

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 42, No. 2 - Junio de 2022, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



**Portada:** Primer puesto, categoría de fotografía macroscópica de individuos completos, Concurso Fotografía Biomédica 2021

*Triatoma dimidiata*, adulto macho.

Cámara Nikon D3500 con lente de 40 mm, f: 32; s: 1/32 s; ISO 100

Susanne Carolina Ardila, Grupo de Entomología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 42, No. 2 - Bogotá, D.C., Colombia - Junio de 2022

## Comité Editorial

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

## Comité Científico

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

# Contenido

## Editorial

Enfermedad de Chagas, logros y perspectivas en Colombia <i>Gabriel Parra-Henao, Mauricio Javier Vera</i> .....	213
---	-----

## Reporte de caso

Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo. <i>Efraín Guillermo Sánchez, David Acosta, Juan Álvarez, Gabriela Sánchez, Julio García-Casallas</i> .....	218
Reactivación de la enfermedad de Chagas después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Reporte de caso y revisión de la literatura <i>Juan David Rojas, Mario Pereira, Bibiana Martínez, Julio César Gómez, Sonia Isabel Cuervo</i> .....	224

## Artículo original

Membrana de cáscara de huevo para la curación de heridas superficiales en ratones <i>Noelia Mendoza, Georgina Chávez, Omar Araya</i> .....	234
Malaria importada en población pediátrica de Alicante, España (1994-2019) <i>Ana Elena Pascua-Santamaría, Diego Torrús-Tendero, Gema Mira-Perceval-Juan, Paloma García-Galán, José Manuel Ramos-Rincón</i> .....	244
El propóleo rojo reduce la inflamación en la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida en ratas. <i>Nayanna de Oliveira Ramos Melo, Helio De Sousa Peres Júnior, Clara Araujo Diniz, Matheus De Sousa Silva, Telma Leda Gomes de Lemos, Francisco Vagnaldo Fechine Jamararu, Conceição Aparecida Dornelas</i> .....	253
La campaña de erradicación de la malaria en Colombia, 1959-1979 <i>Julio César Padilla-Rodríguez, Mario Javier Olivera, Pablo Chaparro, Martha Lucía Quiñónez, José Pablo Escobar, Gilberto Álvarez</i> .....	264
Manifestaciones mucocutáneas y su relación con el recuento de linfocitos T CD4 en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana hospitalizados en Medellín, Colombia <i>Ana María Sanín, Ángela María Londoño, Verónica Gil, Ana María Mejía, Hernán Darío Aguirre, Elsa María Vásquez, Catalina Valencia, Carolina Cardona</i> .....	278
Análisis del impacto presupuestal en Colombia de la prueba de HPV con genotipificación comparada con la citología <i>Miguel Amézquita, Geny Carolina Silva, Diego Antonio Restrepo, Linda Margarita Ibata, Rafael Niño, Maximiliano Bustacara, Víctor Alexander Sáenz, Dieric Anderson Díaz, Milena Alarcón, Luz Adriana Quintero</i> .....	290
Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana <i>Luis Fernando Valladales-Restrepo, Camilo Alexander Constain-Mosquera, María Alejandra Hoyos-Guapacha, Karol Liceth Hoyos-Guapacha, Andrés Gaviria-Mendoza, Manuel Enrique Machado-Duque, Jorge Enrique Machado-Alba</i> .....	302
Factores que afectan la cobertura del programa de tuberculosis en el primer nivel de atención en Honduras <i>Briana Beltrán, Dione Benjumea-Bedoya, Jackeline Alger</i> .....	315
Expresión de los componentes del inflammasoma y su relación con los marcadores de riesgo cardiovascular en personas con infección por HIV-1 <i>Kevin León, Damariz Marín-Palma, Salomón Gallego, Cristina Yepes, Jhonatan Vélez, Gustavo A. Castro, Fabián Jaimes, Natalia Taborda, María Teresa Rugeles, Juan C. Hernández</i> .....	329
Hipertiroidismo en niños y adolescentes: experiencia en un hospital universitario en Colombia <i>Judith Sofía García, María Paula Sarmiento, Jesús David Bello, Nora Alejandra Zuluaga, Adriana Carolina Forero, Laura Fernanda Niño-Serna</i> ....	342
Participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas en Latinoamérica <i>Christian Renzo Aquino-Canchari, Sarai Gloria Chávez-Bustamante, Christeam A. Benites-Ibarra, Renatta Quijano-Escate, Hugo Arroyo-Hernández</i>	355
Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de la malaria por <i>Plasmodium vivax</i> , revisión sistemática y metaanálisis <i>Astrid Lorena Cubillos, Alexandra Porras, Alejandro Rico</i> .....	364
Prevalencia y factores asociados con la práctica de actividad física en mujeres gestantes adultas en Colombia <i>Yuri Sánchez-Martínez, Diana Marina Camargo-Lemos, Myriam Ruiz-Rodríguez, Camilo A. Triana, Olga L. Sarmiento</i> .....	378

## Comunicación breve

Aspectos técnicos y clínicos de la prueba cruzada de histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos <i>Ana María Arrunátegui, Daniel S. Ramon, Luz Marina Viola, Linda G. Olsen, Andrés Jaramillo</i> .....	391
---	-----

## In memoriam

Alberto Morales Alarcón (1922-2022) <i>Víctor Alberto Olano</i> .....	414
--	-----

# Contents

## Editorial

- Chagas' disease: achievements and perspectives in Colombia  
*Gabriel Parra-Henao, Mauricio Javier Vera*..... 213

## Case report

- Disseminated cryptococcosis by biological therapy: We must manage the risk  
*Efraín Guillermo Sánchez, David Acosta, Juan Álvarez, Gabriela Sánchez, Julio García-Casallas*..... 218
- Chagas disease reactivation after autologous stem cell transplant. Case report and literature review  
*Juan David Rojas, Mario Pereira, Bibiana Martínez, Julio César Gómez, Sonia Isabel Cuervo*..... 224

## Original article

- Eggshell membrane treatment for the healing of superficial open wounds in mice  
*Noelia Mendoza, Georgina Chávez, Omar Araya*..... 234
- Imported malaria in children in Alicante, Spain (1994-2019)  
*Ana Elena Pascua-Santamaría, Diego Torrús-Tendero, Gema Mira-Perceval-Juan, Paloma García-Galán, José Manuel Ramos-Rincón*..... 244
- Red propolis reduces inflammation in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats  
*Nayanna de Oliveira Ramos Melo, Helio De Sousa Peres Júnior, Clara Araujo Diniz, Matheus De Sousa Silva, Telma Leda Gomes de Lemos, Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru, Conceição Aparecida Dornelas*..... 253
- The malaria eradication campaign in Colombia, 1959-1979  
*Julio César Padilla-Rodríguez, Mario Javier Olivera, Pablo Chaparro, Martha Lucía Quiñónez, José Pablo Escobar, Gilberto Álvarez*..... 264
- Mucocutaneous manifestations and their relationship with CD4 T-lymphocyte count in hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) in Medellín, Colombia  
*Ana María Sanín, Ángela María Londoño, Verónica Gil, Ana María Mejía, Hernán Darío Aguirre, Elsa María Vásquez, Catalina Valencia, Carolina Cardona*..... 278
- Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia  
*Miguel Amézquita, Geny Carolina Silva, Diego Antonio Restrepo, Linda Margarita Ibata, Rafael Niño, Maximiliano Bustacara, Víctor Alexander Sáenz, Dieric Anderson Díaz, Milena Alarcón, Luz Adriana Quintero*..... 290
- Study of the indications for macrolide prescriptions in a Colombian population  
*Luis Fernando Valladales-Restrepo, Camilo Alexander Constain-Mosquera, María Alejandra Hoyos-Guapacha, Karol Liceth Hoyos-Guapacha, Andrés Gaviria-Mendoza, Manuel Enrique Machado-Duque, Jorge Enrique Machado-Alba*..... 302
- Factors affecting the tuberculosis program coverage at the first level of care in Honduras  
*Briana Beltrán, Dione Benjumea-Bedoya, Jackeline Alger*..... 315
- Expression of the inflammasome components and its relationship with cardiovascular risk markers in people living with HIV-1  
*Kevin León, Damariz Marín-Palma, Salomón Gallego, Cristina Yepes, Jhonatan Vélez, Gustavo A. Castro, Fabián Jaimes, Natalia Taborda, María Teresa Rugeles, Juan C. Hernández*..... 329
- Hyperthyroidism in children and adolescents: Experience in a university hospital in Colombia  
*Judith Sofía García, María Paula Sarmiento, Jesús David Bello, Nora Alejandra Zuluaga, Adriana Carolina Forero, Laura Fernanda Niño-Serna*... 342
- Female participation in the editorial committees of medical journals in Latin America  
*Christian Renzo Aquino-Canchari, Sarai Gloria Chávez-Bustamante, Christeam A. Benites-Ibarra, Renatta Quijano-Escate, Hugo Arroyo-Hernández* 355
- Efficacy of tafenoquine in the prophylaxis and treatment of malaria by *Plasmodium vivax*, systematic review and meta-analysis  
*Astrid Lorena Cubillos, Alexandra Porras, Alejandro Rico*..... 364
- Prevalence of the practice of physical activity and its associated factors in adult Colombian pregnant women  
*Yuri Sánchez-Martínez, Diana Marina Camargo-Lemos, Myriam Ruiz-Rodríguez, Camilo A. Triana, Olga L. Sarmiento*..... 378
- ## Brief communication
- Technical and clinical aspects of the histocompatibility crossmatch assay in solid organ transplantation  
*Ana María Arrunátegui, Daniel S. Ramon, Luz Marina Viola, Linda G. Olsen, Andrés Jaramillo*..... 391
- ## In memoriam
- Alberto Morales Alarcón (1922-2022)  
*Víctor Alberto Olano*..... 414

Editorial

## Enfermedad de Chagas, logros y perspectivas en Colombia

En la Región de las Américas, la enfermedad de Chagas es aún un reto de salud pública debido a que, por su naturaleza de zoonosis, no es posible erradicarla, y tiene diversos mecanismos de transmisión y ámbitos de presentación que exigen múltiples estrategias para su control y eliminación. En la región son tangibles los logros, especialmente en su interrupción, en la eliminación de la transmisión por las principales especies de vectores domiciliados y en el control de las transfusiones, alcanzados por los países bajo el liderazgo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dichos logros también se deben al gran aporte de la academia y la investigación en el marco subregional de las iniciativas de salud: la del Cono Sur (INCOSUR), la de los países andinos (IPA), la de los países de América Central (IPCA) y la de los países amazónicos para la vigilancia y control de la enfermedad de Chagas (AMCHA) (1).

La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países latinoamericanos, aproximadamente, con 65 millones de personas en riesgo de contraerla. Se estima que entre 6 y 7 millones de personas están infectadas en todo el mundo con el parásito *Trypanosoma cruzi*, y la gran mayoría reside en Latinoamérica. Cada año se reportan más de 10.000 muertes relacionadas con esta enfermedad (2-4) que, cuando es sintomática, supone una carga financiera considerable para los sistemas de salud y las sociedades (5). Con un estimado de USD \$ 690 millones en costos sanitarios y con pérdidas económicas anuales de USD \$ 8 billones, la carga económica que impone la enfermedad de Chagas es igual o superior a la que provocan otras enfermedades infecciosas (6,7). Sin embargo, a pesar de su alta morbilidad y mortalidad, y de la importante carga económica asociada, tan solo el 7 % de las personas con la enfermedad ha sido diagnosticado y solo el 1 % recibe tratamiento etiológico (8). Su detección y el tratamiento oportuno tienen grandes beneficios, incluida la prevención de futuros casos de transmisión congénita en mujeres que no han recibido tratamiento, la curación serológica de bebés y niños, y la reducción de la evolución de la enfermedad hacia sus formas avanzadas en adultos (9-13), con la consecuente mejoría de su calidad de vida.

Podemos enmarcar el avance del conocimiento sobre la enfermedad de Chagas en el país en una serie de hitos: a partir del hallazgo de César Uribe Piedrahíta en 1929 de la presencia de *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli* en ejemplares de la especie *Rhodnius prolixus* recolectados en el departamento del Tolima (14), se desarrollaron investigaciones puntuales en diferentes regiones del país con aportes al conocimiento de los vectores y la enfermedad; pero fue el trabajo de Augusto Corredor Arjona y sus colaboradores del Instituto Nacional de Salud, publicado en 1990 con el título "Distribución de los triatominos domiciliarios en Colombia," el que logró consolidar un conocimiento claro de la distribución en el país de los principales

### Citación:

Parra-Henao G, Vera MJ. Enfermedad de Chagas, logros y perspectivas en Colombia. *Biomédica*. 2022;42:213-7.

vectores de *T. cruzi* (15). Por lo tanto, se considera el primer gran hito en la historia del estudio de esta enfermedad en el país, ya que permitió dimensionar su probable distribución en aquella época y permitió su inclusión en las actividades de la Unidad Administrativa Especial de Campañas Directas.

Después de estos trabajos pioneros, enfocados principalmente en los vectores, en 1995, el Ministerio de Salud expidió el Decreto 1738 mediante el cual se reglamentó la obligatoriedad del tamizaje de la infección por *T. cruzi* en todos los bancos de sangre del país (16), tamizaje que hoy tiene una cobertura del 100 % de las unidades de sangre, lográndose establecer una prevalencia por banco de sangre de alrededor del 0,3 %, lo que es un excelente logro y constituye el segundo hito histórico en el avance del control de la enfermedad de Chagas en Colombia.

En 1997, Colombia ingresó al Convenio Hipólito Unanue (CONHU), establecido por el Organismo Andino de Salud en la primera reunión de los países andinos sobre vectores de la enfermedad de Chagas realizada ese año en Bogotá. Allí se fijaron los compromisos de los países participantes frente al cumplimiento de los objetivos de control de la transmisión vectorial y transfusional de la tripanosomiasis americana en la región andina.

A partir del CONHU, en 1998, y con el auspicio del Ministerio de Salud, el país emprendió la tarea de formular el Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas que, en su fase diagnóstica, cubrió una extensa área geográfica del país correspondiente a 15 departamentos, 539 municipios y 3.375 veredas. De esta manera, se logró determinar los factores de riesgo de infestación domiciliaria por triatominos en más de 41.000 viviendas y estudiar la seroprevalencia en más de 51.000 menores de edad.

En esa extensa encuesta financiada por el Ministerio de Salud y desarrollada por tres centros de investigación del país (ICMT, CINTROP y CIMPAT), con el apoyo y la participación del Instituto Nacional de Salud, se logró establecer que para esa época 124 municipios del país estaban en alto riesgo de transmisión y otros 194 tenían mediano riesgo. Dichos municipios se ubicaban principalmente en la región centro-oriental del país, en los departamentos de Arauca, Boyacá, Casanare, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Santander y Tolima. Después, en un estudio de morbilidad de la enfermedad de Chagas en diferentes regiones, se establecieron en la Sierra Nevada de Santa Marta prevalencias de infección iguales o superiores a las halladas en los departamentos mencionados, lo que situó a esa región del país como una de alto riesgo de transmisión. Esta encuesta constituye el tercer hito histórico, pues dimensionó la magnitud del problema y generó el marco para la focalización de las intervenciones venideras.

A partir de los importantes aportes del programa nacional iniciado en 1998 y de la información recolectada, diferentes secretarías de salud departamentales se dieron a la tarea de continuar con algunas intervenciones de control de vectores que tuvieron algún impacto, pero que no constituían una estrategia integral de control vectorial.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es que, conceptualmente, el programa nacional de la enfermedad de Chagas establecido en 1998 no se institucionalizó por su falta de relación con los planes sectoriales y sus metas nacionales, y de recursos, por lo que tampoco avanzó a las fases de ataque y consolidación. Se llega así al año 2008, cuando se formuló e implementó una estrategia de gestión integral, la cual permitió organizar, fortalecer y



empoderar a los departamentos priorizados para abordar el problema, alinear la cooperación internacional y encaminar el país hacia la interrupción de la transmisión por vectores domiciliados en las zonas eco-epidemiológicas, respetando la descentralización administrativa.

Paralelamente, en el 2011, se organizó la Red Chagas Colombia, iniciativa del entonces Colciencias, mediante la cual se unieron todos los grupos de investigación en la enfermedad de Chagas en el país, para generar conocimiento y tecnologías de calidad que oportunamente se transfirieron al subprograma postulado en el Ministerio de Salud para la enfermedad de Chagas, con lo que se contribuyó a su fortalecimiento.

A partir de los elementos aportados por la academia, la sociedad civil y la estrategia de gestión integral, en el 2013 se llegó al cuarto y principal hito histórico con el Plan Decenal de Salud Pública, en el cual se reconoció la enfermedad de Chagas como problema de salud pública priorizado, se establecieron metas para lograr la certificación de la interrupción y la reducción de la letalidad por casos agudos, se oficializó el subprograma nacional de prevención, control y eliminación de la enfermedad, y se asignaron recursos del presupuesto general de la nación, del Ministerio de Salud y de las direcciones territoriales de salud materializados en medicamentos, insecticidas, pruebas de diagnóstico, y talento humano, entre otros. De esta forma, la enfermedad de Chagas adquirió relevancia en la planeación central y en las políticas territoriales, por medio de los planes de desarrollo y los acuerdos municipales y ordenanzas departamentales.

Si bien los avances en prevención y control han sido importantes, la atención médica de las personas infectadas por *T. cruzi* se ha quedado rezagada debido a las dificultades diagnósticas y terapéuticas que esta parasitosis sistémica ha entrañado.

Además de los hitos sucedidos en Colombia, debe mencionarse que la Organización Mundial de la Salud reconoció a la enfermedad de Chagas como una enfermedad tropical desatendida en el 2005. En su hoja de ruta para dichas enfermedades para el periodo de 2021 a 2030, se plantean cinco objetivos específicos:

1. Verificar la interrupción de la transmisión vectorial domiciliaria
2. Verificar la interrupción de la transmisión transfusional
3. Verificar de la interrupción de la transmisión por trasplante de órganos
4. Eliminar como problema de salud pública de la enfermedad de Chagas congénita
5. Suministrar del tratamiento antiparasitario al 75 % de la población elegible.

El país ha avanzado en los objetivos 1 y 2, pero aún tiene tareas pendientes en los objetivos 3 a 5. Sin embargo, es alentador el panorama de cumplimiento del objetivo 4, relativo a la transmisión congénita, por la inclusión de la enfermedad de Chagas en la estrategia de la "Eliminación de la Transmisión Materno Infantil" ETMI Plus y la aprobación por parte de la agencia financiadora UNITAID del proyecto de Comunidades Unidas para la Innovación, el Desarrollo y la Atención de la Enfermedad de Chagas, CUIDA Chagas (17), el cual se ejecutará en cuatro países de Suramérica (Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay). En nuestro país, este será ejecutado por el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud mediante tres estudios independientes, pero interrelacionados:

1. uno sobre la implementación,
2. uno de validación de algoritmos de las pruebas de diagnóstico rápido, y
3. un estudio clínico doble ciego de fase III para evaluar un régimen más corto de tratamiento con benznidazol. El proyecto cuenta con el respaldo de los ministerios de salud de los cuatro países participantes y busca la colaboración activa de la OPS y la OMS para asegurar su alineamiento con la agenda internacional para la enfermedad de Chagas.

Los hitos descritos han jalonado el avance en el conocimiento y el control de la enfermedad de Chagas en Colombia. Ahora se tiene claridad sobre los diferentes factores que influyen en la presentación de la enfermedad en el país y la forma de abordarlos. Debemos resaltar la importancia de seguir consolidando el control de la enfermedad congénita, así como la necesidad de un mayor acceso al diagnóstico y el tratamiento; de estrategias de control en otras zonas del país como la Sierra Nevada de Santa Marta con una aproximación étnica y cultural a los pueblos indígenas; de la ampliación del conocimiento y la reglamentación para el estudio de los focos de la enfermedad de Chagas por transmisión oral, y de la implementación de estrategias de control de la transmisión por otras especies de vectores, lo que requiere la implementación de una estrategia de manejo integrado.

Consideramos que estas son las perspectivas que el país debe abordar para continuar con la ruta del control de la enfermedad de Chagas en los próximos años.

Gabriel Parra-Henao

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.

Mauricio Javier Vera

Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, D.C.

## Referencias

1. Guhl F, Lazdings-Helds J, editores. Grupo de trabajo científico: reporte sobre la enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Argentina: TDR-WHO y Ginebra, Suiza: PAHO; 2007.
2. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:388-402.
3. World Health Organization. Chagas disease. 2016. Fecha de consulta: 12 de marzo de 2022. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
4. PAHO; WHO. EMTCT - Plus: Framework for elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis, hepatitis B, and Chagas. 2017. Fecha de consulta: 17 de marzo de 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34306>
5. Olivera MJ, Buitrago G. Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *Int J Infect Dis*. 2017;91:196-201.
6. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:342-8.
7. World Bank. The short-term economic costs of Zika in Latin America and the Caribbean. Fecha de consulta: 20 de marzo de 2022. Disponible en: <http://pubdocs.worldbank.org/pubdocs/publicdoc/2016/2/410321455758564708/The-short-term-economic-costs-of-Zika-in-LCR-final-doc-autores-feb-18.pdf>
8. Chaves GC, Arrieche MAS, Rode J, Mechali D, Reis PO, Alves RV, *et al*. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;8;41:e45-e45.
9. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, *et al*. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:724-34.

10. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, Del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: Parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40:1-10.
11. Sosa-Estani S, Cura E, Velázquez E, Yamotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42:484-7. Fecha de acceso: 16 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967227>
12. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, *et al.* Prevention of congenital chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:507-9.
13. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis.* 2017;215:1452-8. Fecha de acceso: 16 de febrero de 2020. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/215/9/1452/2993887>
14. Uribe C. Infección de *Rhodnius prolixus* (Stahl) por *Trypanosoma cruzi* y *Tripanosoma rangeli*. Bogotá, Editorial Minerva: 1929.
15. Corredor A, Santacruz MM, Páez-Gómez S, Guatame LA. Distribución de los triatominos domiciliarios en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1990.
16. Silvestre de Sousa A, Vermeij D, Parra-Henao G, Lesmo V, Fortún Fernández E, Chura Aruni JJ, *et al.* The CUIDA Chagas Project: Towards the elimination of congenital transmission of Chagas disease in Bolivia, Brazil, Colombia, and Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;29;55:e01712022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0171-2021>. eCollection 2022

Presentación de caso

## Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo.

Efraín Guillermo Sánchez<sup>1</sup>, David Acosta<sup>2</sup>, Juan Álvarez<sup>2</sup>, Gabriela Sánchez<sup>2</sup>, Julio García-Casallas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil - Universidad del Rosario, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>2</sup> Clínica Universidad de La Sabana, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de investigación Evidencia Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

**Introducción.** Se han descrito múltiples efectos adversos con el uso de la terapia biológica para enfermedades autoinmunitarias, muchos de ellos secundarios al estado de inmunosupresión, como las infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

**Caso clínico.** Se presenta el caso de una mujer de 64 años con diagnóstico comprobado de criptococosis diseminada secundaria al uso de tofacitinib. Se descartaron otras causas de inmunosupresión, como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Tres años antes se le había diagnosticado artritis reumatoide y se encontraba en tratamiento farmacológico con un agente biológico que inhibe las enzimas JAK. Se han descrito muy pocos casos de criptococosis pulmonar y meníngea en este tipo de pacientes.

**Conclusión.** Este reporte de caso es útil para que otros médicos tratantes tengan presente la posibilidad de este tipo de infección fúngica invasora asociada con la terapia biológica y el enfoque de gestión de riesgo.

**Palabras clave:** *Cryptococcus neoformans*; criptococosis; terapia biológica; errores de medicación.

### Disseminated cryptococcosis by biological therapy: We must manage the risk

**Introduction:** Multiple adverse effects have been described for the biological therapy in autoimmune diseases including many secondary to immunosuppression producing bacterial, fungal, or viral infections.

**Clinical case:** We present the case of a 64-year-old female patient with proven disseminated cryptococcosis secondary to the use of tofacitinib. Other possible causes of immunosuppression such as the human immunodeficiency virus (HIV) were ruled out. The patient had been in treatment for rheumatoid arthritis diagnosed three years before. This drug is a biological agent that inhibits JAK enzymes. Very few cases of pulmonary and meningeal cryptococcosis in this type of patient have been described in the literature.

**Conclusion:** This case report should be useful for other clinicians to bear in mind the possibility of this type of invasive fungal infection associated with biological therapy and to take a risk-management approach.

**Key words:** *Cryptococcus neoformans*; cryptococcosis; biological therapy; medication errors.

Los medicamentos de origen biológico han desplazado a los de origen sintético a medida que se ha ampliado el conocimiento fisiopatológico y molecular de las enfermedades no transmisibles y transmisibles; diversas especialidades se han beneficiado de ellos, lográndose un buen control de la enfermedad y, en algunos casos, la disminución de la mortalidad. En el caso de la enfermedad reumática, varios medicamentos biológicos han demostrado un mejor control de la progresión de la enfermedad y menos efectos secundarios. Sin embargo, estos deben vigilarse y, sobre todo, manejarse adecuadamente (1).

### Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 64 años que ingresó al servicio de urgencias por una caída desde su propia altura que le ocasionó un trauma craneoencefálico.

