic Studies on Depression (CES-D)*, que se compone de cuatro preguntas sobre manifestaciones suicidas durante la semana anterior. La escala brinda cuatro opciones de respuesta que se califican de cero a tres, o sea que las puntuaciones totales pueden estar entre cero y 12. Las puntuaciones superiores a ocho se categorizaron como riesgo suicida elevado (31). Este cuestionario ha tenido un buen rendimiento psicométrico en adolescentes escolarizados colombianos, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,86 (32).

Análisis de datos

En el componente descriptivo se calcularon las distribuciones de frecuencia de las variables estudiadas, con intervalos de confianza de 95 % ($IC_{95\%}$) para las importantes. El consumo de *Cannabis* se consideró como la variable independiente, las variables demográficas como covariables y el riesgo suicida como la variable dependiente.

Para evaluar la asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida, se determinó la razón de oportunidad (OR) con un IC de 95 %. El ajuste de la asociación por covariables y las variables de confusión se hizo mediante regresión logística. Para el proceso de ajuste, se siguieron las recomendaciones de Greenland, es decir que la variable mostrara valores de probabilidad menores de 0,20 en el análisis bivariado y que produjera una variación mayor del 10 % en la asociación entre consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida (33).

Para garantizar la confiabilidad de las mediciones, se calculó la coherencia interna con el alfa de Cronbach (34) para todas las escalas que evaluaban el constructo en el presente estudio. El análisis se hizo en el programa IBM-SPSS™, versión 22 (35).

Resultados

Un total de 1.547 estudiantes diligenciaron los cuadernillos, pero en 85 (5,5 %) de ellos se omitieron respuestas, por lo que se excluyeron del análisis y, en consecuencia, la muestra final fue de 1.462 estudiantes. La media de la edad fue de 14,4 años (desviación estándar, $DE=0,8$). La caracterización sociodemográfica de los estudiantes se presenta en el cuadro 1. Los instrumentos de medición mostraron una aceptable coherencia interna (cuadro 2).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los estudiantes

Variable	n	%
Edad (años)		
13-15	425	29,1
16-17	1.037	70,9
Sexo		
Femenino	882	60,3
Masculino	580	39,7
Grado		
Décimo	809	55,3
Undécimo	653	44,7
Colegio		
Oficial	1.123	76,8
Privado	339	23,2
Estrato		
I	396	27,1
II	329	22,5
III	410	28,0
IV	98	6,7
V	24	1,6
VI	15	1,0
Sin respuesta	190	13,0
Etnia/raza (reconocida por los propios participantes)		
Indígena	19	1,3
Negra (afrocolombiana)	152	10,3
Mulata	85	5,8
Blanca	389	23,9
Mestiza	785	53,7
Otra	55	3,8
Sin respuesta	18	1,2

Cuadro 2. Alfa de Cronbach de las escalas de medición

Instrumento	Alfa de Cronbach
Cuestionario APGAR familiar	0,82
Cuestionario WHO-5	0,82
Escala breve de Davidson para trauma	0,66
Escala de ideación suicida del <i>Center for Epidemiologic Studies on Depression Scale</i> (CES-D)	0,75

Del total de estudiantes, 170 (11,6 %) informaron haber consumido *Cannabis* alguna vez en la vida (IC_{95%} 10,0-13,2), 103 (7,0 %) estudiantes se categorizaron como en riesgo de trastorno depresivo durante las dos semanas anteriores (IC_{95%} 5,7-8,3), 1.172 (76,1 %) participantes presentaron disfunción familiar (IC_{95%} 73,9-78,3) y 194 (13,3 %), riesgo suicida elevado durante la semana anterior (IC_{95%} 11,6-15,0).

La asociación cruda entre haber consumido *Cannabis* alguna vez en la vida y el riesgo suicida elevado fue significativa (OR=2,37; IC_{95%} 1,60-3,49). Las covariables de edad, sexo y grado no modificaron la asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida elevado. Las variables de disfunción familiar, riesgo de trastorno depresivo y riesgo de trastorno de estrés postraumático, se comportaron como variables de confusión y se consideraron para el ajuste de la asociación entre el consumo de *cannabis* y el riesgo suicida dado que cumplieron con los criterios de Greenland. Los modelos ajustados se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Modelo de ajuste de la asociación del consumo de *Cannabis* con el riesgo suicida elevado

Ajustado por	OR	IC _{95%}
Modelo 1		
Disfunción familiar	1,88	1,23-2,88
Riesgo de trastorno depresivo		
Riesgo de estrés postraumático		
Modelo 2		
Disfunción familiar	1,97	1,31-2,98
Riesgo de trastorno depresivo		
Modelo 3		
Riesgo de trastorno depresivo	1,80	1,17-2,77
Riesgo de estrés postraumático		
Modelo 4		
Disfunción familiar	2,05	1,35-3,13
Riesgo de estrés postraumático		
Modelo 5		
Riesgo de estrés postraumático	2,15	1,42-3,24
Modelo 6		
Disfunción familiar	2,09	1,41-3,11
Modelo 7		
Riesgo de trastorno depresivo	2,19	1,46-3,29

Discusión

En el presente estudio, se observó que el consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida incrementó el riesgo de suicidio en adolescentes de media vocacional de Santa Marta, Colombia. Este hallazgo es coherente con investigaciones precedentes que evidenciaron que dicho consumo en adolescentes incrementaba la probabilidad de reportar la ideación, el plan y el intento de suicidio (7,8,36-39). No obstante, en el estudio de Chabrol, *et al.*, se reportó que el consumo de cannabis no se relacionó con la probabilidad de suicidio (8).

Estas disparidades en los hallazgos pueden explicarse por las diferencias en las características demográficas de la población de estudio, los múltiples factores asociados con el consumo de *Cannabis* (3), las diferentes variables relacionadas con los comportamientos suicidas (6) y las distintas formas de medición de las variables analizadas, en particular, la cuantificación del riesgo suicida (40).

En la actualidad, se carece de la evidencia suficiente para explicar la relación entre el consumo de sustancias como el *Cannabis* y la probabilidad de suicidio. Como ya se anotó, hay varios modelos explicativos que permiten tomar medidas preventivas eficaces (11-14). No se deben minimizar los efectos negativos del consumo habitual y persistente de *Cannabis* sobre la salud mental, en especial, en adolescentes y adultos jóvenes (10,12,15,16). Es importante tener presente que la legalización del consumo de una sustancia psicoactiva no convierte su consumo en un comportamiento saludable.

Las investigaciones muestran que el consumo regular de sustancias legales, como el cigarrillo y el alcohol, representa un problema de salud pública, ya que incrementa en forma estadísticamente significativa la morbilidad y la mortalidad de los consumidores habituales (4).

El consumo ocasional de *Cannabis* suele producir efectos negativos menores, incluidas algunas alteraciones cognitivas mínimas que pueden incrementar el riesgo de accidentes debido al deterioro en la concentración y la coordinación motora. En ese sentido, el consumo ocasional de *Cannabis* propicia los ataques de pánico y los síntomas psicóticos, especialmente en aquellas personas que se inician en el consumo (41). Sin embargo, los datos

disponibles sugieren que los efectos deletéreos del consumo de *Cannabis* guardan relación con la dosis o la magnitud de la exposición, es decir que las consecuencias negativas se observan con mayor probabilidad en consumidores habituales después de varios años de uso.

Clarke, *et al.* (42), en un estudio de casos y controles, observaron que el consumo de *Cannabis* durante la adolescencia temprana se asoció con el intento de suicidio en los primeros años de la adultez. Asimismo, Silins, *et al.* (43), señalaron que los adolescentes que iniciaban el consumo diario antes de los 17 años tenían un mayor riesgo de intento de suicidio (OR=6,83; IC_{95%} 2,04-22,90) y de deserción escolar (OR=2,70; IC_{95%} 1,55-5,00), menos logros académicos (OR=2,68; IC_{95%} 1,52-4,55) y mayor probabilidad de consumo de otras sustancias (OR=7,80; IC_{95%} 4,46-13,60). Por último, en una revisión sistemática y metaanálisis recientemente publicado, Gobbi, *et al.* (10), observaron que la fuerza de la relación con la ideación suicida era menor (OR=1,50; IC_{95%} 1,11-2,03) que con el intento suicida (OR=3,46; IC_{95%} 1,53-7,84), lo que sugiere que la relación es mayor a medida que se incrementa la gravedad del comportamiento suicida.

Este estudio contribuye a evidenciar la relación entre el consumo de *Cannabis* y la probabilidad de suicidio en una muestra probabilística de estudiantes de media vocacional de una ciudad colombiana con grandes desigualdades sociales y económicas. Las condiciones sociales y económicas negativas pueden predisponer al consumo de sustancias psicoactivas ilegales y a los comportamientos suicidas (7,9,10,38,44).