**Recibido:** 14/07/2021

**Aceptado:** 18/02/2022

**Publicado:** 29/03/2022

#### Citación:

Sánchez EG, Acosta D, Álvarez J, Sánchez G, García-Casallas J. Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo. Biomédica. 2022;42:218-23.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6239>

#### Correspondencia:

Julio García Casallas, Grupo de investigación Evidencia Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Autopista Norte Km 7 Campus Universitario Edificio H, Chía, Colombia  
Teléfono: (310) 221 3220  
julio.garcia@unisabana.edu.co

#### Contribución de los autores:

Efraín Sánchez y Julio García: análisis de laboratorio, interpretación de imágenes y exámenes de laboratorio, y revisión de la literatura  
Julio García: seguimiento farmacológico clínico del paciente

#### Financiación:

Ninguna

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Cuadro 1.** Exámenes de laboratorio básicos de la paciente en el momento del ingreso

Examen	Valor o porcentaje
Leucocitos	11.590 células/mm <sup>3</sup>
Linfocitos	530 células/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	10.800 células/mm <sup>3</sup>
Hematocrito	41 %
Hemoglobina	15 mg/dl
Nitrógeno ureico	7,3 mg/dl
Creatinina	0,7 mg/dl
Glucemia	106 mg//dl
Bilirrubina total	0,5 mg/dl
Fosfatasa alcalina	45 U/L
Transaminasa pirúvica	11,7 U/L
Transaminasa glutámica	21,2 U/L

**Figura 1.** Tomografía de cráneo que muestra aumento de tamaño de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, indicativo de hidrocefalia no comunicante

Tenía antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo y artritis reumatoide que venía siendo tratada con 5 mg de prednisolona al día y 5 mg de tofacitinib cada 12 horas desde hacía tres años. No había informado de efectos adversos asociados con el medicamento.

En el ingreso, no se reportó ninguna alteración estructural en la tomografía (TC) de cráneo. A pesar de no presentar síntomas urinarios, se solicitó un uroanálisis cuyo resultado sugería infección, por lo que se inició la administración de cefepime y se solicitó el urocultivo; además, por ser una paciente con inmunosupresión, se solicitaron hemocultivos.

Los exámenes básicos de laboratorio hechos en el momento del ingreso se resumen en el cuadro 1. En ellos, llama la atención la leucocitosis y la linfopenia relativas de la paciente. Los hemocultivos por MALDI-TOF revelaron la presencia de *Cryptococcus neoformans*.

En la segunda TC de cráneo se encontró hidrocefalia no comunicante (figura 1). En la punción lumbar, se obtuvo un líquido raquídeo de aspecto turbio, cuya viscosidad no permitió medir la presión de apertura; las proteínas estaban en 1.000 mg/dl, los leucocitos en 2 por mm<sup>3</sup>, la glucosa en 33

mg/dl y el antígeno de *Cryptococcus* dio positivo. En el cultivo del líquido cefalorraquídeo, se detectó *C. neoformans*. Además, una tomografía de tórax de alta resolución demostró compromiso nodular multilobar (figura 2).

Con estos resultados, se diagnosticó meningitis aguda por *C. neoformans* y criptococosis diseminada. Se inició el tratamiento con anfotericina B liposómica en dosis diarias de 5 mg/kg y fluconazol, 400 mg/día, dado que no se disponía de 5-flucitosina. A pesar del tratamiento instaurado, la condición clínica de la paciente empeoró y, finalmente, falleció.

### Consideraciones éticas

La paciente dio el consentimiento para hacer público su caso y las imágenes de diagnóstico. La publicación del caso fue aprobada por el comité ético institucional.

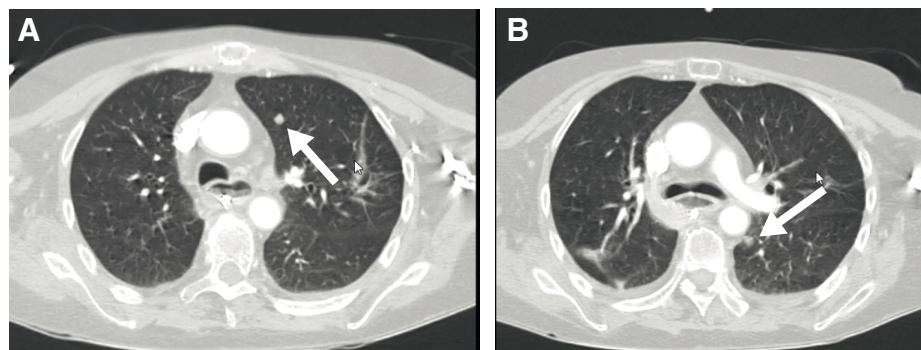
### Discusión

La criptococosis es una enfermedad fúngica invasiva producida por las especies *neoformans* y *gatti* del hongo del género *Cryptococcus*, distribuidas a nivel mundial (2). Los factores de riesgo descritos para contraerla son: infección por HIV, tratamiento con esteroides, trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, sarcoidosis, anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab, alemtuzumab), diabetes mellitus, falla renal y enfermedad hepática crónica (2).

El diagnóstico se basa en la localización de la infección. Cuando esta se ubica en el sistema nervioso central, puede causar cefalea, fiebre, neuropatías craneales, alteración de la conciencia, letargia, pérdida de la memoria y signos de irritación meníngea.

En cuanto a las imágenes, la TC de cráneo puede evidenciar hidrocefalia, nódulos múltiples, masa que ocupa espacio, aunque también puede no revelar ninguna anomalía.

En la punción lumbar, se puede encontrar una presión de apertura de más de 20 cm de agua en el 50 % de los casos, con leucocitos usualmente de menos de 50/mm<sup>3</sup> y de predominio linfocitario, glucosa entre normal y baja, y proteínas de más de 50 mg/dl. La tinción con tinta china fue positiva en el 50 % de los casos sin presencia de HIV y, en el 85 % de los casos, con el virus. El antígeno en la prueba de látex en líquido cefalorraquídeo tiene una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad mayor de 85 %, y revela la reproducción activa del hongo. En el cultivo de líquido espinal, la sensibilidad es cercana al 85 % y, en hemocultivos, al 70 % (3).



**Figura 2.** A. Nódulo con densidad de tejidos blandos en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. B. Nódulo con densidad de tejidos blandos en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo

El tofacitinib es un medicamento oral que actúa inhibiendo las enzimas JAK (*Janus Kinase*), por lo cual disminuye el número de células asesinas naturales (*Natural Killer*, NK) y los valores de inmunoglobulinas G, M y A, así como el de la proteína C reactiva. Tiene buena absorción oral, con biodisponibilidad del 70 % que se puede reducir al 30 % si se ingieren alimentos grasos. Su unión a proteínas es de alrededor del 50 %, el volumen de distribución es de 87 litros, su vida media es de tres horas en tableta de liberación inmediata y, de 6 a 8 horas, en las de liberación prolongada. El 70 % se metaboliza en el hígado, sobre todo mediante el citocromo CYP450-3A4, y el 30 % se excreta en la orina.

El tofacitinib está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil y colitis ulcerativa (4). Se han descrito efectos adversos serios, como la muerte súbita o el linfoma, y otros, como infecciones y nasofaringitis (>10 %), hipertensión arterial sistémica, cefalea, erupción cutánea, acné, dislipidemia, infección urinaria, anemia, falla renal, fiebre, toxicidad medular, pancitopenia, prolongación del intervalo QR, perforación gastrointestinal, hepatotoxicidad y tromboembolia (1-10 %) (1).

En cuanto a las infecciones asociadas con la terapia, se ha descrito una incidencia anual del 43 %. Las infecciones más serias son neumonía, herpes zóster diseminado, infección urinaria, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis (1). Los factores de riesgo reportados son: uso adicional de corticoides, un puntaje que indique gravedad de la enfermedad, linfopenia de menos de 500 células/mm<sup>3</sup>, tener más de 65 años y ser de procedencia asiática (4).

La infección por herpes zóster parece depender de la dosis (mayor con dosis de 10 mg). En la mayoría de los casos, se afectan uno o dos dermatomas según lo reportado en el estudio OCTAVE, cuyo breve seguimiento impidió la detección de efectos adversos adicionales (5). La incidencia fue de 3,9/100 pacientes al año en un seguimiento de 6.194 pacientes en tratamiento con una dosis de tofacitinib de 5 o 10 mg cada 12 horas. Además, con el tofacitinib, se ha informado un cociente de riesgo de 2 para la infección por herpes zóster, en comparación con otros productos biológicos. La infección por herpes zóster se maneja con un antiviral y la suspensión del producto biológico, y se obtiene mejoría terapéutica, en promedio, a los 21 días (6).

También, se ha descrito reactivación de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. En una evaluación de 5.671 pacientes con antecedente de artritis reumatoide en tratamiento con tofacitinib, se encontraron 60 casos de infecciones oportunistas por tofacitinib. Se reportó una incidencia de 0,2 por 100 pacientes al año de tuberculosis. Antes de administrar el medicamento, debe descartarse una tuberculosis latente o activa, para lo cual parece ser mejor la prueba de tuberculina combinada con pruebas de liberación de interferón gamma, sobre todo para el diagnóstico de la tuberculosis latente. Este tamizaje debe hacerse en sitios con endemismo alto o intermedio, cada tres meses durante seis meses y, luego, cada 18 meses (7). Además, en el manejo de la tuberculosis latente o activa debe tenerse en cuenta que la rifampicina disminuye al 85 % la biodisponibilidad del tofacitinib, por lo que debe tratarse por lo menos un mes antes de iniciar la administración del producto biológico (7). Los casos de tuberculosis pueden ser pulmonares o extrapulmonares y la mayoría se presentan en sitios con alta prevalencia de la enfermedad. No se registró aumento del riesgo con el uso de corticoides (6).

En los estudios clínicos con tofacitinib se excluyeron los pacientes con hepatitis B crónica o hepatitis C. En un estudio en Taiwán de 116 pacientes tratados con tofacitinib que tenían antecedente de hepatitis B (6 portadores y 75 con infección resuelta), se encontró que en el 1,7 % de la población total esta se reactivó. Por ello, los pacientes con antígeno de superficie o anti-HBc total positivo deben recibir terapia antiviral profiláctica durante el uso del producto biológico (6).

En el estudio ya comentado realizado en más de 5.000 pacientes, se encontró una incidencia de 0,21 por 100 pacientes/año de infecciones oportunistas diferentes a la tuberculosis, lo que aumentó con el uso de esteroides. Entre las infecciones detectadas, nueve fueron por *Candida*, cuatro por *Pneumocystis* y tres por *Cryptococcus* (7).

Algunos reportes de casos documentan infecciones fúngicas por *Cryptococcus* o histoplasma. Entre estos se cita el caso de una paciente de 65 años que recibió tofacitinib durante seis meses con resultados efectivos para la enfermedad de base (psoriasis), pero que tuvo que ser ingresada en varias ocasiones al servicio de urgencias por síntomas respiratorios hasta que se hizo el diagnóstico de infección por *Cryptococcus* al dar positivo el antígeno en suero (8).

Por último, en un estudio publicado en el 2013 con 792 pacientes con artritis reumatoide, se reportó que uno de 391 pacientes en el grupo tratado con 10 mg de tofacitinib tuvo neumonía por *Cryptococcus* a los seis meses de administración del medicamento (9)b. La escasa información de la asociación del tofacitinib y las infecciones por *Cryptococcus* refuerza la necesidad de reportar los casos que se presenten en la práctica clínica.

Dado que el medicamento disminuye la inmunogenicidad de las vacunas en adultos, se recomienda mantener actualizado el esquema de vacunación (en especial contra herpes zóster) (1). No se recomienda administrar vacunas vivas atenuadas cuando se está administrando tofacitinib (10).

El caso que reportamos tuvo la particularidad de un compromiso diseminado de la infección por *C. neoformans*, algo que no se ha reportado previamente asociado con el uso de tofacitinib. Cabe recalcar que la paciente tenía dos factores de riesgo adicionales: el uso de esteroides (aunque en dosis bajas) y la artritis reumatoide controlada con el producto biológico.

## Conclusión

El tratamiento con productos biológicos puede dar lugar a infecciones asociadas con su mecanismo de acción, con una mayor incidencia en pacientes que tienen factores de riesgo. El médico tratante debe gestionar el riesgo a partir del conocimiento derivado de las pruebas clínicas y de los reportes de la literatura especializada, con el fin de aumentar la seguridad de los pacientes que se benefician de estos medicamentos.

## Agradecimientos

A la Clínica Universidad de La Sabana y al laboratorio clínico de Compensar.

## Referencias

1. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1987-2001. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0835-9>



2. Maziarz EK. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:179-206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.004>
3. Molloy SF, Chiller T, Greene GS, Burry J, Govender NP, Kanyama C, *et al.* Cryptococcal meningitis: A neglected NTD? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005575. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0005575>
4. Cada D, Demaris K, Levien T, Baker D. Tofacitinib. *Hospital Pharmacy.* 2013;48:413-24. <https://doi.org/10.1310/hpj4805-413>
5. Sandborn WJ. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723-36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606910>
6. Zhang Z, Deng W, Wu Q, Sun L. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2019;11:321-33.
7. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gómez-Reino JJ, Tanaka Y, *et al.* Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1133-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319>
8. Seminario-Vidal L, Cantrell W, Elewski BE. Pulmonary cryptococcosis in the setting of tofacitinib therapy for psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:901-2.
9. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, *et al.* Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2013;159:253-26. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>
10. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:719-30. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1512404>

## Presentación de caso

# Reactivación de la enfermedad de Chagas después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Reporte de caso y revisión de la literatura

Juan David Rojas<sup>1,2</sup>, Mario Pereira<sup>3</sup>, Bibiana Martínez<sup>4</sup>, Julio César Gómez<sup>2,5</sup>, Sonia Isabel Cuervo<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Trasplante de Precusores Hematopoyéticos, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>4</sup> Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>5</sup> Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La enfermedad de Chagas es una parasitosis endémica en Latinoamérica transmitida por triatomíneos. Está asociada a factores de riesgo como la pobreza y la ruralidad. Después de la infección aguda, un tercio de los pacientes presenta compromiso del corazón, el aparato digestivo o el sistema nervioso central, en tanto que los dos tercios restantes no presentan este tipo de compromiso secundario. La inmunosupresión farmacológica rompe el equilibrio entre el sistema inmunitario y el parásito, lo cual favorece su reactivación.

**Caso clínico.** Se presenta el caso de un hombre de 58 años procedente de un área rural colombiana, con diagnóstico de mieloma múltiple resistente a los fármacos de primera línea de tratamiento, que requirió un nuevo esquema de quimioterapia y consolidación con trasplante autólogo de células madre.

Después del trasplante, presentó neutropenia febril. Los estudios microbiológicos iniciales fueron negativos. En el frotis de sangre periférica, se demostraron tripomastigotes y se diagnosticó enfermedad de Chagas aguda posterior al trasplante. Se inició el tratamiento con benznidazol. La evolución del paciente fue satisfactoria.

**Conclusiones.** La serología positiva para Chagas previa a un trasplante obliga a descartar la reactivación de la enfermedad en caso de neutropenia febril. Se requieren más estudios para determinar las herramientas que permitan estimar la probabilidad de reactivación de la enfermedad y decidir sobre la mejor opción de relación entre costo, riesgo y beneficio de la terapia profiláctica.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*; enfermedad de Chagas; mieloma múltiple; trasplante de células madre hematopoyéticas; neutropenia febril; enfermedades parasitarias; inmunosupresión.

## Chagas disease reactivation after autologous stem cell transplant. Case report and literature review

**Introduction:** Chagas disease is an endemic parasitic infection in Latin America transmitted by triatomines. It is associated with risk factors such as poverty and rurality. After acute infection, a third of patients will present target organ involvement (heart, digestive tract, central nervous system). The remaining two thirds remain asymptomatic throughout their life. Pharmacological immunosuppression breaks the balance between the immune system and the parasite, favoring its reactivation.

**Clinical case:** We present the case of a 58-year-old man from a Colombian rural area with a diagnosis of multiple myeloma refractory to the first line of treatment who required a new chemotherapy scheme and consolidation with autologous stem cell transplant. During the post-transplant period, he suffered from febrile neutropenia. Initial microbiological studies were negative but the peripheral blood smear evidenced trypomastigotes in blood. With a diagnosis of acute Chagas disease in a post-transplant patient, benznidazole was started. The evolution of the patient was satisfactory.

**Conclusions:** Positive serology prior to transplantation makes it necessary to rule out reactivation of the pathology in the setting of febrile neutropenia. More studies are required to determine tools for estimating the probability of reactivation of the disease and defining the best cost-risk-benefit relation for the prophylactic therapy.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*; Chagas disease; multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; febrile neutropenia; parasitic diseases; immunosuppression.

**Recibido:** 25/08/2021

**Aceptado:** 11/04/2022

**Publicado:** 20/04/2022

### Citación:

Rojas JD, Pereira M, Martínez B, Gómez JC, Cuervo SI. Reactivación de la enfermedad de Chagas después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2022;42:224-33  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6288>

### Correspondencia:

Sonia Isabel Cuervo, Avenida Calle 1ª No 9 -85, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (571) 432 0150, extensión 5733  
sicuervom@unal.edu.co

### Contribución de los autores:

Mario Pereira: tratamiento integral del paciente  
Bibiana Martínez: procesamiento y fotografías del frotis de sangre periférica  
Juan David Rojas: revisión de la literatura y escritura del manuscrito  
Sonia Isabel Cuervo: consecución de los consentimientos informados, solicitud del permiso para la publicación del caso, y revisión y resumen de la historia clínica  
Julio César Gómez: solicitud del permiso para la publicación del caso clínico y escritura del manuscrito  
Todos los autores participaron en la revisión crítica y la aprobación final del manuscrito.

### Financiación:

Recursos propios

### Conflicto de intereses:

Ninguno declarado

La enfermedad de Chagas es causada por *Trypanosoma cruzi*, un hemoparásito protozooario flagelado transmitido mediante inoculación de heces infectadas de triatomíneos y, menos frecuentemente, mediante transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido, transmisión oral o por vía transplacentaria (1,2). Está asociada a factores de riesgo como la pobreza o la ruralidad y es endémica en Latinoamérica. Después de la infección aguda, un tercio de los pacientes presenta compromiso de algún órgano blanco (corazón, aparato digestivo, sistema nervioso central) (3). Los dos tercios restantes no presentan este tipo de compromiso secundario a la infección primaria. La inmunosupresión farmacológica rompe el equilibrio entre el sistema inmunitario y el parásito, lo cual favorece su reactivación (4).

Se presenta el caso de un hombre de 58 años procedente de un área rural colombiana, con diagnóstico de mieloma múltiple resistente a los fármacos de primera línea de tratamiento, quien cursó con neutropenia febril secundaria a enfermedad de Chagas aguda después del trasplante.

### Caso clínico

Se trata de un hombre de 58 años, natural de Guamo (Tolima) y procedente de Acacías (Meta), con mieloma múltiple secretor de cadena ligera lambda, diagnosticado en enero de 2018 (inmunofenotipo: CD38, CD 138, CD 56 y CD117 positivo; CD45 y CD 19 negativo) y el 58 % de células plasmáticas en médula ósea; el componente CRAB se había expresado en fracturas en T8, T10 y T12 y anemia (6,6 g/dl).

Recibió seis ciclos de tratamiento con bortezomib, talidomida, dexametasona (protocolo VTD) más ácido zolendrónico. Presentó una recaída en agosto del 2019 con 16 % de plasmocitos en médula ósea. Recibió el protocolo con carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (protocolo KRD) en 8 ciclos hasta el 21 de mayo del 2020.

Durante la valoración previa al trasplante autólogo, el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima fue positivo para Chagas. Se estableció que, durante su infancia, el paciente había vivido en una casa de bahareque y techo de paja y sufrió "picaduras de pitos". En la revisión por sistemas, no se reportaron síntomas de origen cardíaco (disnea, palpitaciones, síncope) ni gastrointestinal (disfagia, estreñimiento).

En el examen físico, el estado general era aceptable, el paciente estaba alerta, orientado y con los siguientes signos vitales: presión arterial, 133/76 mm Hg; frecuencia cardíaca, 72 latidos por minuto; frecuencia respiratoria, 12 por minuto; peso, 72 kg; talla, 168 cm; IMC, 25,51; e índice de Karnofsky, 80 puntos. No hubo hallazgos anormales cardiovasculares ni abdominales y el examen neurológico no evidenció signos focales. Los estudios inmunológicos antes del trasplante evidenciaron infección por *T. cruzi* (cuadro 1).

Con base en dichos resultados, se diagnosticó infección por Chagas sin manifestación de enfermedad activa en órganos blanco como el corazón, ni en el sistema mononuclear fagocítico o el nervioso central, por lo que se acordó hacer el trasplante. Se propuso hacer un frotis de sangre periférica al no tener acceso a una PCR ni a la estandarización por el método de Strout para detectar el parásito desde el inicio del régimen de acondicionamiento, dado que la parasitemia predice efectivamente la reactivación de la enfermedad de Chagas en esta situación y no había evidencia suficiente para recomendar el tratamiento anticipado.

El paciente ingresó en octubre para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (cuadro 2). A los diez días del trasplante, el paciente cursaba con neutropenia febril (figura 1), por lo que se inició el tratamiento con cefepime y vancomicina. No había alteraciones en las imágenes de la región del tórax. Se determinó hacer semanalmente frotis de sangre periférica para detectar la parasitemia durante los dos primeros meses del trasplante; posteriormente, se decidió realizarlo cada dos semanas durante el tercer mes y, luego, mensualmente durante un período que sería determinado por la situación clínica específica (inmunosupresión intensificada, fiebre inexplicable, enfermedad de injerto contra huésped).

Durante su estancia hospitalaria, el paciente permaneció asintomático, con excepción de un único pico febril en el día 10 del trasplante. En el examen físico se registró una única elevación de la temperatura axilar (8 noviembre de 2020) de 38,2 °C. El paciente presentaba un aceptable estado general, se mostraba consciente y alerta, y no hubo nuevos hallazgos cardiovasculares ni gastrointestinales. Los hemocultivos, el urocultivo, el galactomanano sérico y la prueba para SARS-CoV-2, fueron negativos.

**Cuadro 1.** Estudios inmunológicos previos al trasplante

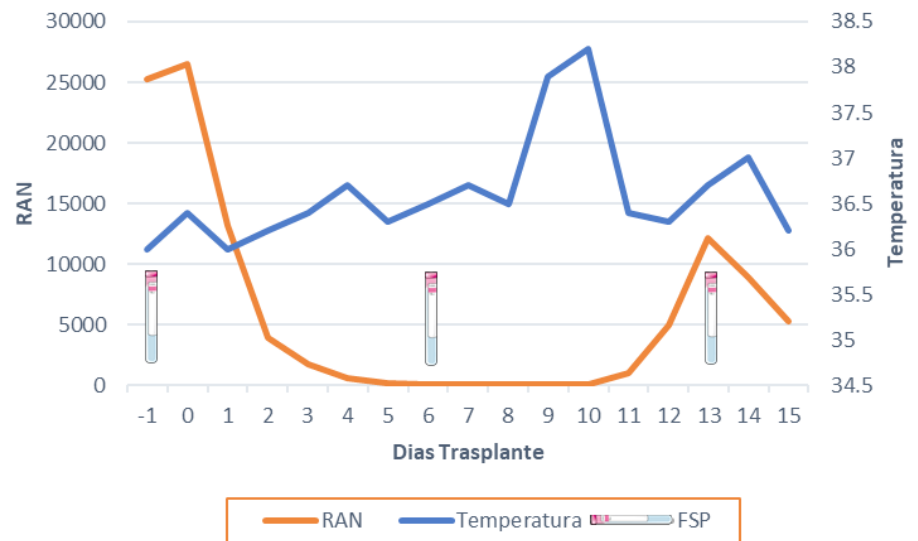
Microorganismo		Valor	Interpretación
Citomegalovirus	IgM CMV	19,6 R	Infección previa
	IgG CMV	0,34 NR	
Virus herpes simple I	IgM HSV I	0,33 NR	Infección previa
	IgG HSV I	1,21 R	
Virus herpes simple II	IgM HSV II	0,04 NR	Sin infección
	IgG HSV II	0,8 NR	
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgM	0,31 NR	Infección previa
	IgG	295 R	
Virus de la hepatitis B	HBAgS	0,492 NR	Sin infección
	HBAcS	<2,0 NR	
	ANTI-HBC	2,31 NR	
Virus de las hepatitis A y C	ANTI-VHA	0,02 NR	
	ANTI-VHC	0,03 NR	
Retrovirus	ANTI-HTLV-I/II	0,11 NR	
	HIV	0,208 NR	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Prueba de Mantoux	3 mm	Negativo
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Inmunofluorescencia indirecta	1:256	Infección

R: reactivo; NR: no reactivo

**Cuadro 2.** Cronología de intervenciones diagnósticas y terapéuticas

Día del trasplante	Evento	Aproximación al diagnóstico	Tratamiento
-6 a -2	Movilización con plerixafor; factor estimulante de colonias granulocíticas	NA	NA
-1	Acondicionamiento con melfalán	Frotis de sangre periférica	
0	Infusión de progenitores hematopoyéticos		
+3			Dexametasona
+6		Frotis de sangre periférica	Filgrastim
+10	Neutropenia febril, único episodio	Hemocultivos (tres), galactomanano sérico	Cefepime y vancomicina
+11	Injerto granulocítico	Radiografía de tórax, PCR-SARS-CoV-2	Suspensión de dexametasona
+12		Tomografía computarizada de tórax	
+13	Tripomastigotes	Frotis de sangre periférica	Benznidazol
+15	Envío lámina a Instituto Nacional de Salud	Ecocardiograma transtorácico	Suspensión de antibióticos

NA: no aplica



**Figura 1.** Relación entre temperatura axilar, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y cronología de los frotis de sangre periférica



**Figura 2.** Extendido de sangre periférica, 40X. Se observan eritrocitos sin alteración de la morfología; no se observan leucocitos ni plaquetas. En la región demarcada, se evidencia un tripomastigote.