El estudio presenta, de todas maneras, la limitación propia de las investigaciones transversales que no permiten establecer sin equívoco la dirección de causalidad. Sin embargo, es poco probable que se cumpla el modelo racional en la asociación entre el consumo de *Cannabis* y el riesgo suicida. Es más probable que dicho consumo en adolescentes sea una forma de automedicación para afrontar las situaciones psicosociales negativas o adversas (11-13) y, en ese sentido, se necesitan estudios que superen esta limitación (45).

En conclusión, el consumo de *Cannabis* incrementó el riesgo suicida después de ajustar por la disfunción familiar y el riesgo de los trastornos de estrés postraumático y depresivo en adolescentes escolarizados de colegios públicos y privados de Santa Marta, Colombia. Deben estudiarse otras variables que pueden mediar esta asociación dadas las implicaciones del consumo de *Cannabis* en población adolescente para la salud pública y la tendencia mundial de legalización del consumo.

Agradecimientos

A los estudiantes de psicología ayudantes de investigación, por su invaluable cooperación en el proceso de recolección de la información: Adriana Rodríguez Martínez, Ana Celis Márquez, Carlos Fuentes López, Daniela Gonzales Cantillo, Heiner Tordecilla Arroyo, Nataly Tapia Duarte, Sandra Gómez Mariscal y Yuleinys Dávila Gómez, y a los profesionales de psicología de apoyo: Amparo Echeverry Arias, Heigui Araújo Zúñiga, Johana Guerrero Bolaño y María Paola Jiménez Villamizar.

Referencias

1. United National Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2017. Vienna: United Nations; 2017.

2. Martínez-Torres J, Rangel-Navia H, Rivera-Capacho E. Prevalencia de vida y factores asociados al consumo de marihuana en estudiantes escolarizados de Pamplona-Colombia, durante el primer período de 2015: estudio Emtamplona. *Rev Med Chile*. 2018;146:1016-23. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000901016>
3. Guxensa M, Nebot M, Ariza C, Ochoa D. Factors associated with the onset of *Cannabis* use: A systematic review of cohort studies. *Gac Sanit*. 2007;21:252-60. <https://doi.org/10.1157/13106811>
4. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Krishna Bose, *et al*. Global patterns of mortality in young people: A systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2009;374:881-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60741-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60741-8)
5. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Bogotá: Minsalud; 2015.
6. Hawton K, Saunders KEA, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet*. 2012;379:2373-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60322-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60322-5)
7. Carvalho AF, Stubbs B, Vancampfort D, Kloiber S, Maes M, Firth J, *et al*. *Cannabis* use and suicide attempts among 86,254 adolescents aged 12-15 years from 21 low-and middle-income countries. *Eur Psychiatry*. 2019;56:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.006>
8. Chabrol H, Melioli T, Goutaudier N. *Cannabis* use and suicidal ideations in high-school students. *Addict Behav*. 2014;39:1766-8. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.06.008>
9. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of *Cannabis* use and suicidality. *J Affect Disord*. 2016;195:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.007>
10. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, *et al*. Association of *Cannabis* use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:426-34. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>
11. Bridge JA, Goldstein TR, Brent DA. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:372-94. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01615.x>
12. van Ours JC, Williams J. *Cannabis* use and mental health problems. *J Appl Econometric*. 2011;26:1137-56. <https://doi.org/10.1002/jae.1182>
13. McGee R, Williams S, Poulton R, Moffitt T. A longitudinal study of *Cannabis* use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction*. 2000;95:491-503. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.9544912.x>
14. van Ours JC, Williams J, Fergusson D, Horwood LJ. *Cannabis* use and suicidal ideation. *J Health Econ*. 2013;32:524-37. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2013.02.002>
15. van Ours JC, Williams J. The effects of *Cannabis* use on physical and mental health. *J Health Econ*. 2012;31:564-77. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.04.003>
16. Braakmann N, Jones S. *Cannabis* depenalisation, drug consumption and crime—Evidence from the 2004 *Cannabis* declassification in the UK. *Soc Sci Med*. 2014;115:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.06.003>
17. Ministerio de Salud. Resolución 008430 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, D. C.; Minsalud; 1993.
18. Hernández J. Selección del tamaño de muestra en estudios clínicos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2006;21:118-21.
19. Katz MH. Study design and statistical analysis. A practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p.127-40.
20. Kann L. Youth risk behavior surveillance—United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65:1-174. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6506a1>
21. Brener ND, Kann L, McManus T, Kinchen SA, Sundberg EC, Ross JG. Reliability of the 1999 youth risk behavior survey questionnaire. *J Adolesc Health*. 2002;31:336-42. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6506a1>
22. Zullig KJ, Pun S, Patton JM, Ubbes VA. Reliability of the 2005 middle school youth risk behavior survey. *J Adolesc Health*. 2006;39:856-60. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.07.008>
23. Bae J, Joung H, Kim JY, Kwon KN, Kim YT, Park SW. Test-retest reliability of a questionnaire for the Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey. *J Prev Med Public Health*. 2010;43:403-10. <https://doi.org/10.3961/jpmp.2010.43.5.403>
24. Campo-Arias A, Cogollo Z, Díaz CE. Comportamientos relacionados con la salud en adolescentes estudiantes: prevalencia y factores asociados. *Salud Uninorte*. 2008;24:226-34.