En el frotis de sangre periférica del día 13 después del trasplante, se detectaron formas parasitarias correspondientes a *Trypanosoma* (figura 2). Al día siguiente, se enviaron las láminas con el extendido al Instituto Nacional de Salud donde un segundo observador confirmó el hallazgo.

El reporte del ecocardiograma evidenció remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo y función sistólica conservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo-FEVI: 61 %), disfunción diastólica de tipo 1, cavidades derechas normales, insuficiencia tricúspide trivial, baja probabilidad de hipertensión pulmonar y pericardio normal. Dado el diagnóstico de enfermedad aguda de Chagas, después de trasplante se inició la administración de benznidazol por siete semanas.

El paciente fue dado de alta en el día 16 después del trasplante dada su adecuada evolución clínica y paraclínica, con la indicación de hacer un frotis de sangre periférica semanalmente hasta la finalización del tratamiento. Recibió 60 días de tratamiento oral con benznidazol sin efectos secundarios asociados. Debido a su procedencia lejana, no fue posible hacer ambulatoriamente el frotis de sangre periférica. En el control ambulatorio institucional tres meses después del trasplante, no presentaba recurrencia de los síntomas y, ante la ausencia de un régimen de inmunosupresión intensificado, o nuevos episodios de neutropenia o fiebre inexplicable, se consideró que no había necesidad de nuevos frotis de sangre periférica.

A los 16 meses después del trasplante, el paciente estaba estable y se le mantenían los controles ambulatorios.

### Consideraciones éticas

Los autores confirman que el consentimiento informado por escrito para la presentación y publicación de este informe del caso, incluidas las imágenes y el texto asociado, se obtuvieron del paciente de acuerdo con la guía del *Committee on Publication Ethics* (COPE).

### Discusión

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas cuyo diagnóstico requiere la presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma asociados al 10 % o más de células plasmáticas clonales en médula ósea. La elección del tratamiento inicial depende de la estratificación del riesgo y la elegibilidad para el trasplante autólogo (5). El trasplante autólogo puede ser temprano o tardío (posterior a la primera recaída), dado que no hay diferencia en la supervivencia global (6). Nuestro paciente presentaba el riesgo estándar y era candidato a trasplante autólogo; tuvo una recaída después de recibir seis ciclos de VTD, tras lo cual se propuso la terapia de inducción con KRd y trasplante autólogo. El trasplante alogénico en los casos de mieloma múltiple exige someter al paciente a un mayor tiempo de inmunosupresión.

La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de América, con seis millones de personas infectadas. Presenta una incidencia anual de 30.000 nuevos casos en promedio y una mortalidad estimada de 12.000 personas por año (2). La causa de la enfermedad es *T. cruzi*, un protozoo hemoflagelado transmitido por inoculación de heces infectadas de triatomíneos y, menos frecuentemente, por transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido, por vía oral y por vía transplacentaria (1). La progresión natural de la enfermedad implica una fase aguda sintomática, en la mayoría de los casos no diagnosticada, seguida de una fase asintomática o indeterminada que puede durar entre 10 y 30 años, o incluso toda la vida del huésped. La progresión a la fase final crónica ocurre en un tercio de todas las infecciones (7).

En la fase aguda de la enfermedad de Chagas, se registran altos niveles de parasitemia e invasión tisular sistémica. Cursa como una enfermedad febril aguda con linfadenomegalias y hepatoesplenomegalia, que se resuelve espontáneamente, incluso sin tratamiento específico (8). La infección persiste a pesar de la evidencia serológica de inmunidad, lo que, en ausencia de síntomas, configura la fase indeterminada, periodo de mayor propensión a la reactivación, dado que la ausencia de síntomas limita el seguimiento de la enfermedad (7). En la fase crónica, la parasitemia es solo detectable por

métodos indirectos como el hemocultivo o el xenodiagnóstico, y se caracteriza por el compromiso secundario cardíaco (27 %), gastrointestinal (6 %) y del sistema nervioso periférico (3 %) (7).

El principal factor de riesgo para su reactivación es la inmunosupresión farmacológica, la cual rompe el equilibrio entre la reacción inmunológica y el parásito. No se ha establecido aún cuál factor contribuye más a la reactivación, si la inmunosupresión inducida por la quimioterapia o la enfermedad *per se*, o el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (9). Durante la reactivación, las manifestaciones clínicas incluyen síndrome febril agudo, miocarditis, meningoencefalitis y lesiones cutáneas (7,10).

El diagnóstico en las fases indeterminada y crónica se hace mediante la detección de anticuerpos de los antígenos de *T. cruzi*, cuyo rendimiento diagnóstico depende de la calidad del antígeno y el tipo de prueba utilizada (11). Las más comunes son la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), la inmunofluorescencia indirecta y la hemaglutinación. Dado su bajo rendimiento, se requieren dos pruebas diferentes para el diagnóstico y, en caso de discordancia, una tercera (7,11). Cuando hay infección aguda o reactivación, los exámenes serológicos carecen de utilidad, y debe recurrirse a la microscopía directa o la amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR (8,11).

Dada la inmunosupresión grave que conlleva el trasplante autólogo, se hacen la evaluación clínica y las tamizaciones infecciosas requeridas antes de proceder (12). Las enfermedades parasitarias son las menos estudiadas de todas las infecciones relacionadas con el trasplante autólogo (8). En Colombia, se hace tamización para *T. cruzi* por ser un país endémico. No hay una prueba estándar para el diagnóstico serológico, por lo que se sugiere hacer dos pruebas serológicas distintas (12). En nuestro caso, el paciente había vivido en áreas endémicas toda su vida y casi siempre en condiciones de alto riesgo. Aunque la seropositividad no es una contraindicación para el trasplante, es un diagnóstico diferencial que se debe tener en cuenta en caso de enfermedad aguda, particularmente durante la neutropenia (12).

La evidencia clínica disponible no ha permitido emitir recomendaciones sobre la terapia profiláctica o preventiva para el trasplante autólogo, aunque en reportes iniciales algunos expertos han recomendado benznidazol o nifurtimox. Dictar, *et al.*, reportaron por primera vez una serie de casos de cinco pacientes con enfermedad de Chagas crónica que fueron sometidos a trasplante de médula ósea (13) (cuadro 3). Un paciente con leucemia mieloide aguda y otro con leucemia mieloide crónica, fueron sometidos a trasplante alogénico, y dos pacientes con linfoma no Hodgkin y uno con leucemia linfocítica aguda, a trasplante autólogo. En estos últimos tres casos, se utilizó el método de Strout y se hicieron hemocultivos, una prueba ELISA, inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación indirecta semanalmente, desde el inicio de la quimioterapia hasta el día 60 después del trasplante. Ningún paciente recibió profilaxis. Se detectaron tripomastigotes en un hemocultivo de uno de los pacientes con trasplante autólogo de médula ósea durante su periodo de granulocitopenia, el cual no presentaba síntomas. Se inició el tratamiento preventivo antes de la infusión de la médula ósea con benznidazol durante 30 días, con lo que hubo un descenso progresivo de la parasitemia, con xenodiagnóstico negativo al finalizar la terapia.

Por otra parte, Altclas, *et al.*, describieron un paciente de 27 años con leucemia mieloide crónica sometido a trasplante de médula ósea alogénico. A diferencia del corto seguimiento en el trasplante autólogo, en este caso se

documentó *T. cruzi* en sangre periférica con el método Strout en el día 101 después del trasplante (14). No hubo síntomas clínicos y se administró el tratamiento preventivo con benznidazol durante siete semanas. A los nueve días de iniciado, la parasitemia era negativa.

En otro estudio en el 2005 en Argentina, Atclas, *et al.*, describieron una serie de 25 pacientes con serología positiva para la enfermedad de Chagas sometidos a trasplante de médula ósea (15). Después del trasplante, se hizo el seguimiento de los pacientes usando el método de Strout directo y pruebas serológicas convencionales aplicadas semanalmente durante los primeros dos meses, cada 15 días durante el tercer mes y, después, mensualmente. El tiempo de seguimiento estipulado para el trasplante autólogo fue de 60 días y, para el alogénico, todo el periodo de inmunosupresión. Cuatro pacientes con trasplante autólogo y dos con trasplante alogénico presentaron recurrencias detectadas mediante el método de Strout. Un paciente tuvo lesiones cutáneas. Se prescribió tratamiento con benznidazol durante 4 a 8 semanas como terapia preventiva, consiguiéndose el aclaramiento de la parasitemia.

Por otra parte, la estrategia descrita por Dictar, *et al.*, permitió la detección temprana de la parasitemia y la instauración de la terapia efectiva. No se reportó seguimiento después de los dos meses del trasplante (17), sin embargo, se abarcó el periodo de mayor propensión a la reactivación de la enfermedad. Al igual que en el estudio de Altclas, *et al.*, no se reportaron efectos adversos asociados con el uso de benznidazol en mayo de 2022 (neuropatía periférica, erupción, agranulocitosis, etc.) y el seguimiento a dos años no evidenció reactivación de la enfermedad.

**Cuadro 3.** Diagnóstico y manejo de la reactivación de la enfermedad de Chagas

Autor	Población y exámenes paraclínicos	Hallazgos	Tratamiento
Dictar, <i>et al.</i> , 1998 (13)	5 pacientes con enfermedad de Chagas crónica sometidos a trasplante de médula ósea Strout, hemocultivos, ELISA, inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación semanalmente desde el inicio de la quimioterapia hasta el día 60 del trasplante	1 paciente asintomático con hemocultivo positivo	Tratamiento preventivo con benznidazol por 30 días. No hubo nuevos hemocultivos positivos.
Altclas, <i>et al.</i> , 1999 (14)	1 paciente con leucemia mieloide crónica sometido a trasplante de médula ósea alogénico Strout semanal hasta superar la fase de inmunosupresión farmacológica	Paciente asintomático con tripomastigotes en sangre periférica en el día 101 del trasplante	Tratamiento preventivo con benznidazol por 7 semanas  Desaparición de la parasitemia en el día 9 de iniciado el tratamiento
Altclas, <i>et al.</i> , 2005 (15)	1.328 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea 25 con enfermedad de Chagas indeterminada sometidos a Strout, ELISA, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación semanal durante dos meses, luego cada 15 días por un mes y luego mensual	1 paciente asintomático con linfoma no Hodgkin y hemocultivo positivo 1 paciente asintomático con linfoma no Hodgkin y Strout positivo 4 pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea Strout positivo en los días 16, 101, 120 y 178 del trasplante Un paciente con lesiones cutáneas por <i>T. cruzi</i> ; los demás asintomáticos	Tratamiento preventivo con benznidazol por 30 días. No hubo nuevos hemocultivos positivos. Tratamiento preventivo con benznidazol por 20 días. Remisión de la parasitemia Tratamiento con benznidazol por 30 días. Strout semanal con normalización a los 14 días en todos los pacientes
Pinazo, <i>et al.</i> , 2013 (9)	5 pacientes con enfermedad de Chagas, 4 con neoplasia maligna hematológica Diagnóstico mediante PCR para <i>T. cruzi</i>	Una paciente asintomática con PCR positiva Dos con PCR negativa	Tratamiento con benznidazol y desaparición en la PCR a los 14 días Tratamiento con benznidazol
Chalela, <i>et al.</i> , 2021 (16)	1 paciente con linfoma Hodgkin sometido a trasplante de médula ósea	Strout positivo en el día 17 de neutropenia febril 56 días después de la primera terapia, nuevo síndrome febril con Strout positivo	Nifurtimox por 60 días Strout negativo a las tres semanas Benznidazol por 60 días Ausencia de recurrencia



Pinazo, *et al.*, por su parte, describieron una serie de cinco pacientes latinoamericanos (cuatro bolivianos y un argentino) con enfermedad neoplásica subyacente y enfermedad de Chagas (9). Dos de ellos tenían leucemia mieloide aguda, uno, mieloma múltiple y, una paciente, adenocarcinoma de mama. A una mujer de 44 años se le había diagnosticado enfermedad de Chagas en el 2005 en una forma clínica indeterminada y, en el 2010, se le diagnosticó mieloma múltiple IgG kappa. Durante 12 meses se le hizo seguimiento mediante PCR para *T. cruzi*. Una vez salió positiva, recibió el tratamiento preventivo con benznidazol, con lo cual la PCR fue negativa a los 14 días. La paciente no presentó manifestaciones clínicas y en el seguimiento anual no había presentado recaídas.

Durante la reactivación, las manifestaciones clínicas incluyen síndrome febril agudo, miocarditis, meningoencefalitis y lesiones cutáneas (7,10). Chalela, *et al.*, recientemente describieron el caso de un hombre colombiano de 62 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, quien había recibido quimioterapia de alta intensidad como esquema terapéutico condicionante antes del trasplante autólogo y después de una primera recaída (16). En la tamización se documentó enfermedad de Chagas. Tres días antes del trasplante, presentó fiebre y elevación de la proteína C reactiva, sin evidencia clínica de infección y con hemocultivos negativos, por lo que se inició el manejo con un carbapenémico; a los dos días del trasplante, presentó nuevamente fiebre, pero no se documentó un foco infeccioso. En el día 17 después del trasplante, la fiebre persistía. No hubo alteraciones cutáneas, miocárdicas, gastrointestinales ni neurológicas. En ese momento, se hizo un micro Strout y se evidenciaron tripomastigotes. Se inició su manejo con nifurtimox durante 60 días. A las tres semanas, el micro Strout se tornó negativo; sin embargo, en el día 54 de finalizado el tratamiento presentó síndrome febril nuevamente y se detectaron tripomastigotes en el micro Strout. Entonces, se administró benznidazol durante 60 días, con lo que no hubo otras reactivaciones.

Estas reactivaciones pueden verse también en pacientes con inmunosupresión celular, como aquellos con infección por HIV. En el caso publicado por Diazgranados, *et al.*, una mujer de 26 años asistió al seguimiento ambulatorio de su infección por VIH en julio del 2003, después de una interrupción de 14 meses; en mayo del 2022, el conteo de células CD4 fue de 189 por microlitro y, la carga viral, de 222.000 copias/ml; además, la paciente refirió cefalea progresiva y debilidad del hemicuerpo izquierdo. En el examen físico, tenía fiebre de 38,5 °C y hemiparesia izquierda. En la tomografía axial computarizada de cráneo, se detectó una lesión que ocupaba espacio. Dados sus antecedentes serológicos, se consideró una toxoplasmosis cerebral y se inició el tratamiento con clindamicina más pirimetamina, pero cinco semanas después la cefalea empeoró, la paciente no podía caminar y presentaba convulsiones. Fue hospitalizada y se le hizo la punción lumbar que evidenció pleocitosis linfocítica leve (23 leucocitos, 60 % linfocitos y 40 % mononucleares), hipoglucorraquia (22 mg/dl) e hiperproteinorraquia (320 mg/dl), así como parásitos flagelados correspondientes a tripomastigotes. En la biopsia cerebral, se encontró inflamación aguda y crónica, necrosis, hemorragia y gliosis astrocítica, pero no se vieron formas parasitarias. La serología por inmunofluorescencia indirecta de IgG fue positiva para *T. cruzi*.

Como se ha descrito, la evidencia clínica actual de reactivación de la enfermedad de Chagas se recoge en series y reportes de casos, y no

presenta variaciones significativas en las últimas dos décadas. En el caso del trasplante autólogo, persiste la recomendación de hacer tamización con serología previa al trasplante (12). A partir de las experiencias aquí descritas, en caso de positividad, la valoración semanal clínica y paraclínica permite la detección temprana de la parasitemia y su intervención terapéutica, lo que parece ser una estrategia que previene la aparición de complicaciones sistémicas. En este sentido, la prueba diagnóstica que se utilice dependerá de la disponibilidad local, los recursos y la experiencia, pero se prefieren la prueba de Strout y la PCR. En caso de documentarse parasitemia, los reportes recomiendan el uso de benznidazol sobre el nifurtimox, dados los efectos adversos, interacciones farmacológicas y descripciones de recurrencia reportadas con este último.

Hasta donde se sabe, no hay información publicada sobre el uso de medicamentos para la profilaxis en pacientes con enfermedad de Chagas crónica sometidos a trasplante autólogo. Se requieren más estudios para determinar herramientas que permitan estimar la probabilidad de reactivación de la enfermedad y establecer la mejor relación de costo, riesgo y beneficio de la terapia profiláctica. En países endémicos para la enfermedad de Chagas, es imprescindible incluir la serología para detectarla antes del trasplante; un resultado positivo necesariamente requiere descartar su reactivación en los casos de neutropenia febril.

## Referencias

1. Rueda K, Trujillo JE, Carranza JC, Vallejo GA. Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomédica*. 2014;34:631-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2204>
2. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. Fecha de consulta: 5 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf?ua=1>
3. Pereiro AC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. *Lancet*. 2019;393:1486-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30288-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30288-0)
4. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amarin JP, Pascual J, Kotton CN, López-Vélez R. Chagas disease recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation* 2018;102:S1-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002019>
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:548-67. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
6. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: Long-term follow-up analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*. 2020;136:39. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134538>
7. Pérez CJ, Lymbery AJ, Thompson RCA. Reactivation of Chagas disease: Implications for global health. *Trends Parasitol*. 2015;31:595-603. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.06.006>
8. Jarque I, Salavert M, Pemán J. Parasitic infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8:e2016035. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.035>
9. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortés-Lletget C, Posada EJ, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas disease: A management challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e1965. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001965>
10. Riganti J, Maqueda MG, Piñero MCB, Volonteri VI, Galimberti RL. Reactivation of Chagas' disease: Cutaneous manifestations in two immunosuppressed patients. *Int J Dermatol*. 2012;51:829-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05224.x>
11. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Fecha de consulta: 5 de julio de 2021. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf)

12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143-238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
13. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, *et al.* Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: Management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:391-3. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701107>
14. Altclas J, Sinagra A, Jaimovich G, Salgueira C, Luna C, Requejo A, *et al.* Reactivation of chronic Chagas' disease following allogeneic bone marrow transplantation and successful pre-emptive therapy with benznidazole. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:135-7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.1999.010207.x>
15. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, Luna C, Verón MT, De Rissio AM, *et al.* Chagas disease in bone marrow transplantation: An approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:123-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705006>
16. Chalela CM, Peña AM, Roa AM, Reyes DL, Rueda JP, Salazar LA, *et al.* Reactivation of chagas disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:1-4. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0143-2020>
17. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: Common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:324-30. [https://10.1016/S1473-3099\(09\)70088-X](https://10.1016/S1473-3099(09)70088-X)

Artículo original

## Membrana de cáscara de huevo para la curación de heridas superficiales en ratones

Noelia Mendoza, Georgina Chávez, Omar Araya

Carrera de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, Universidad Católica Boliviana "San Pablo", La Paz, Bolivia

**Introducción.** Las membranas de la cáscara de huevo presentan propiedades beneficiosas para la regeneración de tejidos y sus aplicaciones biomédicas son importantes.

**Objetivo.** Demostrar la efectividad de las membranas de la cáscara de huevo no fecundado de gallina en el tratamiento de heridas abiertas superficiales en ratones, en comparación con el procedimiento convencional.

**Materiales y métodos.** Se hizo una herida superficial lineal de 15 mm en la espalda de 10 ratones albinos machos. Los ratones se dividieron en cuatro grupos, uno no recibió ningún tratamiento y los otros tres sí: uno, tratamiento convencional, otro, con membranas de huevo directamente aplicadas a la herida y, el otro, con membranas en forma de polvo. La evolución de las heridas se registró en fotografías y se calculó la tasa de reducción de la longitud de la herida, así como el tiempo y el porcentaje de curación. Los porcentajes de curación se analizaron con ANOVA y la prueba de Dunnett ( $p < 0,05$ ).

**Resultados.** Con los tratamientos con membranas de huevo y polvo de membrana, se logró una tasa de reducción de longitud de 1.009 y 1.020 mm/día, respectivamente, y un tiempo de curación de 12 días, en tanto que, con el tratamiento convencional, la tasa de reducción fue de 0,852 mm/día y la curación se dio en 16 días. El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los tratamientos con membrana de huevo y el tratamiento convencional.

**Conclusiones.** Las membranas de la cáscara de huevo aplicadas de forma directa y en polvo resultaron más efectivas que la aplicación del procedimiento convencional en el tratamiento de heridas abiertas superficiales en ratones.

**Palabras clave:** cicatrización de heridas; heridas y lesiones; *ovi gallinae pellicula*; ratones; terapéutica.

**Recibido:** 09/07/2021

**Aceptado:** 02/02/2022

**Publicado:** 08/02/2022

**Citación:**

Mendoza N, Chávez G, Araya O. Membrana de cáscara de huevo para la curación de heridas superficiales en ratones. *Biomédica*. 2022;42:234-43. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6192>

**Correspondencia:**

Noelia Mendoza, Av. Dehene No 5, América y 12 de octubre, Oruro, Bolivia  
Teléfono: (+591) 7042 4126  
noelia.mendoza.z@ucb.edu.bo

**Contribución de los autores:**

Noelia Mendoza y Georgina Chávez: desarrollo de la investigación  
Omar Araya: diseño metodológico  
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

**Financiación:**

La investigación fue financiada por los autores.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Eggshell membrane treatment for the healing of superficial open wounds in mice

**Introduction:** Eggshell membranes offer beneficial properties for tissue regeneration and their biomedical applications are important.

**Objective:** To demonstrate the effectiveness of hen unfertilized eggshell membranes in the treatment of superficial open wounds in mice compared to the conventional procedure.

**Materials and methods:** 15-mm linear wounds were made on the back of 10 male CF-1 mice. The mice were divided into four groups. One group did not receive any treatment and the other three were given conventional treatment, eggshell membranes dressing, and eggshell membranes powder. The evolution of the wounds was registered by photographs. We measured wounds length and healing time and calculated the length reduction rate and the percentage of healing. The healing percentages were analyzed by ANOVA with a post hoc Dunnett test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The treatments with eggshell membranes and membrane powder had a wound-length reduction rate of 1.009 and 1.020 mm/day, greater than the conventional treatment, of 0.852 mm/day, and a healing time of 12 days, i.e., less than the 16-day conventional treatment. The statistical analysis showed significant differences between eggshell membrane treatments and the conventional treatment.

**Conclusions:** Eggshell membrane dressing and eggshell membrane powder applied to open superficial wounds in mice were more effective than the conventional treatment in regenerating injured tissue in mice.

**Keywords:** Wound healing; wounds and injuries, *ovi gallinae pellicular*; mice; therapeutics.

La piel es uno de los órganos más grandes del organismo. Además de cubrir la superficie del cuerpo, cumple funciones esenciales en la inmunidad del organismo, su termorregulación y su protección (1). Al estar en contacto constante con el exterior, tiende a sufrir lesiones, más frecuentemente heridas superficiales abiertas (2).

Las heridas, entendidas como el resultado de una ruptura en la continuidad de la piel (3), pueden implicar riesgo para la vida del paciente dependiendo de su gravedad. Por ello, es vital atenderlas en el menor tiempo posible, es decir, limpiarlas y desinfectarlas rigurosamente (4). El método convencional para tratar las heridas implica el empleo de antisépticos, tiras emplásticas y apósitos que buscan una rápida cicatrización, y la restauración de la superficie afectada (4). Sin embargo, en muchos casos es inevitable que ciertas heridas tardan en cicatrizar y terminen en una infección, a pesar de su correcto manejo, la cual hace necesario un tratamiento más agresivo y complicado, que resulta en una cicatrización menos estética y afecta tanto al paciente como al personal de salud que lo atiende (5). Por ello, se buscan nuevas alternativas para tratar las heridas que sean menos agresivas y dolorosas para el paciente, le ahorren tiempo y esfuerzo al personal de salud e impliquen un menor gasto de recursos.

Las membranas de la cáscara de huevo tienen una estructura fibrosa (6) compuesta por una red de biopolímeros (7), y se encuentran entre la cáscara y el albumen del huevo. Están constituidas por proteínas en el 80 al 85 % y el 10 % corresponde al colágeno (6), el cual puede clasificarse como colágeno de tipo I (8), aunque también están el de tipo V y el de tipo X (6). Se han reportado también otras proteínas específicas de las membranas, como las reguladoras del complemento asociado con la membrana (*Complement Regulatory Protein*, CREM o antes Cremp) (9), cuya principal función es la protección contra el ataque de patógenos (10).

Chato, *et al.*, demostraron mediante microscopía óptica que las membranas de la cáscara de huevo promueven el crecimiento de fibroblastos en los humanos, lo que favorece la cicatrización (11). En otros estudios, se halló que las membranas de la cáscara de huevo presentan propiedades que las convierten en candidatas para aplicarlas a manera de vendajes, injertos de piel o productos de reemplazo de tejidos y contribuir, así, a la regeneración de tejidos dañados (Solé MA. Valorización de residuos agroindustriales. Primer Simposio Regional La Bioeconomía y el Territorio Inteligente. Cuyo, Argentina; 2016) (12-15). No obstante, según la Guía de Educación Ambiental en Gestión de Residuos Sólidos de Bolivia (16), la cáscara de huevo se considera un residuo sólido orgánico, por lo que comúnmente se deposita en los vertederos sin ningún tratamiento previo.

Según el Boletín Estadístico Anual de la Asociación de Avicultores (ADA) del departamento de Cochabamba, Bolivia (17), la producción de huevo a nivel nacional para el 2017 llegó a 1.882,73 millones de unidades. Un huevo de tamaño promedio pesa alrededor de 57 g y la parte desechable (cáscara) constituye el 11 % (18). Por lo tanto, se calcula que en el país se producen, aproximadamente, 11.804,72 t de residuos de cáscara de huevo al año. En La Paz, los principales programas de aprovechamiento de residuos sólidos orgánicos están destinados a la actividad de compostaje y lombricultura (19), pero podrían aprovecharse en otros campos, especialmente en la medicina.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue demostrar la efectividad de las membranas de la cáscara de huevo en el tratamiento de heridas abiertas superficiales en ratones, aplicadas directamente sobre la lesión o en forma de polvo, como una alternativa efectiva y económica.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño y población de estudio***

El presente es un estudio de tipo descriptivo experimental, con un diseño de preprueba, posprueba y grupo de control (20). Se adquirieron 10 ratones albinos machos de mediana edad de la cepa CF1 en el Bioterio del Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA) “Néstor Morales Villazón” y se dividieron en cuatro grupos: un grupo de control y tres grupos experimentales expuestos cada uno a una modalidad de tratamiento. El grupo de control incluía un individuo y, los grupos experimentales, tres cada uno, todos distribuidos al azar. Antes de iniciar la etapa experimental, los ratones tuvieron un tiempo de adaptación al nuevo ambiente y a la manipulación del investigador.

El estudio incluyó las etapas de preparación del ambiente experimental, preparación del material para los tratamientos, creación y registro fotográfico de las heridas, aplicación de los tratamientos y seguimiento de la evolución de las heridas y, por último, el procesamiento y análisis de los datos obtenidos.

El macroambiente y el microambiente en que se mantuvieron los ratones se ajustaron a las recomendaciones de la “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio” del Instituto Nacional de Salud de Lima (21). Se prepararon jaulas individuales para cada ratón, con acceso libre a comida y agua, y exposición a 12 horas de oscuridad y 12 horas de luz.

### ***Procedimiento experimental***

Cumplido el mes de adaptación de los ratones, se inició la etapa de experimentación. Se rasuró un área aproximada de 20 mm<sup>2</sup> en la espalda de los ratones y se aplicó un anestésico tópico (lidocaína al 5 %) en ella. Se hizo una herida superficial lineal, aproximadamente, de 15 mm de longitud en la parte inferior central de la espalda de cada uno de los ratones en un mismo día y cumpliendo un horario específico que se inició con el grupo control, prosiguió con el grupo experimental 1, luego, el grupo experimental 2 y, finalmente, el grupo experimental 3. Cada herida se registró mediante una fotografía tomada con un celular Samsung J4, que contaba con una cámara de 13 megapíxeles ubicada a una altura y posición fijas con respecto al área de experimentación.

### ***Preparación y aplicación de tratamientos***

Se aplicaron los tratamientos y se hizo el registro fotográfico cada tres días durante 15 días hasta el cierre total de la lesión, es decir, un total de cinco registros por ratón. En el primer grupo experimental, se aplicó el tratamiento convencional con agua oxigenada de 10 vol. En el segundo grupo experimental, se empleó el tratamiento con membranas de cáscara de huevo previamente retiradas de un huevo desinfectado con alcohol (70 %) con la ayuda de una pinza desinfectada y directamente aplicadas a la herida; se utilizó un segmento con las dimensiones adecuadas para cubrir toda la herida de cada uno de los tres ratones de este grupo. El tercer grupo experimental fue tratado con polvo de membrana, cubriendo totalmente la herida.

El material se preparó con las membranas de la cáscara de cinco huevos almacenadas en un recipiente de plástico sin tapa que se guardó en un lugar seco y limpio hasta que las membranas se desecaron a temperatura ambiente. Una vez se secaron completamente, se pulverizaron en un mortero de vidrio pequeño y el polvo resultante se almacenó en el recipiente de plástico hasta su utilización. El grupo de control no recibió ningún tipo de tratamiento. Finalizada la etapa de experimentación, se prosiguió con el procesamiento de los datos recolectados.

### **Variables y mediciones**

Se determinaron, como variable independiente, el tratamiento aplicado y, como variable dependiente, la herida. La manipulación de la variable independiente fue de bajo grado (presencia y ausencia), y se combinó con las tres modalidades de tratamiento: el convencional, otro con membranas de cáscara de huevo directamente aplicadas a la herida y otro con las membranas en forma de polvo.

Para la medición del efecto de los tratamientos, se calcularon la variación y la tasa de reducción de la longitud de la herida, el porcentaje de curación y el tiempo de curación. La longitud de la herida se determinó con base en el análisis de las fotografías y la ayuda del programa ImageJ empleado en otros estudios sobre la evolución de heridas (22). Para garantizar la exactitud y la precisión de las mediciones, se tomaron 20 datos de longitud por imagen que luego se utilizaron para calcular la media del porcentaje de curación y su correspondiente desviación estándar.

La tasa de reducción de la longitud de la herida se calculó con la fórmula presentada en Siavash, *et al.* (23):

$$\text{Tasa de reducción de longitud} = \frac{L_i - L_f}{T},$$

donde  $L_i$  es la longitud inicial de la herida y  $L_f$  es su longitud al final del estudio (expresadas en mm), y T es la duración del estudio expresada en días.

Para el porcentaje de curación, se usó la fórmula adaptada para la medición de longitud (mm) presentada en el estudio de Jessup (24).

$$\% \text{ curación} = \left( \frac{L_0 - L_i}{L_0} \right) * 100,$$

donde  $L_0$  es la longitud inicial de la herida,  $L_i$  es la longitud en la medición  $i$ , e  $i$  es el número de la medición.

El tiempo de curación se calculó desde el primer día de experimentación hasta la cicatrización total de cada herida.

### **Análisis estadístico**

Se utilizaron un análisis de varianza (ANOVA) y el test de Dunnett para comparar cada grupo experimental con el grupo control (25). Con el ANOVA se determinó si existía una diferencia significativa entre los porcentajes de curación de todos los grupos de estudio, incluido el grupo control. El análisis se hizo en los días 4, 7, 11 y 15. Si el valor de significación era mayor de 0,05, no se hacía el test de Dunnett, pues ello significaba que la media de los porcentajes de curación de todos los grupos no presentaba una diferencia

significativa. Si el valor de significación resultaba menor o igual a 0,05, entonces se hacía el test de Dunnett para evaluar cuál de los tratamientos presentaba una diferencia significativa con respecto al grupo de control.

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por las autoridades de la Universidad Católica Boliviana "San Pablo" y el procedimiento de cuidado y manejo de los animales fue avalado por su Comité de Ética, en conformidad con las directrices sugeridas por las guías del *Canadian Council on Animal Care* (CCAC) para los procedimientos experimentales con ratones (26).

### Resultados

En el cuadro 1 se presentan los valores promedio de la longitud de las heridas medida cada tres días durante los 15 días del estudio. Los valores de los grupos experimentales (de tres individuos cada uno) corresponden al promedio y la desviación estándar de todos sus individuos.

A los 15 días de haberse producido la herida, los individuos A1 y A3 del primer grupo experimental (tratamiento convencional) presentaron cicatrización completa, lo que implicó que la longitud de la herida ya no pudo ser medida. En el segundo grupo experimental (con membrana de huevo directamente aplicada sobre la lesión), el individuo B1 constituyó un caso extraordinario, pues presentó una cicatrización completa de la herida a los siete días. Las heridas de los individuos B2 y B3 cicatrizaron completamente a los 15 días. En el tercer grupo experimental 3 (con polvo de membrana de huevo), los individuos C1 y C2 presentaron cicatrización completa a los 15 días. El individuo C3, otro caso extraordinario, presentó cicatrización completa a los siete días. En el individuo de control no se alcanzó la cicatrización completa durante el periodo de experimentación.

**Cuadro 1.** Longitud de herida en mm de ratones albinos en los tres grupos de experimentación y el grupo de control a los 0, 4, 7, 11 y 15 días de estudio

	Día	Grupo							
		Control		1er. EXP		2do. EXP		3er. EXP	
		M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
Longitud (mm)	0	15,5	0,23	15,5	0,56	15,1	0,07	15,3	0,47
	4	14,6	0,21	14,4	0,24	14,6	0,15	14,2	0,47
	7	11,5	0,03	11,6	0,49	9,8	1,03	12,0	1,95
	11	10,8	0,04	10,5	0,30	3,4	0,64	8,1	3,90
	15	8,4	0,01	8,0	0,06	*	*	*	*

M: media; DE: desviación estándar

\* cicatrización completa

**Cuadro 2.** Tasa de reducción de la longitud de la herida y tiempo medio de curación en los tres grupos de experimentación y en el de control

Grupo	Tasa promedio reducción de longitud (mm/día)	Tiempo medio de curación (días)
Control	0,476	18
1er. EXP	0,852	16
2do. EXP	1,009	12
3er. EXP	1,020	12



Para observar el efecto de los tratamientos sobre la longitud de la herida, se calculó la tasa de reducción de la longitud (cuadro 2). Se registró, además, el tiempo promedio de curación de cada grupo a partir del día en que se hizo la herida hasta su cicatrización completa, en cada individuo dentro de cada grupo. En el segundo y el tercer grupo (tratados con membrana de huevo), la tasa de reducción de la longitud fue mayor que en el grupo que no recibió tratamiento y que en el primer grupo (tratamiento convencional con agua oxigenada). El tiempo de curación fue mayor en el grupo control y el primer grupo, en tanto que, en los grupos tratados con membranas de huevo, este fue menor.

La tasa de reducción de la longitud de la herida de los tratamientos con membranas de huevo directamente aplicadas a la lesión (1.009 mm/día) y con polvo de membrana (1.020 mm/día) fue mayor que la del grupo que no recibió tratamiento (0,476 mm/día) y que la del tratamiento convencional (0,852 mm/día). Puede concluirse, entonces, que el tratamiento con membranas de huevo tuvo un efecto positivo en la reducción de la longitud de estas heridas abiertas superficiales, en comparación con el tratamiento convencional.

El tiempo de curación promedio con las membranas de huevo y con el polvo de membrana, ambos de 12 días, fue menor que el del grupo que no recibió tratamiento (18 días) y que el de tratamiento convencional (16 días). Es decir, el tratamiento con membranas de huevo en sus dos formas tuvo un efecto positivo en la aceleración de la curación de las heridas, en comparación con el tratamiento convencional. En el cuadro 3 se resumen y comparan los porcentajes del grupo de control y de los tres grupos experimentales. Puede notarse que solo los grupos experimentales 2 y 3 alcanzaron un porcentaje de curación del 100 % en los 15 días de estudio.

Los resultados del test de Dunnett en el día 11 indicaron que el tratamiento con membranas directamente aplicadas a la herida (segundo grupo) presentaba una diferencia significativa con respecto al grupo de control ( $p=0,011$ ). Los resultados en el día 15 indicaron que los tres tratamientos, grupo 1 ( $p=0,016$ ), grupo 2 y grupo 3 ( $p=0,002$ ), fueron efectivos con respecto al grupo de control. Sin embargo, al comparar los resultados de las membranas con el tratamiento convencional, pudo determinarse que los tratamientos con membranas tuvieron una diferencia más significativa con respecto al otro.

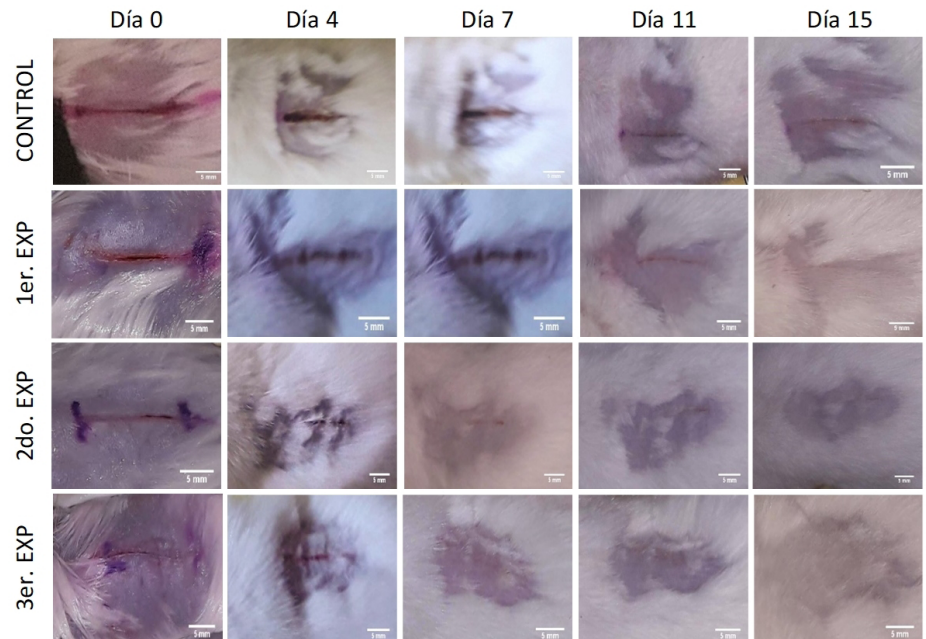
Con base en los resultados del análisis estadístico, se determinó que los tratamientos con membrana de huevo aplicada en sus dos formas: directamente sobre la lesión y en forma de polvo, presentaron un efecto más positivo en la curación de heridas abiertas superficiales que el tratamiento convencional ( $p \leq 0,05$ ). En la figura 1, se reflejan el progreso de la curación de la herida en un individuo de cada grupo de estudio mediante las fotografías registradas a lo largo de los 15 días de experimentación y el contraste de los grupos experimentales con el grupo de control.

**Cuadro 3.** Comparación de porcentajes de curación en ratones albinos de los tres grupos de experimentación y el de control a los 0, 4, 7, 11 y 15 días de estudio

Día	Grupo					Anova	
	Control	1er. EXP	2do. EXP	3er. EXP	F	p	
% curación	0	0	0	0	-	-	
4	5,8	7,0	3,6	7,4	0,72	0,568	
7	26,2	24,9	56,9	46,7	0,818	0,519	
11	30,5	32,1	85,0**	64,1	5,582	0,023*	
15	46,0	83,4**	100**	100**	9,375	0,005*	

\* Diferencias significativas entre los grupos, incluido el control ( $p \leq 0,05$ )

\*\* Diferencias significativas entre grupos experimentales y grupo de control (prueba de Dunnett:  $p \leq 0,05$ )



**Figura 1.** Progreso de la curación de la herida en ratones tratados con polvo de membrana de huevo (3er. EXP), membrana de huevo directamente aplicada en la herida (2do. EXP), tratamiento convencional (1er. EXP) y sin tratamiento a lo largo de 15 días

## Discusión

La membrana de huevo se ha usado tradicionalmente como vendaje natural para el tratamiento de cortaduras y quemaduras desde hace más de 400 años (13). Su composición química rica en glucoproteínas, colágeno y carbohidratos como el ácido hialurónico (13), su adherencia debida a la estructura de red, su capacidad de retención de humedad, su permeabilidad (27), su propiedad de acelerar la epitelización de heridas y aliviar el dolor (14), entre otras características, hacen de ella un prometedor biomaterial para aplicarlo como apósito en el tratamiento de heridas.

En este estudio, se evaluó el uso de las membranas de huevo aplicadas de dos formas, directamente o en polvo, para promover la cicatrización de heridas superficiales por incisión longitudinal en ratón (28). Se recurrió a este modelo porque este tipo de herida es más corriente en la vida cotidiana que las heridas por escisión (2,28). Sin embargo, el hecho de que las heridas en los roedores sanen por contracción representa una limitación al usarlos como modelos de heridas humanas (29), por lo que suelen usarse estrategias para evitar dicha contracción, tales como el uso de férulas en el caso de escisiones (9), o la costura de los bordes de la herida con hilo quirúrgico en el caso de incisiones (28). Estas estrategias no se consideraron en nuestro estudio por tratarse de heridas superficiales, por lo que los resultados obtenidos podrían presentar variaciones al aplicarse en heridas humanas.

Los resultados del presente estudio demostraron la efectividad de las membranas de cáscara de huevo en el tratamiento de heridas abiertas superficiales en ratones mediante el estudio macroscópico de la cicatrización y complementan aquellos a nivel microscópico, como los de Vuong, *et al.*, quienes demostraron que la membrana de huevo en polvo posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, además de mejorar la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, importantes en la primera fase de cicatrización

de las heridas (13,30). Nuestros resultados sugieren que la membrana de huevo en polvo puede emplearse como un producto de bajo costo para el tratamiento de heridas superficiales.

Además, el análisis estadístico del día 11 de experimentación sugiere que el tratamiento con membrana de huevo directamente aplicada en la herida tiene un mejor efecto sobre el porcentaje de curación que los otros dos tratamientos analizados en este estudio, lo que coincide con lo hallado por Guarderas, *et al.*, quienes señalan que la aplicación directa (sin procesar o moler) de la membrana como apósito sobre las heridas mejora significativamente su cicatrización (12).

El uso del polvo de membrana de huevo de gallina no fecundada en la elaboración de productos para la curación de heridas implicaría una reducción en la producción de residuos sólidos orgánicos depositados en los vertederos nacionales y tendría un impacto ambiental positivo, ya que, eliminados en grandes cantidades, estos residuos pueden generar lixiviados y gases de efecto invernadero al descomponerse, que son 21 veces más dañinos para el ambiente que el CO<sub>2</sub> (31).

El uso de la membrana de huevo como materia prima en productos con acción cicatrizante o efecto dermatológico refuerza los resultados obtenidos aquí en torno a sus propiedades en el tratamiento de heridas superficiales cutáneas. Por ejemplo, se desarrolló una fibra adherente a base de membrana de huevo que puede usarse como apósito para heridas (27). Por otra parte, Ballester, *et al.*, desarrollaron un producto cicatrizante compuesto por membranas de huevo que puede aplicarse como estimulante del crecimiento de tejido y que permite, además, acortar el tiempo de cicatrización (32).

Se concluye que las membranas de huevo aplicadas de forma directa o en polvo sobre heridas abiertas superficiales en ratones, fueron significativamente efectivas ya en el día 11 ( $p < 0,05$ ) y permitieron el cierre completo de la herida en un tiempo promedio de 12 días con la aplicación del tratamiento cada tercer día. La aplicación de membrana de la cáscara de huevo representa una alternativa terapéutica en este tipo de heridas y mejora la calidad de la atención de los pacientes, pues acelera el proceso de curación y es menos agresiva y dolorosa.

## Referencias

1. Kaniakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002;12:390-9.
2. Trott AT, Baena J. Heridas y cortes: tratamiento y sutura de urgencia. Madrid: Elsevier; 2007.
3. Salem. C, Pérez JA, Henning E, Uherek F, Schultz C, Butte JM, *et al.* Heridas. Conceptos generales. *Cuad Cir.* 2018;14:90-9. <https://doi.org/10.4206/cuad.cir.2000.v14n1-15>
4. Bosch Á. Las heridas y su tratamiento. *Offarm.* 2001;20:89-92.
5. Rodríguez R, González JH. Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. *MEDISAN.* 2011;15:503-14.
6. Baláz M. Eggshell membrane biomaterial as a platform for applications in materials science. *Acta Biomater.* 2014;10:3827-43. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.03.020>
7. Torres FG, Troncoso OP, Piaggio F, Hajar A. Structure–property relationships of a biopolymer network: The eggshell membrane. *Acta Biomater.* 2010;6:3687-93. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.03.014>
8. Zhao Y-H, Chi Y-J. Characterization of collagen from eggshell membrane. *Biotechnology.* 2009;8:254-8. <https://doi.org/10.3923/biotech.2009.254.258>

9. Ahmed TA, Suso H-P, Hincke MT. In-depth comparative analysis of the chicken eggshell membrane proteome. *J Proteomics*. 2017;155:49-62. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.01.002>
10. Inoue N, Fukui A, Nomura M, Matsumoto M, Toyoshima K, Seya T. A novel chicken membrane-associated complement regulatory protein: Molecular cloning and functional characterization. *J Immunol*. 2001;166:424-31. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.424>
11. Chato I, Rodríguez JÁ, Stoykova S, Chato J, Campos F, Carriel V. Comportamiento de fibroblastos humanos cultivados en las membranas de huevo para su aplicación en ingeniería tisular. *Actual Médica*. 2018;103:126-9. <https://doi.org/10.15568/am.2018.805.or02>
12. Guarderas F, Leavell Y, Sengupta T, Zhukova M, Megraw TL. Assessment of chicken-egg membrane as a dressing for wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2016;29:131-4. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000480359.58866.e9>
13. Vuong TT, Rønning SB, Suso H-P, Schmidt R, Prydz K, Lundström M, *et al*. The extracellular matrix of eggshell displays anti-inflammatory activities through NF-κB in LPS-triggered human immune cells. *J Inflamm Res*. 2017;10:83-96. <https://doi.org/10.2147/JIR.S130974>
14. Yang J-Y, Chuang S-S, Yang W-G, Tsay P-K. Egg membrane as a new biological dressing in split-thickness skin graft donor sites: A preliminary clinical evaluation. *Chang Gung Med J*. 2003;26:153-9.
15. Zadik Y. Self-treatment of full-thickness traumatic lip laceration with chicken egg shell membrane. *Wilderness Environ Med*. 2007;18:230-1. <https://doi.org/10.1580/06-WEME-LE-082R1.1>
16. Ministerio de Medio Ambiente y Agua, Viceministerio de Agua Potable y Saneamiento Básico y Dirección General de Gestión Integral de Residuos Sólidos. Guía de Educación Ambiental en Gestión Integral de Residuos Sólidos. 1a edición. La Paz, Bolivia: MMAyA/VAPSB/DGGIRS; 2012.
17. Coca RD. Boletín Estadístico Anual de la Gestión 2017. Cochabamba: Asociación de Avicultores de Cochabamba (ADA-CBBA); 2018.
18. Vaclavik V, Christian EW. Essentials of food science. Third edition. New York, NY: Springer; 2008. p. 571.
19. Ministerio de Medio Ambiente y Agua. Diagnóstico de la gestión de residuos sólidos en Bolivia. 1ª edición. La Paz, Bolivia: MMAyA/VAPSB/DGGIRS; 2011.
20. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6ª edición. México, D.F.: McGraw-Hill; 2014.
21. Fuentes FM, Mendoza RA, Rosales AL, Cisneros RA. Instituto Nacional de Salud (Perú). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima, Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2010. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2020. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/117>
22. Aragón J, Quintana Y, Aragón C, Hernández MJ. ImageJ: A free, easy, and reliable method to measure leg ulcers using digital pictures. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16:269-73. <https://doi.org/10.1177/1534734617744951>
23. Siavash M, Shokri S, Haghighi S, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int Wound J*. 2013;12:137-42. <https://doi.org/10.1111/iwj.12063>
24. Jessup RL. What is the best method for assessing the rate of wound healing?: A comparison of 3 mathematical formulas. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19:138-47. <https://doi.org/10.1097/00129334-200604000-00009>
25. Quinn GP, Keough MJ. Experimental design and data analysis for biologists. Cambridge, UK, New York: Cambridge University Press; 2002. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511806384>
26. Canadian Council on Animal Care. CCAC guidelines: Mice. Ottawa; 2019. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2020. Disponible en: [https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC\\_Guidelines\\_Mice.pdf](https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC_Guidelines_Mice.pdf)
27. Tajima T, Kusamoto N. Fiber, fiber assembly, and fiber producing method. 2009 Fecha de consulta: 24 de marzo de 2020 . Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US20090031691A1/en?q=US+2009%2f0031691+A1>
28. Saqallah F, Hamed W, Talib W. In vivo evaluation of *Antirrhinum majus*' wound-healing activity. *Sci Pharm*. 2018;86:45. <https://doi.org/10.3390/scipharm86040045>

29. Davidson JM, Yu F, Opalenik SR. Splinting strategies to overcome confounding wound contraction in experimental animal models. *Adv Wound Care*. 2013;2:142-8. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0424>
30. Vuong TT, Rønning SB, Ahmed TAE, Brathagen K, Høst V, Hincke MT, *et al*. Processed eggshell membrane powder regulates cellular functions and increase MMP-activity important in early wound healing processes. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201975>
31. Glatz P, Miao Z, Rodda B. Handling and treatment of poultry hatchery waste: A review. *Sustainability*. 2011;3:216-37. <https://doi.org/10.3390/su3010216>
32. Ballester AM, Esquinas NC. Método de obtención de un producto cicatrizante y producto cicatrizante obtenido. WO2016055676A1, 2016. Fecha de consulta: 24 de marzo de 2020. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2016055676A1/es?q=WO+2016%2f055676+A1>

Artículo original

## Malaria importada en población pediátrica de Alicante, España (1994-2019)

Ana Elena Pascua-Santamaría<sup>1</sup>, Diego Torrús-Tendero<sup>2,3,4</sup>, Gema Mira-Perceval-Juan<sup>5</sup>, Paloma García-Galán<sup>1</sup>, José Manuel Ramos-Rincón<sup>2,6,7</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

<sup>2</sup> Unidad de Referencia de Enfermedades Importadas y Salud Internacional, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>3</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>4</sup> Área de Parasitología, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

<sup>5</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>7</sup> Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

**Introducción.** En los últimos años ha aumentado la malaria importada en niños, en quienes la enfermedad es potencialmente grave y mortal.

**Objetivo.** Describir la incidencia y características clínico-epidemiológicas de niños con diagnóstico de con malaria en Alicante, España, en los últimos años.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio observacional y retrospectivo de los casos de malaria en menores de 15 años, diagnosticados en el Hospital General Universitario de Alicante desde 1994 hasta 2019.