25. Smilkstein G. The family APGAR: A proposal for a family function test and its uses by physicians. *J Fam Pract.* 1978;6:12-31.
26. Forero LM, Avendaño MC, Duarte ZJ, Campo-Arias A. Consistencia interna y análisis de factores de la escala APGAR para evaluar el funcionamiento familiar en estudiantes de básica secundaria. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2006;35:23-9.
27. World Health Organization. Regional Office for Europe. Well-being measures in primary health care: The DepCare Project. Consensus meeting. Stockholm; WHO; 1998.
28. Campo-Arias A, Miranda-Tapia GA, Cogollo Z, Herazo E. Reproducibilidad del Índice de Bienestar General (WHO-5 WBI) en adolescentes estudiantes. *Salud Uninorte.* 2015;31:18-24.
29. Davidson JRT. Davidson Trauma Scale. North Tonawanda: The Multi-Health Systems Inc., 1996.
30. Pineda DA, Guerrero OL, Pinilla ML, Estupiñán M. Utilidad de un cuestionario para rastreo del estrés postraumático en una población colombiana. *Acta Neurol Colomb.* 2002;18:132-8.
31. Roberts R. Reliability of the CES-D Scale in different ethnic contexts. *Psychiatry Res.* 1980;2:125-34. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(80\)90069-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(80)90069-4)
32. Pineda-Roa CA, Martínez-Chía, AP, Corredor-González DY, Herazo E, Campo-Arias A. Hallazgos psicométricos de la escala para ideación suicida del centro de estudios epidemiológicos en adolescentes escolarizados de Samacá, Boyacá, Colombia. *Biosalud.* 2018;17:47-55.
33. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79:340-9. <https://doi.org/10.2105/ajph.79.3.340>
34. Cronbach J. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika.* 1951;16:297-334.
35. IBM-SPSS. Statistics for Windows, version 22.0. Armonk: SPSS. Inc.; 2013.
36. Spremo M, Loga S. The relationship between suicidal thoughts and psychoactive substances. *Bosn J Basic Med Sci.* 2005;5:35-8. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2005.3268>
37. Spears M, Montgomery AA, Gunnell D, Araya R. Factors associated with the development of self-harm amongst a socio-economically deprived cohort of adolescents in Santiago, Chile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49:629-37. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0767-y>
38. Zarrouq B, Bendaou B, Elkinany S, Rammouz I, Aalouane R, Lyoussi B, *et al.* Suicidal behaviors among Moroccan school students: Prevalence and association with socio-demographic characteristics and psychoactive substances use: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2015;15:284. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0680-x>
39. Guvendeger N, Zahmacioglu O, Ciftci A, Kocaman GM, Erdogan A. Association of suicide attempts and non-suicidal self-injury behaviors with substance use and family characteristics among children and adolescents seeking treatment for substance use disorder. *Subst Use Misuse.* 2017;52:604-13. <https://doi.org/10.1080/10826084.2016.1245745>
40. Kleiman EM, Nock MK. Real-time assessment of suicidal thoughts and behaviors. *Curr Opin Psychol.* 2018;22:33-7. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.026>
41. Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. Risks associated with the non-medicinal use of *Cannabis*. *Deutsch Ärzteblatt Int.* 2015;112:271-8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0271>
42. Clarke MC, Coughlan H, Harley M, Connor D, Power E, Lynch F, *et al.* The impact of adolescent *Cannabis* use, mood disorder and lack of education on attempted suicide in young adulthood. *World Psychiatry.* 2014;13:322-3. <https://doi.org/10.1002/wps.20170>
43. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, *et al.* Young adult sequelae of adolescent *Cannabis* use: An integrative analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:286-93. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70307-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70307-4)
44. Breet E, Goldstone D, Bantjes J. Substance use and suicidal ideation and behaviour in low- and middle-income countries: A systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18:549. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5425-6>
45. Höfler M. The Bradford Hill considerations on causality: A counterfactual perspective. *Emerging Themes Epidemiol.* 2005;2:11. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>