**Resultados.** Se registraron 24 casos. El número de casos pasó de dos en el primer quinquenio a 11 en el último. La mediana de edad fue de 6 años (rango intercuartílico: 3 a 8). El 91,6 % procedía de África subsahariana. Los niños nacidos en España de padres inmigrantes que viajan a una zona endémica para visitar a familiares y amigos (*Visiting Friends and Relatives*) representaron el 62,5 % (n=15) y solo consta que recibiera quimioprofilaxis antipalúdica un paciente (6,7 %).

Los signos clínicos más frecuentes fueron fiebre (86,9 %), hepatoesplenomegalia (70,8 %) y anemia (70,8 %). *Plasmodium falciparum* fue la especie más frecuentemente identificada (83,3 %; n=20). El tratamiento más empleado fue la combinación de dihidroartemisinina y piperquina por vía oral (41,6 %, n=10), con evolución favorable en todos los casos.

**Conclusiones.** Los casos de paludismo infantil importado están aumentando en los últimos años. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas en estos niños, por lo que es importante que los profesionales conozcan la enfermedad y tengan un alto índice de sospecha para iniciar el tratamiento precoz. Además, deben tomarse las medidas preventivas adecuadas antes de un viaje.

**Palabras clave:** malaria; *Plasmodium falciparum*; niño; España.

### Imported malaria in children in Alicante, Spain (1994-2019)

**Introduction:** In recent years there has been an increase in imported malaria among children in whom it is a potentially serious and fatal disease.

**Objective:** To describe the incidence and the clinical and epidemiological characteristics of malaria in children diagnosed in Alicante, Spain, over a 26-year period.

**Materials and methods:** We conducted an observational retrospective study of malaria in children aged under 15 years diagnosed at the Alicante General University Hospital from 1994 to 2019.

**Results:** Twenty-four cases were registered over the study period. The frequency of cases increased from 2 over the first five years to 11 in the last five years. The median age of the children was 6 years (interquartile range: 3-8); 91.6% came from sub-Saharan Africa. Over half (n=15, 62.5%) were children born in Spain to immigrant parents visiting friends and relatives (VFR); just one (6.7%) had received antimalarial chemoprophylaxis.

The most frequent clinical signs were fever (86.9%), hepatosplenomegaly (70.8%), and anemia (70.8%). *Plasmodium falciparum* was the most frequently identified species (83.3%, n=20). The most common treatment was oral piperquine/dihydroartemisinin (41.6%, n=10) with favorable outcomes in all cases.

**Conclusions:** Imported childhood malaria shows an increasing incidence and a nonspecific clinical presentation. Professional awareness of this disease and a high degree of clinical suspicion are needed for the early initiation of treatment. Pre-travel preventive measures should be promoted when appropriate.

**Keywords:** Malaria, *Plasmodium falciparum*; child; Spain.

**Recibido:** 31/03/2021

**Aceptado:** 14/02/2022

**Publicado:** 17/02/2022

#### Citación:

Pascua-Santamaría AE, Torrús-Tendero D, Mira-Perceval-Juan G, García-Galán P, Ramos-Rincón JM. Malaria importada en la población pediátrica en Alicante, España (1994-2019). *Biomédica*. 2022;42:244-52.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6068>

#### Correspondencia:

Ana Elena Pascua, Hospital Marina Baixa, Av. Alcalde en Jaume Botella Mayor, 7, 03570 Villajoyosa, Alicante  
Teléfono: 686 01 28 06  
anapspediatria@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Ana Elena Pascua-Santamaría, Diego Torrús-Tendero, Gema Mira-Perceval-Juan, Paloma García-Galán, José Manuel Ramos-Rincón  
José Manuel Ramos-Rincón: elaboración del protocolo de investigación  
Gema Mira-Perceval-Juan y Paloma García-Galán: recolección de datos  
Diego Torrús-Tendero y José Manuel Ramos-Rincón: análisis de datos e interpretación de resultados  
Ana Elena Pascua-Santamaría participó en todas las etapas del estudio.

#### Financiación:

Los autores declaran no haber recibido financiación para realizar la investigación.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El paludismo se considera la enfermedad parasitaria de mayor incidencia y mortalidad del mundo. Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el 2018 hubo 228 millones de casos de malaria y 405.000 muertes en el mundo, 67 % de ellas en niños menores de cinco años (1).

En 1964, la OMS declaró a España libre de malaria y, desde entonces, los casos notificados han sido todos importados. El aumento de los viajes internacionales, los flujos migratorios y las adopciones, traen como consecuencia el incremento de enfermedades importadas como la malaria. Los datos del Instituto Nacional de Estadística revelan que el número de extranjeros en nuestra provincia aumentó significativamente entre 1998 y el 2007 (2). Parte de esta inmigración procede de África, continente en el que se registran la mayoría (93 %) de casos de malaria, según la OMS (1).

Algunas series de casos indican que malaria el paludismo es la enfermedad pediátrica importada más frecuente, y los niños representan entre el 15 y el 20 % de todos los casos (3-5). Los niños nacidos en España de padres inmigrantes que viajan a una zona endémica a visitar a familiares y amigos (*Visiting Friends and Relatives*), son los que tienen más riesgo de sufrir malaria grave. En ellos, la malaria cursa con sintomatología inespecífica similar a la de otras enfermedades y su morbimortalidad es alta, sobre todo si no se ofrece el tratamiento precoz (3-5).

En este contexto, el objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas en los niños con diagnóstico de malaria en Alicante.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron niños menores de 15 años con diagnóstico de malaria en el Hospital General Universitario de Alicante desde 1994 hasta 2019. Los casos se obtuvieron del conjunto mínimo básico de datos de los egresos hospitalarios del Hospital. Se revisaron las historias clínicas en papel, utilizando los programas informáticos Orion<sup>®</sup>, Mizar<sup>®</sup> y Y Abuccasi<sup>®</sup>. La información clínica se anonimizó asignando un código numérico independiente a cada sujeto.

### **Diagnóstico parasitológico**

El caso de malaria se definió como aquel con prueba microbiológica positiva y cuadro clínico adecuado O correspondientes sugestivo. El método diagnóstico en todos los casos fue la visualización de *Plasmodium* spp. en sangre periférica con tinción de Giemsa. En el 2003, se empleó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por primera vez y la detección de antígenos de *Plasmodium* spp. en sangre por inmunocromatografía (BinaxNow Malaria<sup>®</sup>, Abbott) se ha venido empleando desde el 2006.

Se registraron las variables demográficas (edad, sexo, país de origen, tiempo de estancia en España, país visitado, motivo y época del viaje) y las clínicas (duración de la fiebre hasta el momento del diagnóstico, síntomas y signos en la exploración física), así como los hallazgos relevantes de las pruebas complementarias realizadas, la especie de *Plasmodium* identificada, el índice parasitario, la quimioprofilaxis previa recibida, el tratamiento administrado (fármacos, dosis y duración), la evolución clínica, los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, los días desde el ingreso y otras posibles infecciones parasitarias asociadas.

### **Análisis estadístico**

Los datos se registraron en una base de datos Excel y se analizaron usando el programa estadístico SPSS™, versión 25. Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuatílicos (RIC) en función de si seguían o no una distribución normal. Las variables categóricas se representaron en frecuencias relativas. En caso de requerirse la comparación de variables categóricas, se hicieron la prueba de ji al cuadrado y las pruebas no paramétricas si la muestra era muy pequeña. Se fijó la probabilidad máxima de que las diferencias observadas se debieran al azar en un 5 %.

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (CEim: PI2020-096).

### **Resultados**

#### **Características epidemiológicas**

Durante el periodo 1994-2019 se diagnosticaron 24 casos de malaria infantil, apreciándose un aumento de casos en los últimos cinco años. Se evidenció, además, su tendencia a concentrarse en los meses de verano con 10 casos (41,7 %) frente a 2 casos (8 %) en los meses de invierno. En primavera se detectaron 4 casos (16,7 %) y en otoño, 8 (33,3 %).

La mediana de edad fue de 6 años (RIC=3 a 8). El 58,3 % fueron mujeres (14 mujeres frente a 10 varones). El 62,5 % (15 casos) eran hijos de padres inmigrantes que viajaron a su país de origen a visitar a familiares y amigos por un periodo; 6 casos correspondieron a inmigrantes recién llegados a España y, 3 casos, a turistas.

El 91,6 % (22 casos) provenían del África subsahariana, siendo Guinea Ecuatorial con 9 casos (37,5 %) y Nigeria (29,2 %) con 7 casos los países de procedencia más frecuentes. Otros países de origen fueron Camerún y Senegal, con 2 casos (8,3 %) cada uno, seguidos de Gambia, Pakistán, Mali y Ecuador, todos ellos con un caso.

Solo en la historia clínica de 7 pacientes quedó registrado si habían recibido o no quimioprofilaxis antimalárica. De estos, solo uno la había recibido profilaxis, pero no se aclaraba si la había completado correctamente (1 de 7= 14,28 %).

#### **Características clínicas y de laboratorio**

El síntoma principal fue la fiebre (86,9 %) detectado en el momento de la consulta en 20 pacientes, con una duración variable (mediana de 5 días; RIC=2,2 a 8,5). Once pacientes presentaron vómitos (47,8 %), 7 pacientes dolor abdominal (30,4 %), y 5 niños diarrea (21,7 %). Otras manifestaciones fueron escalofríos, referido en 8 niños (34,7 %), tos en 7 (30,4 %), cefalea en 6 (26 %), odinofagia en 5 (21,7 %) y astenia en 5 (21,7 %). En la exploración física, el signo más frecuente fueron las visceromegalias, presentes en 17 pacientes (70,8 %). El 16,6 % (4 niños) presentaba palidez.



**Cuadro 1.** Datos clínicos y analíticos

	n/N
<b>Sintomatología</b>	
Fiebre	20/23
Vómitos	11/23
Dolor abdominal	7/23
Diarrea	5/23
Escalofríos	8/23
Tos	7/23
Cefalea	6/23
Astenia	5/23
Odinofagia	5/23
<b>Exploración física</b>	
Hepatomegalia	3/24
Esplenomegalia	6/24
Hepatoesplenomegalia	8/24
Palidez	4/23
<b>Datos analíticos</b>	
Anemia para su edad	17/24
Trombopenia (<150.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> )	11/24
PCR>5 mg/dl	11/22
<b>Parasitemia inicial (%)</b>	
≤1	20/22
>5	2/22

Al ingreso, 17 pacientes tenían valores de hemoglobina por debajo de lo normal para su edad (6), y se halló trombopenia (<150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) en 11 niños. Otra alteración registrada fue la elevación de la proteína C reactiva, con una mediana de 5,4 mg/dl (RIC=2,3 a 8,1), encontrándose el 45,8 % (11 pacientes) por encima de 5 mg/dl (cuadro 1).

### Datos microbiológicos

*Plasmodium falciparum* fue la especie más frecuentemente identificada (20 casos, 83,3 %) , seguida de *P. vivax* (2 casos, 8,3 %) . En un caso de los 24 (4,1 %) se identificó infección mixta (*P. falciparum* y *P. ovale*). En el 90,9% (20 casos) consta una parasitemia menor del 1 %. En el 9,1 % (2 casos) se observaron parasitemias elevadas (mayores de 5 %). En los otros dos casos no queda constancia de la parasitemia. (cuadro 1).

De los 21 pacientes diagnosticados desde el 2003, en 14 se empleó la PCR, la cual fue positiva en todos los casos. La detección de antígenos de *Plasmodium* spp. en sangre mediante inmunocromatografía se utilizó a partir del 2006 en 14 pacientes de los 17 diagnosticados desde ese año (14 de 17=82,35 %). El resultado fue positivo en 13 de estos 14 (92,8 %). En 9 pacientes se hicieron controles sucesivos con la prueba de antígenos: en 66,6 % de estos 9 (6 pacientes) permanecía positivo en el séptimo día y, en el 33,3 % (3 pacientes) permanecía positiva en el día 15.

En 18 niños se hizo tamizaje de parasitosis intestinales y todos fueron negativos, excepto uno en quien se detectó *Giardia lamblia* (1 de 18 =5,6%).

### Evolución y tratamiento

El tratamiento más empleado fue la combinación de dihidroartemisinina y piperquina por vía oral en 10 casos. En 6 (6 de 24, 25 %) se prescribió la administración de artesunato intravenoso y en 4 (4 de 24, 16,6 %) tratamiento único. El tratamiento con atovaquona y proguanil se usó en 2 niños . Pudo constatarse en el estudio que el uso de los derivados de artemisininas orales se inició a partir del 2012 y que el artesunato intravenoso se empleó por

primera vez en el 2014. El sulfato de quinina en combinación con clindamicina se empleó en 6 pacientes, en 4 por vía oral y en 2 por vía intravenosa. Otros tratamientos usados fueron la cloroquina en 4 casos y la halofrantina en 2 de 1999. La combinación de sulfadoxina y pirimetamina (Fansidar®) se prescribió conjuntamente con sulfato de quinina en el 2003 y, con cloroquina, en otro caso de 1995 (cuadro 2).

En 6 pacientes, el tratamiento se complementó con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Tres pacientes recibieron tratamiento con primaquina durante 14 días, 2 de ellos debido a la infección por *P. vivax* y otro por infección mixta. También, fue necesaria la transfusión de concentrados de hematíes en 5 niños.

Todos los pacientes fueron hospitalizados, con una duración media de 8,2 días, siendo la estancia mínima de tres días y la máxima de 24. De los 24 pacientes, 5 requirieron ingreso en la unidad pediátrica de cuidado intensivo, pero todos evolucionaron favorablemente. No hubo muertes.

### **Diferencias clínicas la según la edad**

De los pacientes analizados, el 41,6 % (10 niños) eran menores de 5 años y el 58,4 % (14 niños) tenían 5 años o más. Al comparar las características clínicas de ambos grupos, llamó la atención que los mayores de 5 años presentaron síntomas digestivos más frecuentemente que los de menor edad, que en los menores de 5 años hubo más casos de visceromegalias en la exploración y que un porcentaje mayor requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, en tanto que sí se encontró que fueron más los menores de 5 años que requirieron ingresos de más de una semana (60%, 6 casos Vs. 14,3 %, 2 casos.  $p < 0,05$ ) (cuadro 3).

### **Discusión**

En los 25 años estudiados, se diagnosticaron en el Hospital General Universitario de Alicante 24 casos de malaria en menores de 15 años. Al igual que en otros estudios en España y Europa (7-15), en este se constató un incremento de los casos de malaria infantil en los últimos años.

**Cuadro 2.** Tratamientos administrados

<b>Año</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>n</b>
1994-1999	Halofrantina por vía oral	2
	Cloroquina por vía oral	1
	Cloroquina más sulfadoxina-pirimetamina por vía oral	1
2000-2005	Cloroquina por vía oral	2
	Sulfato de quinina más sulfadoxina-pirimetamina por vía oral	1
	Primaquina por vía oral	1
2006-2011	Sulfato de quinina más clindamicina por vía oral	5
2012-2017	Cloroquina más clindamicina más dihidroartemisina-piperaquina por vía oral	1
	Artesunato intravenoso más dihidroartemisina-piperaquina por vía oral	3
	Atovacuona-proguanil por vía oral	1
	Primaquina por vía oral	1
2018-2019	Dihidroartemisina-piperaquina por vía oral	4
	Artesunato intravenoso más dihidroartemisina-piperaquina por vía oral	2
	Atovacuona-proguanil por vía oral	1
	Primaquina por vía oral	1

**Cuadro 3.** Comparación entre los niños menores y los mayores de 5 años

	<5 años	≥5 años	p
Fiebre por más de 3 días	5/8	6/12	0,582
Síntomas digestivos	5/9	12/14	0,162
Visceromegalias	9/10	8/14	0,081
Anemia	6/10	11/14	0,324
Trombopenia	5/10	6/14	0,720
Ingreso por más de una semana	6/10	2/14	0,019
Ingreso en la UCIP	3/10	2/14	0,359

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

Todos los casos diagnosticados eran importados. correspondía a s La mayoría correspondía a familias de África subsahariana, sobre todo de Guinea Ecuatorial y Nigeria, que fueron a visitar a familiares y amigos. A pesar de que gran parte de los inmigrantes de Alicante procede de países de Latinoamérica, solo se describió un caso procedente de esta área (de Ecuador en el 2013), lo que refleja la reducción de la malaria en Centroamérica y Suramérica entre el 2005 y el 2014 (16). Vale la pena mencionar también a Pakistán, país endémico de malaria, no solo por *P. vivax*, como el registrado aquí, sino también por *P. falciparum* (17).

La mayoría de los viajes se desarrollaron en periodo estival (de junio a septiembre), lo que coincide con las vacaciones de los niños y, en muchos casos, las de los padres. Esta época es la temporada de lluvias en África subsahariana y, por lo tanto, el periodo de máxima incidencia de malaria. A diferencia de la población adulta, en la que se ha visto un aumento relacionado con el turismo, en el caso del paludismo infantil la mayoría de los casos corresponde a hijos de inmigrantes que han nacido o llevan años viviendo en España y viajan al país de origen de la familia para pasar una temporada durante las vacaciones estivales para visitar a familiares y amigos.

Debe destacarse que, según los datos disponibles, solo un niño recibió quimioprofilaxis. Esta ausencia de una apropiada quimioprofilaxis en los niños que viajan de una zona no endémica de malaria a una endémica, se refleja también en otros estudios (9-14). La falta de quimioprofilaxis puede deberse tanto a la falsa creencia de los padres de la existencia de una inmunidad innata contra *Plasmodium* spp., por lo que no consultan para conocer las medidas preventivas necesarias, como al desconocimiento de los profesionales sanitarios. En este sentido, tiene especial importancia el médico pediatra de atención primaria, quien debe tomar consciencia del potencial riesgo de estos niños frente a la malaria. El médico debe proporcionar a los padres información sobre la enfermedad, explicarles el uso de las medidas de barrera, como los repelentes y las mosquiteras, así como indicar la quimioprofilaxis antipalúdica adecuada.

La clínica que presentan los niños puede ser variable e inespecífica. En nuestro estudio, casi el 87 % (20 casos) presentó fiebre en el momento del diagnóstico, hallazgo similar al de otros estudios (9-14), de ahí que siga vigente la máxima de “todo niño con fiebre procedente de un país tropical tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario”

Tras infecciones repetidas, los niños procedentes de un área endémica de malaria pueden desarrollar una inmunidad parcial, es decir, no están protegidos completamente, pero presentan infecciones con parasitemias bajas, son asintomáticos, no presentan fiebre, o tienen síntomas leves. En un estudio en 24 hospitales de Madrid (10), se comparó el cuadro clínico

de los niños con malaria entre aquellos que viajaron a visitar a familiares y amigos y aquellos que no lo hicieron, y se evidenció que los que sí viajaron presentaban con más frecuencia fiebre (98 % Vs. 69 %). Sin embargo, en nuestro estudio, de los 3 niños que no presentaron fiebre, lo era dos habían viajado a su lugar de origen y otro no había viajado. La frecuencia de síntomas gastrointestinales en los niños coincidió con lo reflejado en otros estudios (9,10). Otras manifestaciones clínicas también descritas en la literatura especializada son los escalofríos, la tos, la cefalea, la odinofagia y la astenia. Dada esta sintomatología tan inespecífica, es necesario que el pediatra conozca la enfermedad y tenga un alto índice de sospecha, para solicitar las pruebas diagnósticas e iniciar el tratamiento lo más tempranamente posible.

En la exploración física se encontraron visceromegalias y, a nivel analítico, anemia, en más del 70 % (17 pacientes). A partir de lo ya descrito, puede concluirse que la triada encontrada en nuestros pacientes fue fiebre, visceromegalias y anemia. Ante este cuadro, en el diagnóstico diferencial hay que incluir la leishmaniasis visceral, frecuente en nuestra zona mediterránea.

*Plasmodium falciparum* fue la especie más frecuente, en la mayoría de los casos con una parasitemia baja. Para su detección, tal como lo recomiendan las guías, se usó en todos los casos la visualización del protozoo en sangre periférica, evidenciándose una sensibilidad del 95,8 % en el primer análisis. La detección mediante amplificación de ácidos nucleicos se usó desde el 2003, con una sensibilidad en nuestro estudio del 100 %. Se recomienda cuando esté disponible, ya que permite confirmar la especie y detectar parasitemias mixtas que podrían pasar desapercibidas en el microscopio. La detección del antígeno con inmunocromatografía se empezó a hacer desde el 2006 en la mayoría de los pacientes, con una sensibilidad superior al 90 %, pero más de la mitad de ellos permanecía positivo una semana después, por lo que no es útil para evaluar la reacción terapéutica.

El manejo de la malaria infantil ha supuesto un desafío para los profesionales que atienden a estos pacientes. Por un lado, las guías se basan en la experiencia en las zonas endémicas y no son específicas para la malaria pediátrica importada. Además, hasta hace poco, había escasos estudios sobre la eficacia y seguridad de los fármacos antimaláricos en niños y no existían formas de presentación adecuadas para su administración a los más pequeños. En el presente estudio, se observó un cambio en la terapéutica con la introducción de los derivados de artemisininas, lo que va en consonancia con las últimas recomendaciones.

Desde el 2012, la combinación de dihidroartemisina y piperaquina por vía oral fue el tratamiento de elección, en muchas ocasiones tras la administración de artesunato intravenoso, el cual debe ser la primera línea en casos de malaria grave. Antes del uso de los derivados de artemisininas, el tratamiento más usado era el sulfato de quinina en combinación con clindamicina. La doxiciclina, comúnmente administrada en adultos en combinación con quinina, no se empleó en ninguno de los niños. Cabe recordar que está contraindicada en menores de 8 años por sus efectos secundarios sobre el cartílago de crecimiento y la dentición. Se usó primaquina cuando se identificó *P. vivax* o *P. ovale*, después de determinar los niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

La duración media de la hospitalización fue de ocho días y solo en dos casos, reportados en 1994 y 1995, la duración fue mayor de dos semanas. En la reducción de la estancia hospitalaria puede influir el inicio de las terapias combinadas que incluyen derivados de la artemisinina, el diagnóstico más rápido por disponer de la prueba de antígenos y la PCR, así como el aprendizaje de los facultativos sobre el manejo clínico de la enfermedad.

Según los datos de la OMS, los niños menores de 5 años son los más vulnerables. En la presente serie, este grupo representó casi el 42 % (10 niños), resultados similares a los de otras publicaciones españolas (9,10). En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación clínica ni en los análisis, tampoco en la necesidad de ingreso en la unidad pediátrica de cuidados intensivos, probablemente por el bajo número de casos, pero sí en cuanto a los menores de 5 años que requirieron hospitalizaciones más prolongadas que los mayores de 5 años.

Entre las limitaciones del estudio, cabe señalar que se trató de un estudio retrospectivo, y los datos obtenidos dependían de su adecuado registro por parte del personal sanitario y de su completitud. Algunos datos, como los referentes a las pruebas diagnósticas, no se pudieron consultar en los programas de laboratorio y solo se obtuvo la información reflejada en las historias clínicas. Aunque se recomienda la hospitalización del niño por la posibilidad de complicaciones, es posible que en casos muy leves se haya administrado tratamiento ambulatorio, lo que implicó perderlos para el estudio, ya que la fuente de búsqueda fue únicamente el conjunto mínimo básico de datos.

Al igual que en los adultos, la malaria en la población infantil va en aumento como consecuencia, sobre todo, de la inmigración procedente del África subsahariana, siendo los niños hijos de personas que fueron a visitar a familiares y amigos el grupo de riesgo más importante. Ante las manifestaciones clínicas inespecíficas de los casos pediátricos, es importante tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico y el tratamiento precoces. Además, debe hacerse hincapié en la profilaxis y otras medidas preventivas, siendo los pediatras de atención primaria un pilar fundamental para que estas se lleven a cabo.

## Referencias

1. World Health Organization. World malaria report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565721>
2. Dirección General de Salud Pública y Adicciones de la Generalidad Valenciana. Informes paludismo importado Comunidad Valenciana (2004-2017). Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/sscc/puntosMenu.jsp?CodPor=121&Opcion=SANMS51100&Pag=punto.jsp?CodPunto=2964&MenuSup=SANMS51000&Seccion=SANPS511500&Nivel=2>
3. Ladhani S, Garbash M, Witry CJ, Chiodini PL, Albara RJ, Riordan FA, *et al.* Prospective, national clinical and epidemiological study on imported childhood malaria in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *J Pediatr Infect Dis.* 2010;29:434-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c4d97c>
4. García M, Fumado V, González M. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:124e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.06.007>
5. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Arellano JL, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.014>

6. Hernández A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012;16:357-65.
7. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, *et al.* Illness in children after international travel: Analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics*. 2010;125:e172-e1080. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1951>
8. Stager K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, *et al.* Imported malaria in children in industrialized countries, 1992-2002. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:185-91. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080712>
9. Ramírez JH, Urtasun A, Roselló M, Garrido M, Peman J, Ortero MC. Estudio descriptivo de los casos de malaria en la población pediátrica en un hospital de referencia de Valencia, España, entre 1993 y 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2019;92:21-7. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.03.004>
10. Sánchez BS, Tato L, Martín SG, Pérez E, Grasa C, Valderrama S, *et al.* Imported malaria in Madrid, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:348-53. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.014>
11. Driessen GJ, Pereira RR, Brabin BJ, Harthwig NG. Imported malaria in children: A national surveillance in the Netherlands and review of European studies. *Eur J Public Health*. 2008;18:184-8. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckm101>
12. Álvarez B, García C, Soto V, Ruiz M, Rubio B, Jiménez F, *et al.* Revisión de los casos de paludismo de los últimos 12 años en el Hospital Universitario de Getafe. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:196-200. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.05.016>
13. García-Villarrubia M, Millet JP, García de Olalla P, Gascón J, Fumadó V, Gómez i Prat J, *et al.* Epidemiology of imported malaria among children and young adult in Barcelona (1990-2008). *Malar J*. 2001;10:347. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-347>
14. Ruiz M, Burguete E, Álvarez J, Rives MT, Hernanz M, Bernaloa-Iturbe E. Prevalencia de malaria pediátrica en Navarra del siglo XXI. *Bol. S Vasco-Nav Pediatr*. 2016;48:8-11.
15. Martínez-Baylach J, Cabot A, García L. Malaria importada: revisión epidemiológica y clínica de una enfermedad cada vez más frecuente. *An Pediatr (Bar)*. 2007;67:199-205. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70607-0](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70607-0)
16. World Health Organization. World malaria report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>
17. World Health Organization. World malaria report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>

Original article

## Red propolis reduces inflammation in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats

Nayanna de Oliveira Ramos Melo<sup>1</sup>, Helio De Sousa Peres Júnior<sup>2</sup>, Clara Araujo Diniz<sup>2</sup>, Matheus De Sousa Silva<sup>2</sup>, Telma Leda Gomes de Lemos<sup>3</sup>, Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru<sup>4</sup>, Conceição Aparecida Dornelas<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical-Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>2</sup> School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>3</sup> Biotechnology and Natural Products Laboratory, Department of Organic and Inorganic Chemistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>4</sup> Laboratory of Pharmacology and Preclinical Research, Nucleus of Research and Development of Medicines, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>5</sup> Postgraduate Program in Pathology and Medical-Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

**Introduction.** Cyclophosphamide (CP) is used to treat malignant neoplasias and control autoimmune diseases. Still, one of its metabolites, acrolein, is toxic to the urothelium and can lead to hemorrhagic cystitis and severe discomfort.

**Objective.** To evaluate the ability of red propolis to prevent and treat CP-induced hemorrhagic cystitis in rats.

**Materials and methods.** Red propolis was extracted in 1% gum arabic and administered *subcutaneously* (sc). In the first experiment, groups IA, IIA, and IIIA and groups IB, IIB, and IIIB received water, gum arabic (GA), or propolis, respectively, for 30 days. Then water (controls) or CP (treatment) was administered *i.p.* In the second experiment, groups IVA, VA, and VIA received water *i.p.* while groups IVB, VB, and VIB received CP *i.p.* This was followed by 5 injections at 2-hour intervals with either water, GA, or propolis. Bladder tissue was examined according to Gray's criteria.

**Results.** The total inflammatory histology score was significantly smaller in group VIB (11.33 ± 2.07). Mild inflammation predominated in group VIB while most of the animals in group IVB had severe inflammation (p=0.0375). Ulcers were predominantly multiple in Groups IVA and VB but rare or absent in Group VIB (p=0.0118). Urothelial cells were mostly absent in groups IVB and VB and present/normal in group VIB (p=0.0052). Fibrin was abundant in groups IVB and VA but mostly absent in group VIB (p=0.0273).

**Conclusions.** Red propolis can reduce inflammation in CP-induced hemorrhagic cystitis in rats.

**Keywords:** Cystitis; cyclophosphamide; propolis; models, animal.

### El propóleo rojo reduce la inflamación en la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida en ratas.

**Introducción.** La ciclofosfamida se usa para tratar neoplasias malignas y controlar enfermedades autoinmunitarias, pero uno de sus metabolitos, la acroleína, es tóxico para el urotelio y puede provocar cistitis hemorrágica y malestar grave.

**Objetivo.** Evaluar la capacidad del propóleo rojo para prevenir y tratar la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida en ratas.

**Materiales y métodos.** Se extrajo propóleo rojo en goma arábica al 1 % y se administró por vía subcutánea. En el primer experimento, los grupos IA, IIA, IIIA, IB, IIB y IIIB recibieron agua, goma arábica y propóleos, respectivamente, durante 30 días. Luego se les administró agua (controles) o el tratamiento (ciclofosfamida) por inyección intraperitoneal. En el segundo experimento, los grupos IVA, VA, VIA recibieron agua por vía intraperitoneal, y los grupos IVB, VB, VIB recibieron el tratamiento por la misma vía, a lo que le siguieron cinco inyecciones con intervalos de dos horas entre ellas, con agua, goma arábica o propóleos. El tejido de la vejiga se examinó de acuerdo con los criterios de Gray.

**Resultados.** La puntuación total de la inflamación según la histología fue significativamente menor en el grupo VIB (11,33 ± 2,07). La inflamación leve predominó en este grupo, en tanto que la mayoría de los animales del IVB presentó inflamación grave (p=0,0375). Predominaron las úlceras múltiples en los grupos IVA y VB, pero fueron raras o estuvieron ausentes en el VIB (p=0,0118). En general, no se observaron células uroteliales en los grupos IVB y VB, pero sí en el VIB (p=0,0052). La fibrina fue abundante en los grupos IVB y VA, pero predominantemente ausente en el VIB (p=0,0273).

**Received:** 29/04/2021

**Accepted:** 16/02/2022

**Published:** 18/02/2022

#### Citation:

de Oliveira Ramos Melo N, De Sousa Peres Júnior H, Araujo Diniz C, De Sousa Silva M, Gomes de Lemos TL, Fechine Jamacaru FV, et al. Red propolis reduces inflammation in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Biomédica*. 2022;42:253-63. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6087>

#### Corresponding author:

Nayanna de Oliveira Ramos Melo, Department of Surgery, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil  
Telephone: +55 85 987888443  
[nayannaoliveira16@hotmail.com](mailto:nayannaoliveira16@hotmail.com)

#### Author contributions:

Nayanna de Oliveira Ramos Melo: development of the study and manuscript preparation for publication  
Helio De Sousa Peres Junior, Clara Araujo Diniz: technical procedures  
Matheus De Sousa Silva: development of the study and review of literature for discussion  
Telma Leda Gomes de Lemos: supervision of propolis extraction  
Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru: data analysis and interpretation and statistical analyses  
Conceição Aparecida Dornelas: study design, critical review, and final approval

#### Funding:

No financial support was received from any specific public, private, or nonprofit funding agency.

#### Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to disclose.

**Conclusiones.** El propóleo rojo puede reducir la inflamación en la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida en ratas.

**Palabras clave:** cistitis; ciclofosfamida; propóleos; modelos animales.

The chemotherapy agent cyclophosphamide (CP) is widely used in the treatment of malignant neoplasias such as lymphoma, leukemia, and lung and breast cancer (1), and non-neoplastic conditions like systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis (2). However, acrolein, a CP metabolite eliminated in the urine is toxic for urothelial cells by promoting the release of reactive oxygen species (ROS) (3). The exposure of the bladder urothelium to acrolein initiates an inflammatory process characterized by edema, leukocyte infiltration, hemorrhage, and ulceration leading to hemorrhagic cystitis and severe suprapubic pain and discomfort (4). In the CP-induced cystitis mouse model, CP upregulates c-Fox expression in the spinal cord, increases myeloperoxidase (MPO) activity (an indication of neutrophil accumulation), and promotes proinflammatory cytokines production including interleukin (IL)-1 $\beta$  and the tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  (5).

Produced by bees (*Apis mellifera*), propolis is known for its wound-healing, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, antifungal, and antitumoral properties. Propolis comes in a variety of compositions and colors (most often red or green) depending on the vegetation in the vicinity of the beehive.

Red propolis has well-documented antimicrobial and antioxidant properties. Brazilian red propolis, one of the 13 types of propolis marketed in the country, is known for its therapeutic potential associated with terpenes, pterocarpanes, prenylated benzophenones, flavonoids, and isoflavonoids. This last class of compounds is believed to account for many of its antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, healing, and antiproliferative effects (6).

Brazilian red propolis reportedly has reactive oxygen species (ROS)-scavenging effects *in vitro*. Furthermore, the ethanol extract from Brazilian red propolis (EERP) has been shown to suppress ROS generation and cytotoxicity induced by tert-butyl hydroperoxide. *In vivo*, orally administered EERP increased the expression of Nrf2-regulated genes in mice livers. These results suggest that, as an Nrf2 inducer, EERP is a potential resource for preventing oxidative stress-related diseases (7).

Gum arabic (GA) is a natural gum extracted from two sub-Saharan species of *Acacia*. GA at 1% was used to extract red propolis *in natura*, which is insoluble in water (8). We chose propolis for this study for its widely acknowledged antioxidant properties (9,10) considering the well-established association between oxidative stress and CP-induced hemorrhagic cystitis (3). The purpose of the present study was to evaluate the ability of red propolis to prevent and treat CP-induced cystitis in rats.

## Materials and methods

### Study design

To test the potential of red propolis for the prevention of CP-induced cystitis we used 27 female *Wistar* rats distributed in three control groups (n=3) (IA, IIA, IIIA) and three treatment groups (n=6) (IB, IIB, IIIB). Each set of groups received, respectively, distilled water, GA at 1% (5 mL/kg), and red propolis sc (200 mg; 5 mL/kg) once a day for 30 days (figure 1). On the 30th day, distilled water was administered ip in the three control groups while CP (200 mg/kg) was administered ip in the three treatment groups. Ten hours later, the animals



were anesthetized and submitted to cystectomy. The bladders were weighed, fixated in 10% buffered formaldehyde, and analyzed according to Gray's macroscopic and microscopic criteria (11).

To test the potential of red propolis for treating CP-induced cystitis we used 30 female *Wistar* rats distributed in three control groups (n=4) (IVA, VA, VIA) and three treatment groups (n=6) (IVB, VB, VIB) (figure 1). All the control groups initially received distilled water ip (5 mL/kg) followed by either distilled water or GA at 1% (5ml/kg) or propolis (200 mg, 5 mL/kg) sc every 2 hours for 10 hours (total: 5 doses). Ten hours later, the animals were anesthetized and submitted to cystectomy. All the treatment groups initially received CP ip (200 mg/kg) followed by either distilled water or GA at 1% (5ml/kg) or propolis (200 mg, 5 mL/kg) sc every 2 hours for 10 hours (total: 5 doses). Ten hours later, the animals were anesthetized and submitted to cystectomy. Finally, the bladders were weighed, fixated in 10% buffered formaldehyde, and analyzed according to Gray's macroscopic and microscopic criteria (11).

Each bladder was embedded in paraffin and examined histologically within 24 hours. Slices (3 µm) were stained with hematoxylin eosine (H&E) and analyzed microscopically according to Gray's criteria (11).

**Materials**

Propolis *in natura* was acquired from a trusted supplier in Barra de Santo Antônio (Alagoas). The extraction was performed at the Laboratory of Biotechnology and Natural Products, Department of Organic and Inorganic Chemistry, at the Federal University of Ceará. Insoluble in water, the propolis was extracted with a 1% GA solution as described by Shulka (8) and administered sc (200 mg; 5 mL/kg). The antioxidant activity of the red propolis was quantified *in vitro* with a DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) assay (12).

Gum arabic 1% AG (Dinâmica Química Contemporânea Ltda.) was diluted in distilled water and administered sc at 5 mL/kg. Cyclophosphamide monohydrate (Genuxal Baxter) was diluted in distilled water using an Esco Isocide laminar flow cabinet and administered ip at 200 mg/kg (13) (figure 1).

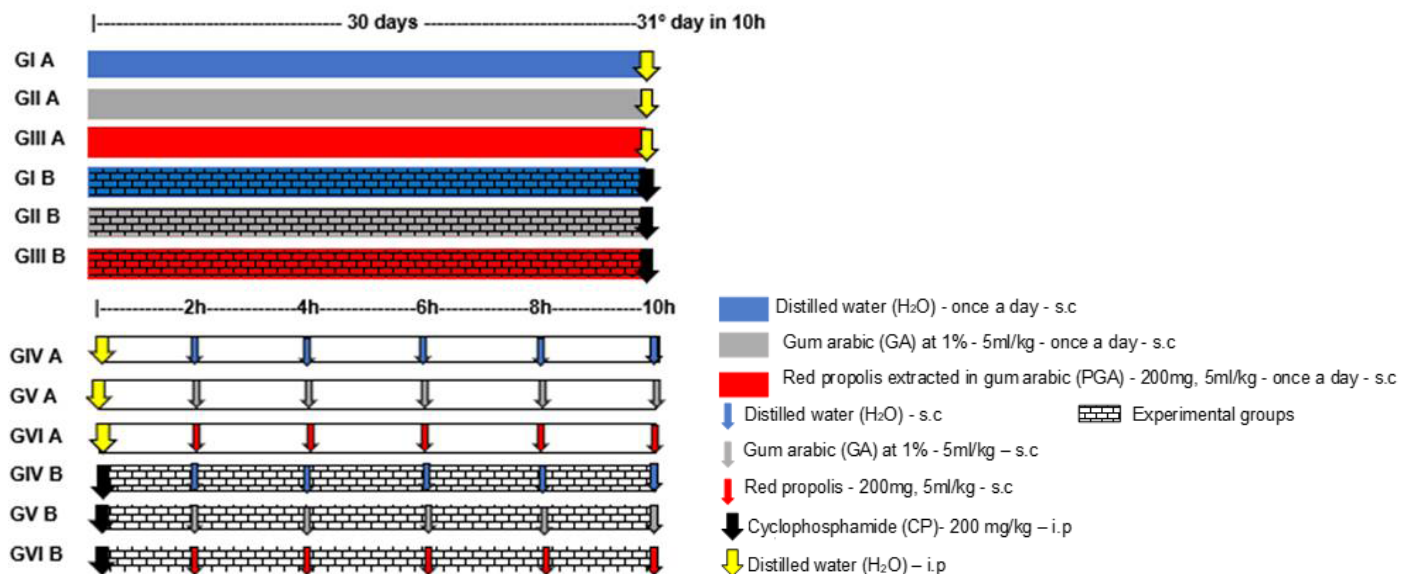


Figure 1. Design of the experiments

The bladders were weighed, embedded in paraffin, cut into 3- $\mu$ m-slices and stained with H&E. Edema, hemorrhage, and histological inflammatory findings were evaluated according to Gray's criteria (11). The following variables were scored:

- Edema: absent=0, mild=1 (amount of fluid between normal and moderate), moderate=2 (fluid observed only on the internal mucosa), severe=3 (fluid on the inside and outside of the bladder wall)
- Hemorrhage: absent=0, mild=1 (telangiectasia/bladder vessel dilation), moderate=2 (mucosal hematomas), severe=3 (intravesical clots)
- Urothelial cells in bladder: present=1 (normal), reduced or absent=2
- Inflammation: absent=0, mild=1, moderate=2, severe=3
- Fibrin deposition: absent=1, present=2
- Submucosal edema: absent=1, mild=2, severe=3
- Ulcers: absent=1, rare=2, multiple=3
- Ulcerations: absent=1, rare=2, multiple=3.

The final histopathological score was the sum of all the above.

### **Statistical analysis**

The normality of the distribution of discrete and continuous quantitative variables was verified with the Kolmogorov-Smirnov test. The descriptive statistics employed mean values and standard deviations (parametric variables) or medians, minimum and maximum values, and interquartile ranges (non-parametric variables). The three groups of each set were compared pairwise using ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test to detect intergroup differences (parametric variables) or with the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test (non-parametric variables). The analyses and graphs were made with the software GraphPad Prism v. 5.00 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). All tests were two-tailed and the level of statistical significance was set at 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Ethical considerations**

The study protocol complied with the guidelines of the Brazilian Society for Animal Experimentation (BSAE) and was approved by the Committee on Animal Research and Ethics (CARE) of the Federal University of Ceará.

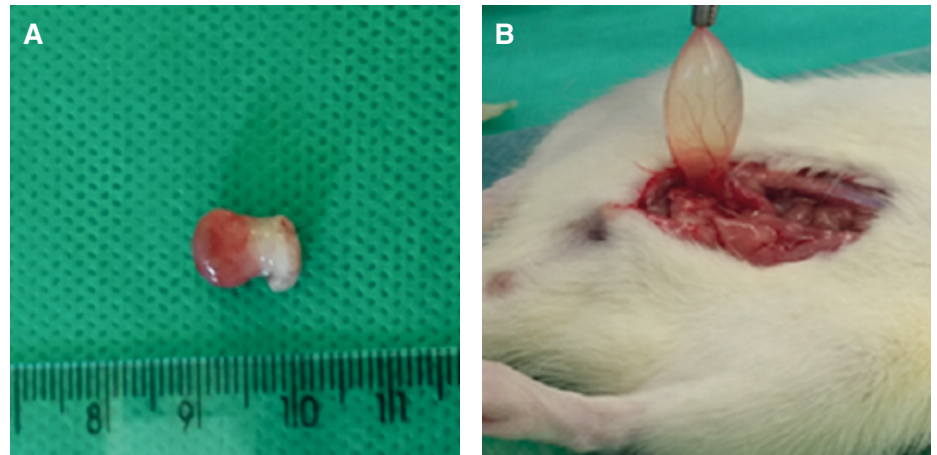
## **Results**

### **Prevention of CP-induced cystitis**

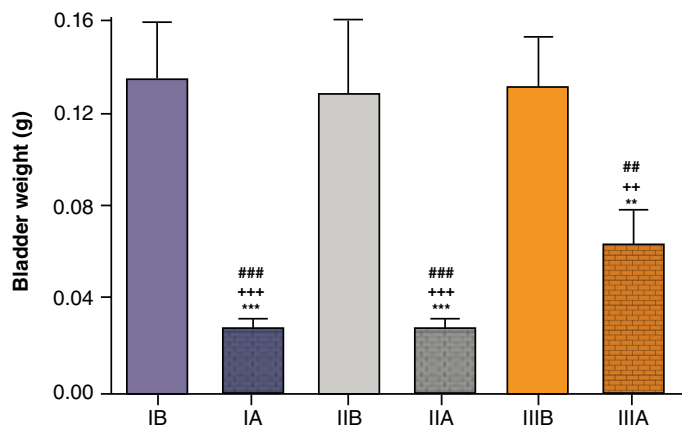
The bladder weight (mean  $\pm$  standard deviation) was smaller in groups IA, IIA, and IIIA than in groups IB, IIB, and IIIB (figures 2 and 3). The total histological scores (mean  $\pm$  standard deviation) of groups IB (14.33  $\pm$  1.63), IIB (14.17  $\pm$  1.17), and IIIB (13.67  $\pm$  1.03) were statistically similar (ANOVA:  $F=0.4248$ ;  $p=0.6615$ ). The pattern of inflammation, ulceration, hemorrhage, and histological changes was statistically similar for groups IB, IIB, and IIIB ( $p=0.1828$ ,  $p=0.3303$ ,  $p=0.2070$  and  $p=0.4066$ , respectively).

### **Treatment of CP-induced cystitis**

The bladder weight (mean  $\pm$  standard deviation) was smaller in groups IVA, VA, and VIA than in groups IVB and VIB (figure 4). The total histological score (mean  $\pm$  standard deviation) was significantly smaller in group VIB (11.33  $\pm$  2.07) than in group IVB (14.83  $\pm$  0.41), but the score of group VB (13.50  $\pm$  2.81) did not differ significantly from that of the other two groups ( $p > 0.05$ ) (figure 5).



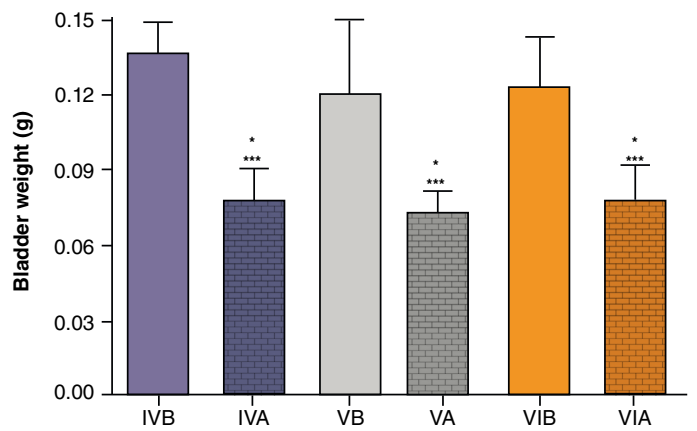
**Figure 2.** A. Swollen bladder with telangiectasia from group IB (treatment). B. Bladder from Group IA (control)



ANOVA, followed by Tukey's multiple comparison test, was used to compare the six treatment groups.

\*\*\*= $p < 0.001$  and \*\*= $p < 0.01$  in relation to group IB  
 +++= $p < 0.001$  and ++= $p < 0.01$  in relation to group IIB  
 ###= $p < 0.001$  and ##= $p < 0.01$  in relation to group IIIB

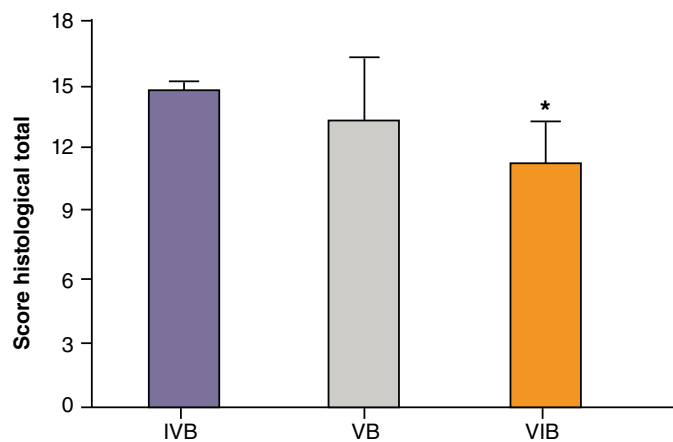
**Figure 3.** Mean bladder weight (g) in groups IA, IB, IIA, IIB, IIIA, and IIIB



ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test

\*\*\*= $p < 0.001$  and \*= $p < 0.05$  in relation to groups IVB and VIB, respectively

**Figure 4.** Mean bladder weight (g) in groups IVA, IVB, VA, VB, VIA, and VIB



ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test

\*\*\*= $p < 0.001$  and \*= $p < 0.05$  in relation to groups IVB and VIB, respectively

**Figure 5.** Total histological scores (mean  $\pm$  standard deviation) in groups IVB, VB, and VIB according to Gray's criteria

Groups IVB, VB, and VIB differed significantly with regard to the presence of urothelial cells in the bladder ( $p=0.0052$ ). All or most of the bladders in groups IVB (100%) and VB (83.33%) were devoid of urothelial cells while the number of cells was classified as normal in most of the bladders in group VIB (83.33%) (table 1).

Groups IVB, VB, and VIB differed significantly with regard to the level of inflammation ( $p=0.0375$ ). Mild inflammation was predominant in group VIB (83.33%) while most of the animals in group IVB had severe inflammation (83.33%) (table 2).

Groups IVB, VB, and VIB also differed significantly with regard to the presence of ulcers ( $p=0.0118$ ). Multiple ulcers were the predominant finding in groups IVA (100%) and VB (83.33%) while they were generally rare or absent in group VIB (83.33%) (table 3).

The level of edema was statistically similar in groups IVB, VB, and VIB ( $p=0.5698$ ) but the difference was significant with regard to fibrin deposition ( $p=0.0273$ ). Thus, fibrin was observed in almost all the bladders in groups IVB (100%) and VA (83.33%) but was predominantly absent in group VIB (66.67%) (table 4).

Finally, the three treatment groups (IVB, VB, and VIB) displayed statistically similar results for hemorrhage ( $p=0.1847$ ) and marginally significant differences with regard to histological changes ( $p=0.0537$ ) (table 5; figures 6A-F).

**Table 1.** Presence of urothelial cells in bladders from groups IVB, VB, and VIB

Group	Urothelial cells		Total
	Present (normal)	Absent	
IVB	0 (0.00%)	6 (100%)	6 (100.00%)
VB	1 (16.67%)	5 (83.33%)	6 (100.00%)
VIB	5 (83.33%)	1 (16.67%)	6 (100.00%)
Total	6	12	18

Chi-squared test

**Table 2.** Level of inflammation in groups IVB, VB and VIB

Group	Inflammation			Total
	Mild	Moderate	Severe	
IVB	0 (0.00%)	1 (16.67%)	5 (83.33%)	6 (100.00%)
VB	2 (33.33%)	1 (16.67%)	3 (50.00%)	6 (100.00%)
VIB	5 (83.33%)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)
Total	7	3	8	18

Chi-squared test

**Table 3.** Presence of ulcers in Groups IVB, VB, and VIB

Group	Ulcers		Total
	Absent/rare	Multiple	
IVB	0 (0.00%)	6 (100.00%)	6 (100.00%)
VB	2 (33.33%)	4 (66.67%)	6 (100.00%)
VIB	5 (83.33%)	1 (16.67%)	6 (100.00%)
Total	7	11	18

Chi-squared test

**Table 4.** Presence of fibrin in groups IVB, VB, and VIB

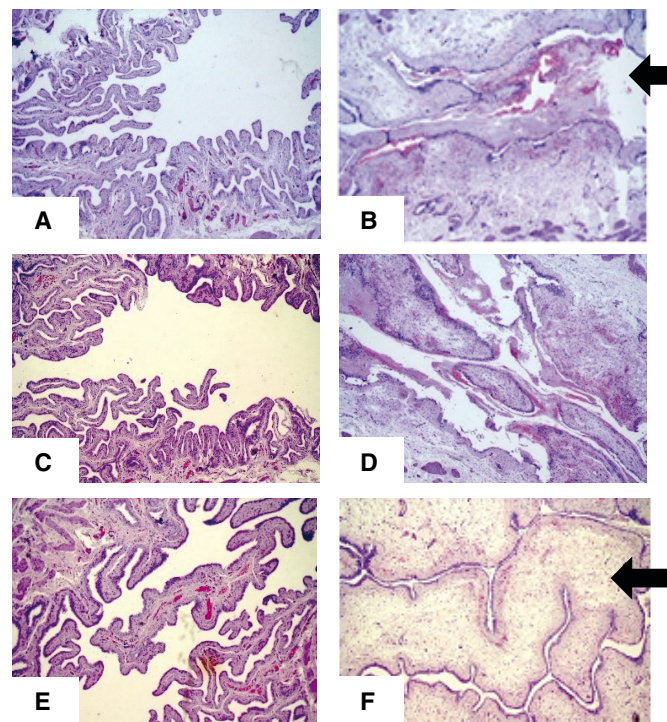
Group	Fibrin		Total
	Absent	Present	
IVB	0 (0.00%)	6 (100.00%)	6 (100.00%)
VB	1 (16.67%)	5 (83.33%)	6 (100.00%)
VIB	4 (66.67%)	2 (33.33%)	6 (100.00%)
Total	5	13	18

Chi-squared test

**Table 5.** Histological change in groups IVB, VB, and VIB

Group	Histological change		Total
	Normal/mild	Severe	
IVB	1	5	6
VB	2	4	6
VIB	5	1	6
Total	8	10	18

Chi-squared test



**Figure 6.** Slices of bladder wall stained with H&E (magnification: 100X). **A.** Group IVA; normal aspect. **B.** Group IVB; edema and inflammatory infiltrate in the submucosa and large amount of fibrin and red blood cells in the bladder lumen (black arrow). **C.** Group VA; normal aspect. **D.** Group VB; inflammatory infiltrate in the submucosa and large amount of fibrin and red blood cells in the bladder lumen. **E.** Group VIA; normal aspect. **F.** Group VIB; inflammatory infiltrate in the submucosa and fibrin and red blood cells in the bladder lumen significantly reduced in relation to Group IVB (B), despite accentuated edema in the submucosa (white arrow).

## Discussion

CP is an oxazaphosphorine alkylating agent used as a broad-spectrum antineoplastic agent and as immunosuppressant in non-neoplastic conditions like systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Like other prodrugs, CP is converted by mixed-function oxidase enzymes (cytochrome P450 system) in the liver to form active metabolites. The metabolites phosphoramidate mustard and acrolein are responsible for the induction of

oxidative stress (14) but can also promote cystitis, pneumonitis, pulmonary fibrosis (15), and genotoxicity (16). Damage to the urothelium with CP is caused by acrolein. Urothelial injury has been shown to be directly associated with acrolein inducing necrosis, edema, ulceration, hemorrhage, and leukocyte infiltration and, at a later stage, fibrosis (17).

Due to the usefulness of CP in the control and treatment of severe and prevalent conditions, the search for compounds capable of preventing and reverting tissue damage is of utmost importance. Much research has relied on animal models, one of which is the mouse/rat model of CP-induced hemorrhagic cystitis. In this study, we administered a single dose of 200 mg per kg of body weight ip as described by Maia, *et al.* (13), but other doses have been tested. As expected, we observed neutrophil infiltrate approximately six hours after the inflammatory challenge, apparently associated with the presence of acrolein released by the liver 30 min after the administration of CP ip (18). The histological analysis confirmed inflammation as initially inferred from the increase in bladder weight. By the end of the 10-hour period, the level of acute inflammation had significantly increased in relation to controls. The CP-induced hemorrhagic cystitis model used in this study was efficient at evaluating both preventive and therapeutic effects, as shown in figures 3 and 4.

In 2012, Ribeiro, *et al.* described four distinct stages of acrolein-induced bladder inflammation: In the first stage, the metabolite is concentrated in the bladder epithelium. The second stage is characterized by inflammation as epithelial and connective tissue cells (including macrophages) promote a local increase in inflammatory cytokines (especially TNF- $\alpha$  and IL-1). An increase is also seen in ROS and in the expression of inflammatory enzymes (such as inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2). In the third and ulcerative stage, epithelial cells are lost and ulcers develop causing lower urinary tract symptoms and bladder dysfunction. Finally, in the fourth stage, tissue repair initiates, possibly by way of fibroblast signaling and local increase in growth factors (such as keratinocyte growth factor) (19).

Several compounds have been tested experimentally to prevent or treat CP-induced toxicity. This includes an interesting study evaluating the potential of Egyptian propolis to protect against liver and kidney injury in mice with promising results in terms of toxicity and immunosuppression (20).

The variation observed in the color (black, yellow, brown, green, red) and composition of propolis depends on the vegetation found in the vicinity of the beehive (21). Differences in composition are reflected in pharmacological properties, a phenomenon more easily studied in tropical regions (22). The red propolis employed in this study was produced in the State of Alagoas (Northeastern Brazil) based on exudate from the coinvine (*Dalbergia ecastophyllum*), a legume rich in flavonoids.

Recently, upon extraction of red propolis in ethanol at our laboratory, six compounds were identified: i) 2'-hydroxy-4',7-dimethoxy-isoflavane, ii) 2',7-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavane, iii) 2',4'-dihydroxy-7-methoxy-isoflavane, iv) 4',7-dihydroxy-2'-methoxy-isoflavane, v) 2',4',4'-trihydroxy-chalcone, and vi) lup-20(29)-en-3-ol. The extract and its fractions were submitted to DPPH antioxidant activity assays. At a concentration of 1 mg/mL, activity was significant (99.8% inhibition) for the ethanolic extract, the ethyl acetate fraction, and the methanol fraction. All three yielded significant IC<sub>50</sub> values and performed better than the vitamin C standard (12).

Also, our team tested the ability of red propolis treatment for 16 weeks to reduce oxidative stress based on TBARS quantification in peripheral blood of rats with azoxymethane-induced colon cancer (23). The development of the present experimental study was motivated by the results of *in vitro* and *in vivo* studies of the pathophysiology of CP-induced hemorrhagic cystitis and its association with oxidative stress (19).

In this study, the administration of 5 doses of red propolis extract at 2-hour intervals as treatment for CP-induced cystitis significantly reduced the total score of inflammatory changes on histology (11) (figure 5). Treatment with propolis also protected the urothelial epithelium (table 1) by reducing the level of inflammation (table 2) and the incidence of ulcers when compared to epithelia from animals treated with CP only (table 3) and reduced the incidence of fibrin deposition (table 4), but no measurable effect was observed in the level of edema and hemorrhage. In other words, the reduction in inflammation observed biologically using an animal model was compatible with the results of earlier studies evaluating the effect of propolis *in vitro*.

Propolis from Turkey and Egypt is reported to contain caffeic acid phenethyl ester (CAPE). This compound, which has also been identified in Brazilian propolis (e.g., green propolis), is known to reduce oxidative stress, block the production of ROS in human neutrophils and xanthine oxidase systems (24), and protect against hemorrhagic cystitis in rats treated with CP by lowering malondialdehyde levels in the bladder. When administered before CP, CAPE reduced the concentration of nitric oxide, which plays an important role in the pathophysiology of CP-induced hemorrhagic cystitis (25).

In earlier experiments on animal models conducted by our team, red propolis inhibited inflammatory and neoplastic angiogenesis associated with a reduction in inflammatory cells (e.g., mastocytes and macrophages) suggestive of immunomodulatory action (26,27).

When evaluating the potential of red propolis to prevent cystitis (using a single daily injection of propolis or GA sc for 30 days prior to the administration of CP), the level of edema, hemorrhage, ulcers, and inflammation was not significantly reduced, as shown by the staining with H&E. Much attention has been given to the immunological and immunomodulatory properties of red and green propolis in the prevention of inflammation and neoplasia but with the regime adopted in this study no such effect was observed for CP-induced cystitis. Nevertheless, other regimes might yield different results.

When administered sc as treatment for hemorrhagic cystitis in rats, red propolis reduced inflammation and the total score of histopathological changes, and protected the bladder epithelium by reducing fibrin deposition, inflammatory cells, and ulcers.

## Acknowledgments

We would like to thank the Federal University of Ceará for the PIBIC young scientist scholarships.

## References

1. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Wondafrash DZ, Berhe AH. The role of antioxidants in ameliorating cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4965171. <https://doi.org/10.1155/2020/4965171>

2. Teles KA, Medeiros-Souza P, Lima FAC, Araújo BG, Lima RA. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: A review. *Rev Bras Reumatol Engl.* 2017;57:596-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.008>
3. Haldar S, Dru C, Bhowmick, NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2:199-208.
4. Mbanefo EC, Le L, Zee R, Banskota N, Ishida K, Pennington LF, *et al.* IPSE, a urogenital parasite-derived immunomodulatory protein, ameliorates ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis through downregulation of pro-inflammatory pathways. *Sci Rep.* 2019;9:1586. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38274-z>
5. Jiang C, Fang W, Lv T, Gu Y, Lv J. Neuronal dual leucine zipper kinase mediates inflammatory and nociceptive responses in cyclophosphamide-induced cystitis. *J Innate Immun.* 2021;13:259-68. <https://doi.org/10.1159/000514545>
6. Rufatto RC, Santos DA, Marinho F, Henriques JAP, Ely MR, Moura S. Red propolis: Chemical composition and pharmacological activity. *Asian Pacific Jo Trop Biomed.* 2017;7:591-59. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.009>
7. Morais DV, Rosalen PL, Ikegaki M, Silva APS, Massarioli AP, Alencar SM. Active antioxidant phenolics from Brazilian red propolis: An optimization study for their recovery and identification by LC-ESI-QTOF-MS/MS. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:297. <https://doi.org/10.3390/antiox10020297>
8. Shukla S, Bhadauria M, Jadon A. Effect of propolis extract on acute carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Indian J Exp Biol.* 2004;42: 993-7.
9. Hotta S, Uchiyama S, Ichihara K. Brazilian red propolis extract enhances expression of antioxidant enzyme genes *in vitro* and *in vivo*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2020;84:1820-30. <https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1773756>
10. Reis J, Barreto GA, Cerqueira JC, Anjos J, Andrade LN, Padilha FF, *et al.* Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. *PLoS ONE.* 2019;14:e0219063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219063>
11. Gray KJ, Engelmann UH, Johnson EH, Fishman IJ. Evaluation of misoprostol cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (Cytoxan). *J Urol.* 1986;136:497-500. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)44929-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)44929-9)
12. Aguiar GR, de Lemos TL, Dornelas CA, da Silva AM, de Almeida MC, Ferreira DA, *et al.* Chemical study and biological evaluation of the red propolis from Alagoas. *Rev Virtual Quim.* 2018;10:2-12.
13. Maia BS, Celani LM, Moreira MD, Araújo-Filho I, Medeiros AC. Use of simvastatin in the prevention of cyclophosphamide-induced ureteral mucositis. *Journal of Surgical and Clinical Research Abreviar.* 2018;8:130-9.
14. Ludeman SM. The chemistry of the metabolites of cyclophosphamide. *Curr Pharm Des.* 1999;5:627-43.
15. Ochoa R, Bejarano PA, Glück S, Montero AJ. Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: A case report and literature review. *J Med Case Rep.* 2012;6:413. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-413>
16. Paul R, Kulkarni P, Ganesh N. Avocado fruit (*Persea americana* Mill) exhibits chemoprotective potentiality against cyclophosphamide-induced genotoxicity in human lymphocyte culture. *J Exp Ther Oncol.* 2011;9:221-30.
17. Ayhanci A, Tanriverdi DT, Sahinturk V, Cengiz M, Appak-Baskoy S, Sahin IK. Protective effects of boron on cyclophosphamide-induced bladder damage and oxidative stress in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2020;197:184-91. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01969-z>
18. Junior RN, Fialho EM, Assunção AK, Machado JL, Arruda D, Furtado PG, *et al.* Characterization of the inflammatory model of cystitis induced by cyclophosphamide in Swiss mice. *Rev Ciênc Saúde.* 2013;15:55-67.
19. Ribeiro RA, Lima-Junior RC, Leite CA, Mota JM, Macedo FY, Lima MV, *et al.* Chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis: Pathogenesis, pharmacological approaches and new insights. *J Exp Integr Med.* 2012;2:95-112. <https://doi.org/10.5455/jeim.080312.ir.010>



20. El-Naggar SA, Alm-Eldeen AA, Germoush MO, El-Boray KF, Elgebaly HA. Ameliorative effect of propolis against cyclophosphamide-induced toxicity in mice. *Pharm Biol.* 2015;53:235-41. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.914230>
21. Hodel KV, Machado BA, Santos NR, Costa RG, Menezes-Filho JA, Umsza-Guez MA. Metal content of nutritional and toxic value in different types of Brazilian propolis. *Scientific World Journal.* 2020;4395496. <https://doi.org/10.1155/2020/4395496>
22. Mendonça IC, Porto IC, Nascimento TG, Sousa NS, Oliveira JM, Arruda RE, *et al.* Brazilian red propolis: Phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:357. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0888-9>
23. Braga VN, Juanes CC, Peres J, Souza H, Sousa JR, Cavalcanti BC, *et al.* Gum arabic and red propolis protecting colorectal preneoplastic lesions in a rat model of azoxymethane. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2019;34:e201900207. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201900207>
24. Akyol S, Ozturk G, Ginis Z, Armutcu F, Yigitoglu MR, Akyol O. *In vivo* and *in vitro* antineoplastic actions of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): Therapeutic perspectives. *Nutr Cancer.* 2013;65:515-26. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.776693>
25. Uysal E, Yilmaz HR, Ugan Y, Altuntas A, Dogru A, Kutlucan A. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2015;29: 559-63. <https://doi.org/10.1002/jbt.21728>
26. Melo NO, Juanes CC, Alves MF, Silva ET, Jamaru FV, Lemos TL, *et al.* Effect of red propolis on hamster cheek pouch angiogenesis in a new sponge implant model. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2018;33:420-30. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180050000004>
27. Juanes CC, Souza SM, Braga VN, Barreto FS, Aguiar GR, Pimentel KD, *et al.* Red propolis and L-lysine on angiogenesis and tumor growth in a new model of hamster cheek pouch inoculated with Walker 256 tumor cells. *Einstein.* 2019;17:eAO4576. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019ao4576](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019ao4576)

Artículo original

## La campaña de erradicación de la malaria en Colombia, 1959-1979

Julio César Padilla-Rodríguez<sup>1</sup>, Mario Javier Olivera<sup>2</sup>, Pablo Chaparro<sup>3</sup>, Martha Lucía Quiñónez<sup>4</sup>, José Pablo Escobar<sup>5</sup>, Gilberto Álvarez<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Red de Gestión de Conocimiento, Investigación e Innovación en Malaria, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>5</sup> Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>6</sup> Secretaría Departamental de Salud de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** A mediados de la década de 1950, el país adoptó e implementó la Campaña de Erradicación de la Malaria (CEM), sin que hasta ahora se haya hecho su evaluación.

**Objetivo.** Evaluar los resultados alcanzados en las fases de ataque y consolidación de la campaña de erradicación de la malaria en Colombia, entre 1959 y 1979.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados "maliométricos" y operacionales de la CEM en Colombia entre 1959 y 1979 a partir de los datos recopilados de los archivos del Ministerio de Salud Pública. Se utilizaron los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) relacionados con las fases de un programa de erradicación de malaria. Se almacenó, tabuló y analizó la información, y se elaboraron y aplicaron indicadores maliométricos.

**Resultados.** En el periodo de erradicación a corto plazo (1959-1969), durante el primer año de la fase de ataque (1959), se alcanzó una reducción de la transmisión del 94 % (4.172) y, en el último año (1962), una disminución del 88 % (8.426) en la carga acumulada de casos comparada con el promedio anual de la década del 50 (71.031); estos bajos niveles de transmisión se mantuvieron hasta finales de 1969. En el periodo de intensificación del control para la erradicación (1970-1979), se produjo un incremento de la endemia y resurgió la transmisión epidémica. Debido a problemas financieros que afectaron la regularidad de la operación para mantener los resultados, y no habiéndose logrado la interrupción de la transmisión, se observó un resurgimiento de casos en las fases de ataque y consolidación.

**Conclusiones.** La campaña no logró la meta de interrupción de la transmisión de la malaria en el territorio nacional, pero sí se consiguió un acentuado control en áreas de mediana y baja intensidad.

**Palabras clave:** malaria; erradicación de la enfermedad; epidemiología; control; historia; Colombia.

### The malaria eradication campaign in Colombia, 1959-1979

**Introduction:** In the mid-fifties, Colombia adopted and implemented the Malaria Eradication Campaign (MEC), which has not been evaluated yet in the country.

**Objective:** To evaluate the results achieved during the attack and consolidation phases of the MEC regarding malaria transmission in Colombia between 1959 and 1979.

**Materials and methods:** We conducted a descriptive and retrospective study based on the maliometric and operational results of the MEC in Colombia from 1959 to 1979 compiled from the archives of the Ministry of Public Health. We used the criteria defined by the WHO Expert Committee on Malaria. The information was stored, tabulated, and analyzed based on the maliometric indicators we developed.

**Results:** In the short-term eradication period (1959-1969), a reduction of 94% (4,172) in transmission was achieved during the first year of the attack phase (1959) while in the last year (1962), there was an 88% (8,426) reduction of the accumulated load of cases compared to the annual average of the 1950s (71,031). These low levels of transmission were maintained until the end of 1969. During the intensification period of control of the eradication (1970-1979), there was an increase in malaria endemicity and a resurgence of the epidemic transmission. Due to financial problems affecting the regularity of the operations, Colombia was unable to sustain the results and achieve an interruption of transmission, which resulted in a resurgence of cases during the attack and consolidation phases.

**Conclusions:** The campaign did not achieve the goal of interrupting malaria transmission in the national territory but there was marked control in areas of medium and low intensity.

**Keywords:** Malaria; disease eradication; epidemiology; control; history; Colombia.

**Recibido:** 25/08/2021

**Aceptado:** 16/02/2022

**Publicado:** 18/02/2022

#### Citación:

Padilla-Rodríguez JC, Olivera MJ, Chaparro P, Quiñónez ML, Escobar JP, Álvarez G. La campaña de erradicación de la malaria en Colombia, 1959-1979. *Biomédica*. 2022;42:264-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6250>

#### Correspondencia:

Julio César Padilla-Rodríguez, Calle 45 N° 45-16, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (+57) (313) 321 9123  
[jcpadilla59@yahoo.es](mailto:jcpadilla59@yahoo.es)

#### Contribución de los autores:

Julio César Padilla-Rodríguez: concepción y diseño del estudio, organización de la información y análisis estadístico de datos  
Mario Javier Olivera: análisis estadístico de los datos  
Pablo Chaparro, Martha Lucía Quiñónez, José Pablo Escobar y Gilberto Álvarez: revisión del estudio  
Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

No se contó con ninguna fuente de financiación nacional o internacional.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

A comienzos de la segunda mitad del siglo xx se estimaba que el total de casos anuales de malaria a nivel mundial era de 250 a 350 millones y que ocurrían entre 2 y 5 millones de muertes por esta causa. La malaria se consideraba la enfermedad responsable de la mayor carga económica y social en la población de los trópicos (1,2). En la década de 1950 en Colombia, las proyecciones que se tenían sobre la magnitud del problema eran abrumadoras.

Durante la fase preparatoria de la Campaña de Erradicación de la Malaria (CEM), se estimó que el área afectada por la malaria en el territorio nacional era de 970.849 km<sup>2</sup>, es decir, el 83 % del país, con cerca de 600.000 casos anuales. A pesar del evidente subregistro, los organismos de salubridad notificaban anualmente 71.320 casos y unas 1.576 muertes por esta causa. Prevalían las infecciones parasitarias producidas por *Plasmodium vivax* (60 %) y los vectores principales eran *Anopheles albimanus*, *A. nuñeztovari*, *A. darlingi* y *A. pseudopunctipennis*. Se calculaba que el impacto económico que producía la enfermedad en Colombia era de unos USD \$ 30 millones al año (3,4).

Finalizada la Segunda Guerra Mundial, y con la emergencia de un nuevo orden político y económico global, algunas de las prioridades de la nueva potencia mundial eran los retos que implicaba el desarrollo de los países, el fortalecimiento e intensificación del comercio mundial, la producción de alimentos y el crecimiento de la población (5,6). En ese contexto nace la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las entidades de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), cuya misión esencial era la protección del comercio mundial, la facilitación de las actividades de explotación de recursos y la apertura de nuevos mercados (7,8). Por su impacto económico y el obstáculo que había representado para el comercio mundial, la malaria fue una de las enfermedades priorizadas. Así, la OMS entró a ejercer un papel fundamental para liderar, impulsar e implementar una de las iniciativas políticas más ambiciosas en salud pública desplegada hasta ese momento a nivel mundial, la “Campaña mundial de erradicación de la malaria” (9-11).

Entre los principales argumentos que justificaron la implementación de la campaña de erradicación de la malaria se destacan la importancia económica y la elevada carga social que representaba la malaria; los avances en el conocimiento científico sobre el tema y la tecnología disponible; las experiencias exitosas de control y la protección de poblaciones civiles y militares durante la Segunda Guerra Mundial; la existencia de instituciones de lucha contra la malaria en la mayoría de los países; el supuesto ahorro a largo plazo que supondría la erradicación frente al costo continuo de las medidas de control, y, por último, la necesidad de iniciar inmediatamente la campaña dada la esperada aparición de resistencia vectorial al dicloro-difenil-tricloetano (DDT) (12,13).

Durante la XIV Conferencia Sanitaria Panamericana celebrada en octubre de 1954 en Santiago (Chile), los países endémicos para malaria en las Américas adoptaron un plan continental para la erradicación de la enfermedad (14). En 1955, en el marco de la Octava Asamblea Mundial de la Salud celebrada en México, se aprobó la política de erradicación de la malaria y se acordó que la OMS lideraría la iniciativa, brindando asesoría técnica y apoyando la reorientación urgente de los programas de control de la enfermedad hacia planes de erradicación, y fomentando la investigación, la obtención de contribuciones financieras y la coordinación de los recursos para la ejecución del programa de erradicación en los países comprometidos (11), todo ello a cargo de un comité de expertos en malaria de la OMS.

En su sexto informe, este comité definió la erradicación como: “[...] la supresión de la transmisión de la enfermedad y del reservorio de casos infecciosos mediante una campaña de tiempo limitado llevada con tal perfección que, cuando acabe, no se restablezca la transmisión [...]” (15), y estableció cuatro fases para dicha erradicación: preparación, ataque, consolidación y mantenimiento, con una duración de cinco a ocho años en total. La fase preparatoria pretendía delimitar el área afectada por la malaria, los niveles de endemidad y la intensidad de la transmisión estacional en las áreas endémicas, así como la preparación y organización de la respuesta, la planeación y las operaciones preliminares (15).

En Colombia, esta fase se llevó a cabo entre 1954 y 1956, y estuvo a cargo de la División de Malariología y la Organización Sanitaria Panamericana (OSP). Se logró delimitar el área objeto de las operaciones de la campaña y definir un plan racional para abocarlas. Se pudo establecer que el área palúdica del país representaba el 83 % (970.849 km<sup>2</sup>) de su superficie, con una población en riesgo de 9'304.397 habitantes (65 % de la población total). Se entrenó al personal operativo y técnico, y se elaboraron las normas y procedimientos operativos. En 1956, se creó el Servicio de Erradicación de la Malaria y se establecieron 16 zonas operativas en el territorio nacional, así como un plan de adquisición de insumos críticos, materiales, la infraestructura tecnológica y logística requerida, y pruebas piloto con insecticidas, evaluación epidemiológica y administración de las zonas. Además, el equipo de investigaciones trabajó en un censo de población y vivienda en el área afectada por la enfermedad (16,17).

Durante la fase de ataque de la campaña, se realizaron rociamientos intradomiciliarios con el insecticida DDT en todas las viviendas ubicadas en las áreas con malaria, y hubo vigilancia y evaluación de las actividades operativas para mantener la interrupción de la transmisión durante el tiempo necesario (15). El plan de erradicación contempló ocho ciclos de rociamientos intradomiciliarios semestrales con DDT, con una cobertura total en 1959 (A<sub>1</sub>), 1960 (A<sub>2</sub>), 1961 (A<sub>3</sub>) y 1962 (A<sub>4</sub>). En este último año, se tenía previsto mantener el rociamiento intradomiciliario en toda el área durante el primer semestre y, en el segundo, en áreas de alta vulnerabilidad seleccionadas. Al finalizar ese año, culminarían todas las operaciones de campo para entrar en la fase de vigilancia. Cuando se evidenciara la reducción o interrupción de la transmisión, se suspendería el rociado y se iniciaría la fase de consolidación. Alcanzada la meta de erradicación, se pasaría a la fase de mantenimiento a cargo de los servicios de salud pública (17,18).

A pesar de que la CEM se implementó en el territorio nacional siguiendo estrictamente las recomendaciones técnicas del comité de expertos de la OMS, y se contó con la asistencia, vigilancia y evaluación técnica de la OSP, solo se elaboraron algunos informes sobre el avance de la iniciativa en los países de las Américas. En Colombia, existen únicamente informes parciales sobre el desarrollo de las diferentes etapas de la iniciativa que no están sistematizados. Hasta ahora no se ha hecho una evaluación técnica objetiva de los resultados de la CEM en cuanto a la transmisión de la malaria en el país. Además, los responsables políticos de este tema no han tenido en cuenta las múltiples lecciones aprendidas en la ejecución de dicha campaña, lecciones que podrían contribuir a mejorar el enfoque del actual plan estratégico nacional de malaria y a fortalecerlo para garantizar el cumplimiento del renovado reto de eliminar la malaria en el país para el 2035.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue evaluar los resultados de las fases de ataque y consolidación de la CEM campaña de erradicación de la malaria (CEM) en cuanto al comportamiento epidemiológico de la malaria en el territorio nacional entre 1959 y 1979.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo que evaluó los resultados de la CEM en el territorio nacional en el periodo de 1959 a 1979. Se consultaron las fuentes oficiales de información secundaria del Servicio Erradicación de la Malaria del Ministerio de Salud y la Dirección de Campañas Directas. Además, se revisaron los informes de evaluación de los programas de malaria realizados por la OPS y se utilizó la información oficial del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) para estimar la población en riesgo. La información geográfica y climática del Instituto Geográfico Agustín Codazzi y del Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales, se empleó para estimar las variables ambientales y geográficas correspondientes al periodo de estudio.

Se analizaron variables de persona (población en riesgo, casos generales y específicos de malaria), lugar (regiones ecoepidemiológicas, departamentos endémicos e intervenciones) y tiempo (años e intervenciones). Se adoptaron las regiones ecoepidemiológicas oficiales de transmisión de malaria: Urabá-Bajo Cauca-Sinú-San Jorge, Pacífico, Amazonía, Orinoquía, Caribe y Andina.

Para analizar la primera etapa (1959-1969), se utilizaron los diferentes criterios y directrices técnicas recomendadas para el desarrollo y la evaluación de las fases de ataque y consolidación de la CEM establecidos en el sexto informe del comité de expertos en malaria (15,19). Para la evaluación de la segunda fase (1970-1979), también se tuvieron en cuenta las modificaciones técnicas introducidas por dicho comité (15,19).

Se elaboró y validó una base de datos en Excel para almacenar y tabular los datos recolectados. Se construyeron las medidas de frecuencias absolutas de las muestras examinadas, las muestras positivas, los casos de malaria general y por regiones, los casos por especie parasitaria y lugar de origen de infección, así como el número de rociamientos intradomiciliarios con DDT. Además, se establecieron las medidas de frecuencia relativas del índice parasitario anual (IPA), definido como el número de casos nuevos de malaria confirmados por 1.000 individuos en riesgo en un año específico; la de *P. falciparum* (FRIF), es decir, el porcentaje de personas infectadas con *P. falciparum*; el índice anual de *P. vivax* (IVA), que expresa la relación del número de casos de *P. vivax* dividido por 1.000 individuos en riesgo; el índice anual de sangre examinada (IASE), es decir, el número de láminas examinadas dividido por la población en riesgo sometida a vigilancia por 100, y el índice de láminas positivas (ILP), el cual indica la relación entre el número de láminas positivas y el total de láminas examinadas por 100. Se aplicaron medidas estadísticas de resumen en promedios, y de posición en medianas y valores extremos. Se hizo el análisis de tendencias del comportamiento de la malaria en Colombia en el periodo de estudio, y se elaboraron cuadros consolidados con las diferentes variables generales y por regiones.

Se acogieron los requisitos éticos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en cuyo artículo 11 se establece que estudios como el presente son investigaciones sin riesgo y no requieren aprobación de los comités de ética. Se garantizó la confidencialidad y anonimato de los datos.

## Resultados

La ejecución de la CEM en Colombia en el periodo 1959-1979 comprendió una fase inicial de erradicación a corto plazo, entre 1959 y 1969, y otra de intensificación del control con fines de erradicación, entre 1970 y 1979.

### Fase de ataque y consolidación, 1959-1969

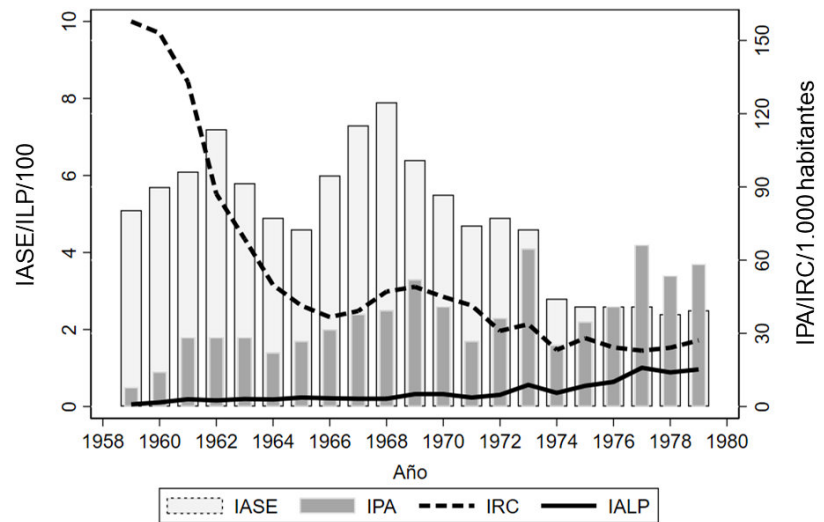
La fase de ataque de la CEM en el país se programó a cuatro años (1959-1962). Incluía una etapa inicial que se desarrolló durante 1959 ( $A_1$ ) y 1960 ( $A_2$ ), y una final, implementada durante 1961 ( $A_3$ ) y 1962 ( $A_4$ ). Antes del inicio de la fase de ataque, se había establecido que el parámetro de referencia para comparar sería el promedio de casos anuales de malaria registrados en la década de 1950, lo que correspondía a 71.031 casos anuales.

El comportamiento epidemiológico entre 1959 y 1962 evidenció la mayor reducción de la endemia durante la fase de ataque inicial, pues se pasó de 71.031 casos a 4.172 en  $A_1$  (94 % de reducción) y a 8.426 en  $A_2$  (88 % de reducción). Al finalizar 1969, se registraron 38.953 casos, es decir, hubo una reducción del 45 % (disminución de 32.078 casos) (cuadro 1). En contraste, el índice parasitario anual de malaria aumentó de 0,9 por 1,000 en 1960 a 3,3 en 1969 (figura 1). En la década de 1970, se registró un promedio de 42.252 casos anuales, y, a pesar de que hubo una reducción de la transmisión del 42 % (disminución de 29.779) en relación con el promedio de referencia, se empezó a evidenciar un incremento progresivo en los niveles endémicos y la reaparición de brotes epidémicos en los años 1973, 1977 y 1979. El índice anual de sangre examinada mostró una tendencia descendente con valores que oscilaron entre 7,9 por 100 (1968) y 2,5 por 100 (1979) (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Índices malarométricos de la Campaña de Erradicación de la Malaria en Colombia, 1959-1979

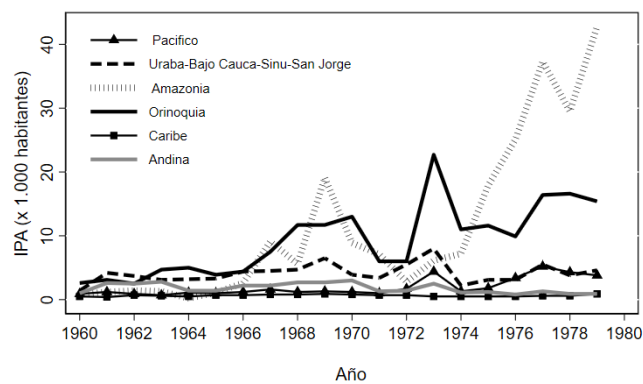
Años	Población en riesgo	N° muestras examinadas	Casos			N° RID	Índices malarométricos				
			Total	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>		IPA	IASE	IALP	FRIF	IRC
1959	8'876.900	449.800	4.172	1.460	2.712	2'357.627	0,5	5,1	0,9	35,0	157,8
1960	9'018.368	509.920	8.426	3.595	4.831	2'358.989	0,9	5,7	1,7	42,7	153,02
1961	9'316.611	570.160	16.974	9.928	7.046	2'127.057	1,8	6,1	3,0	58,5	133,02
1962	9'624.615	697.245	17.497	9.408	8.089	1'431.774	1,8	7,2	2,5	53,8	87,21
1963	9'942.999	577.406	17.898	9.074	8.824	1'163.280	1,8	5,8	3,1	50,7	68,67
1964	10'270.154	499.634	14.728	8.440	6.288	871.294	1,4	4,9	2,9	57,3	49,83
1965	10'610.404	488.366	18.240	11.575	6.665	744.002	1,7	4,6	3,7	63,5	41,34
1966	10'949.390	655.897	22.148	12.206	9.942	677.228	2,0	6,0	3,4	55,1	36,67
1967	11'299.223	824.669	26.570	15.044	11.526	741.895	2,4	7,3	3,2	56,6	39,14
1968	10'859.263	857.439	27.286	15.602	11.684	916.892	2,5	7,9	3,2	57,2	47,11
1969	11'794.673	760.073	38.953	23.225	15.728	980.578	3,3	6,4	5,1	59,6	49,07
1970	12'462.645	680.571	31.889	17.225	14.664	922.943	2,6	5,5	4,7	54,0	44,96
1971	12'873.225	600.204	22.206	11.451	10.755	873.910	1,7	4,7	3,7	51,6	41,44
1972	13'223.912	642.259	30.763	17.549	13.214	671.412	2,3	4,9	4,8	57,0	30,99
1973	13'537.950	628.057	56.119	33.892	22.227	754.124	4,1	4,6	8,9	60,4	33,75
1974	14'168.573	403.020	22.385	10.183	12.202	533.332	1,6	2,8	5,6	45,5	23,21
1975	14'542.280	384.364	32.572	15.556	17.006	663.863	2,2	2,6	8,5	47,8	28,08
1976	14'942.920	385.659	38.839	18.542	20.297	589.367	2,6	2,6	10,1	47,7	24,22
1977	15'354.597	401.621	63.888	29.753	34.135	573.765	4,2	2,6	15,9	46,6	22,91
1978	15'777.616	379.994	53.116	21.197	31.919	618.052	3,4	2,4	14,0	39,9	24,1
1979	16'212.289	399.478	60.738	23.184	37.554	714.348	3,7	2,5	15,2	38,2	27,1

RID: rociamientos intradomiciliarios; IPA: índice parasitario anual; IASE: índice anual de sangre examinada; IALP: índice anual de láminas positivas; FRIF: frecuencia relativa de *P. falciparum*; IRC: índice de rociamiento de casas



IASE: índice anual de sangre examinada; IPA: índice parasitario anual; IRC: índice de rociamiento de casas; IALP: índice anual de láminas positivas

**Figura 1.** Indicadores malariométricos de la Campaña de Erradicación de la Malaria en Colombia, 1959-1979



**Figura 2.** Comportamiento de la malaria por regiones ecoepidemiológicas durante la Campaña de Erradicación de la Malaria en Colombia, 1959-1979

Se llevaron a cabo las actividades operativas programadas durante el A<sub>1</sub> y se intervinieron 1'178.814 viviendas (cobertura del 100 %) con rociamientos intradomiciliarios, usando el insecticida de acción residual DDT (grado técnico: 2 g/m<sup>2</sup>) en ciclos semestrales y en una extensión de 970.894 km<sup>2</sup> (83 %) del área con malaria a nivel nacional. En 1959 (A<sub>1</sub>), se alcanzó la cobertura total del área, equivalente a 2'358.989 rociamientos intradomiciliarios, es decir, un índice de rociamiento de casas de 158 por 1.000 habitantes. La cobertura alcanzada se mantuvo durante 1960 (A<sub>2</sub>) con el tercer y cuarto ciclos de rociamientos intradomiciliarios programados en el área objeto de la campaña. Ese año el total fue de 2'357.627 rociamientos intradomiciliarios, equivalentes a un índice de rociamiento de casas de 153 por cada 1.000 habitantes, con lo que se completó la fase inicial (A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>) programada en el plan de erradicación de la malaria (cuadro 1).

Los resultados de la evaluación de la CEM por regiones ecoepidemiológicas en las dos décadas, evidenciaron una reducción de alrededor del 90 % de la endemia palúdica en casi todas las regiones, excepto en la Andina y la Caribe (figura 2). Al analizar los índices malariométricos básicos en A<sub>1</sub>, se encontró que la mediana del índice parasitario anual fue de 0,5 por 1.000 habitantes. Las regiones con mayor y menor valor de este índice

fueron la Orinoquia (1,3 por 1.000 habitantes) y la Andina (0,3 por 1.000), respectivamente (cuadro 2). La región del Pacífico registró la mayor frecuencia relativa de infecciones por *P. falciparum* (62 %)(cuadro 2).

En A<sub>4</sub> (1962), se registró un acumulado de 17.497 casos confirmados de malaria. Se evidenció una reducción del 75 % (disminución de 53.534 casos) de la endemia con relación al promedio de los años 50. También, se observó un índice parasitario anual de malaria de 1,8 por 1.000 habitantes en riesgo; 7 de cada 100 personas en áreas de riesgo fueron sometidas a vigilancia epidemiológica, y 2,5 de cada 100 láminas examinadas fueron positivas para malaria (cuadro 1). Al finalizar 1969, cerca del 84 % (827.222 km<sup>2</sup>) del territorio originalmente delimitado se encontraba en la fase de ataque y se habían beneficiado 3'725.660 habitantes en áreas intervenidas por la CEM (cuadro 3).

Al final de la década de los 60, se observó una reducción del 71 % de los niveles endémicos de la transmisión de la enfermedad con respecto a la línea de base (década de 1950), pues se pasó de un promedio de 71.031 casos anuales a 20.872. La mediana del índice parasitario anual de malaria en la década fue de 1,8 por 1.000 habitantes (valor máximo de 3,3 y valor mínimo de 0,9 por 1.000 habitantes); la proporción de *P. falciparum* fue, en promedio, de 57 %; de cada 100 muestras examinadas, en promedio, 3 eran positivas y la mediana del índice anual de sangre examinada fue de 6,1 % (valor máximo 7,9 y valor mínimo 4,6 %) (cuadro 1).

**Cuadro 2.** Índices malariométricos por regiones ecoepidemiológicas durante la fase de ataque en Colombia, 1959-1962

Regiones	Años	Población en riesgo	Muestras		Especie parasitaria		Índices malariométricos			
			Examinadas	Positivas	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	IPA	FRIR	IASE	IALP
Urabá-Bajo Cauca - San Jorge-Sinú	1959	1'559.109	76.687	1.150	345	805	0,7	30,0	4,9	1,5
	1963	1'775.548	121.491	5.554	2.787	2.767	3,1	50,2	6,8	4,6
	1969	2'339.202	153.621	15.177	9.761	5.416	6,5	64,3	2,1	9,9
	1979	3'621.098	89.232	16.666	6.770	9.896	4,6	40,6	2,5	18,7
	Subtotal		364.344	37.397	19.318	18.079				
Pacífico	1959	1'820.685	131.154	820	451	369	0,5	0,3	7,2	0,6
	1963	2'073.027	117.020	1487	970	517	0,7	65,2	5,6	1,3
	1969	2'638.789	170.551	3.376	2.457	919	1,3	72,8	6,5	2,0
	1979	3'096.690	82.475	11.700	6.832	4.868	3,8	58,4	2,7	14,2
	Subtotal		370.046	16.563	10.259	6.304				
Amazonia	1959	174.953	9.933	68	20	48	0,4	29,4	5,7	0,7
	1963	199.193	13.333	254	34	220	1,3	13,4	6,7	1,9
	1969	233.046	34.708	4.442	3.182	1.260	19,1	71,6	5,0	12,8
	1979	377.642	52.222	16.181	3.798	12.383	42,8	23,5	13,8	31,0
	Subtotal		100.263	20.877	7.014	13.863				
Orinoquia	1959	212.475	6.563	282	158	124	1,3	56,0	3,1	4,3
	1963	241.921	22.659	1.146	709	437	4,7	61,9	9,4	5,1
	1969	249.832	29.920	2.912	1.520	1.392	11,7	52,2	12,0	9,7
	1979	551.211	39.169	8.489	2.980	5.509	15,4	35,1	7,1	21,7
	Subtotal		91.748	12.547	5.209	7.338				
Caribe	1959	2'549.704	75.023	1.206	543	663	0,5	45,0	2,9	1,6
	1963	2'917.037	115.167	1.721	1.090	631	0,6	63,3	3,9	1,5
	1969	3'281.416	185.100	3.080	1.794	1.286	0,9	58,2	0,0	1,7
	1979	4'421.336	68.049	3.972	1.832	2.140	0,9	46,1	1,5	5,8
	Subtotal		368.316	8.773	4.716	4.057				
Andina	1959	2'137.932	125.091	646	196	450	0,3	30,3	5,9	0,5
	1963	2'736.273	187.736	7.736	3.484	4.252	2,8	45,0	6,9	4,12
	1969	3'034.304	187.921	8.160	4.087	4.073	2,7	50,1	1,0	4,3
	1979	4'144.312	68.331	3.730	972	2.758	0,9	26,1	1,6	5,5
	Subtotal		443.988	19.626	8.543	11.083				
Total		1'738.705	115.783	55.059	60.724					

IPA: índice parasitario anual; FRIR: frecuencia relativa de *P. falciparum*; IASE: índice anual de sangre examinada; IALP: índice anual de láminas positivas



**Cuadro 3.** Cobertura espacial y poblacional en las fases de ataque y consolidación de la Campaña de Erradicación de la Malaria en Colombia, 1963-1969

Años	Cobertura por superficie (km <sup>2</sup> )				Población beneficiada			
	Fase de ataque	%	Fase de consolidación	%	Fase de ataque	%	Fase de consolidación	%
1963	847.624	77,9	121.000	12,5	408.2017	44,2	5'200.000	56
1964	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-
1965	304.343	71,5	276.294	28,1	2094309	21,1	7'829.286	79
1966	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-	Sin actividades operativas	-
1967	710.347	72	251.929	25,6	700.000	7,5	8'127.223	87,7
1968	827.200	84	155.000	15,7	3.216.220	30,4	7'070.584	70
1969	827.222	84,1	11.7351	11,9	3.725.660	40,2	7'288.688	78,6

**Cuadro 4.** Cobertura de actividades operativas en la Campaña de Erradicación de la Malaria en Colombia entre 1970 y 1979

Actividades operativas	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Población	12'462.645	12'873.225	13'223.912	13'537.950	14'152.382	14'542.280	14'949.200	15'354.597	15'777.616	16'212.289
Casos confirmados	31.889	22.206	30.763	56.119	22.385	32.572	38.839	63.888	53.116	60.738
N° de municipios positivos	473	427	465	485	433	446	467	520	498	488
N° de localidades positivas	4.867	3.597	4.584	6.239	2.910	3.484	3.851	4.437	4.568	4.603
Viviendas para RID*	522.861	539.098	850.977	783.602	699.096	663.963	626.026	613.054	626.198	715.990
RID realizados	980.578	922.943	873.910	671.412	754.124	533.332	663.863	589.367	572.765	618.052
% cobertura útil	88,1	84,0	85,2	79,2	79,0	76,9	75,0	71,0	72,2	76,7
IRC por 1.000	45	41,4	31,0	33,8	23,2	28,1	24,2	22,1	24,1	27,1

RID: rociamiento intradomiciliario; IRC: índice de rociamiento de casas

En 1963 (A<sub>5</sub>), se pasó a la etapa de consolidación en 121.000 km<sup>2</sup> (12,5 %) del área original con malaria, con lo que se logró proteger a una población de 5,2 millones de habitantes (56 %) en riesgo. En 1964 y 1966 no se realizaron actividades operativas y en el siguiente 276.294 km<sup>2</sup> aún se encontraban en fase de consolidación. Para 1967, solo se habían mantenido en consolidación 251.929 km<sup>2</sup>, y se había protegido a una población de 8'127.223 habitantes en las áreas de riesgo (cuadro 3). En 1969, el área consolidada era de 117.351 km<sup>2</sup>, el número de localidades varió muy poco y la población beneficiada se mantuvo en alrededor de 7'000.000 de personas protegidas (cuadro 3).

#### **Intensificación del control con el objetivo final de erradicación, 1970-1979**

En los años 70, se focalizaron las acciones en municipios y localidades con una mayor concentración de casos. El promedio y la mediana de municipios endémicos positivos fue de 470. Los años con mayor y menor número de municipios positivos fueron 1977 (520) y 1971 (427). La mediana de localidades intervenidas fue de 4.503, con valores extremos que oscilaron entre 6.239 y 2.910. Se hicieron 6'640.845 rociamientos intradomiciliarios en el área programada durante el lapso, con una cobertura útil, en promedio, de 77,5 %. Se registró un acumulado de 412.515 casos de malaria en el país. Hubo un incremento del 97,6 % de la endemia comparado con lo observado en el periodo de 1960 a 1969. La mediana del índice parasitario anual de malaria en ese lapso fue de 2,6 por 1.000 habitantes (valor máximo 4,2 y valor mínimo de 1,6 por 1.000 habitantes). La malaria por *P. vivax* fue la de mayor prevalencia, 213.973 casos (52 %) (cuadro 4). Las regiones de Urabá-Bajo Cauca-San Jorge-Sinú y Pacífico contribuyeron con la mayor carga acumulada de casos, 216.734 (52,5 %), y fueron las de mayor incremento en la década de los 70 (cuadro 2).

En la década de 1970, se evidenció que el índice anual de sangre examinada en la población en riesgo aumentó en todas las regiones, excepto en la región Andina. Igualmente, la positividad se incrementó en la mayoría de regiones, con el mayor aumento en la Orinoquia y en Urabá-Bajo Cauca-San Jorge-Sinú (cuadro 2). Hubo tres brotes epidémicos de malaria entre 1970

y 1979; el primero ocurrió en 1973, año en que se reportaron 56.119 casos y un índice parasitario anual de 51,4 por cada 1.000 habitantes en riesgo; el segundo en 1977, con el mayor número de casos, 63.888, y un índice parasitario anual de 90,5. El último brote de la década se reportó en 1979, cuando se registraron 60.738 casos y un índice parasitario anual de 94,4. Estas epidemias ocurrieron principalmente en municipios receptivos y de elevada vulnerabilidad en las regiones del Urabá-Bajo Cauca-San Jorge-Sinú, Pacífico y Amazonia (cuadro 2).

### Discusión

El estudio evidenció que la Campaña de Erradicación de la Malaria (CEM) implementada en Colombia entre 1959 y 1979, nunca logró alcanzar la meta de interrumpir la transmisión mediante la eliminación de los reservorios de la enfermedad en el territorio nacional. Sin embargo, durante la década de 1960 se logró una reducción histórica y significativa, aunque pasajera, en los niveles endémicos de la enfermedad, principalmente en las áreas receptoras con alta densidad poblacional pero con baja transmisión, y un aceptable control de la transmisión en áreas endémicas con gran potencial para la malaria. Estos resultados no fueron sostenibles en los años siguientes, por lo que en el resto del periodo resurgió la transmisión y hubo un franco deterioro de las medidas implementadas en toda el área endémica objeto de la campaña en el país.

Situaciones muy similares a la nuestra se observaron en algunos países de las Américas en que también se implementaba la estrategia de erradicación, como Brasil, Bolivia, Perú y Venezuela, donde era posible encontrar áreas que habían evolucionado favorablemente e, incluso, alcanzaron las fases de consolidación y mantenimiento, en tanto que en otras la evolución había sido menos favorable y se encontraban en fase de ataque (20-22). Estos resultados se pudieron evidenciar en el informe de la OSP sobre la situación de los programas de erradicación en la región de las Américas solicitado por la Asamblea Mundial de la Salud para establecer los avances de la iniciativa. Allí se documentaban los pocos resultados alcanzados y el estancamiento y los retrocesos en la mayoría de los países, y se pronosticaba que serían pocos los que lograrían la meta de erradicación de la enfermedad a corto plazo (23-25).

La OSP clasificó a los países según los avances logrados y la factibilidad de alcanzar la erradicación en todo su territorio o en parte. Colombia fue clasificada entre los países del grupo III, que se caracterizaban por ser unidades políticas con escasas perspectivas de supresión de la transmisión de la enfermedad y del reservorio de casos infecciosos de malaria en el corto plazo (26,27). En el ámbito nacional, el Servicio de Erradicación de la Malaria había logrado, en la etapa inicial de la campaña, una adecuada implementación de la fase de ataque, alcanzando resultados satisfactorios. Esto permitió el paso del 60 % del área intervenida a la fase de consolidación. Sin embargo, estos resultados no fueron sostenibles en el tiempo por problemas políticos, financieros, técnicos y administrativos (28,29).

A pesar de este panorama y de los resultados desalentadores de la CEM, la OMS reafirmó que el objetivo final de la política era lograr la erradicación completa de la enfermedad, sin fijar un plazo. Para ello, recomendó a los programas nacionales flexibilizar e introducir algunos cambios en el modelo. Se establecieron metas intermedias para reducir la incidencia y evitar situaciones epidémicas y muertes por malaria (30) que la Dirección de

Campañas Directas del Ministerio de Salud de Colombia adoptó e incluyó en los planes operativos de los años setenta, flexibilizando el enfoque, y mejorando y optimizando el presupuesto de esta Dirección. Para garantizar la cobertura e intensificar las medidas de ataque, se fortalecieron la evaluación y la vigilancia en las áreas en fase de consolidación mediante la introducción de la terapia combinada contra la malaria y su tratamiento en masa, así como el uso de mezclas de insecticidas en áreas resistentes de transmisión persistente. Sin embargo, dichas modificaciones lograron poco impacto en la efectividad de la campaña (31).

En el contexto regional y en otras partes del mundo, se pronosticaba un inminente fracaso de la campaña, lo que suscitó discusiones sobre las probables causas. En su octavo informe, el comité de expertos de malaria de la OMS estableció que las fallas, deficiencias y dificultades de la campaña podían ser variadas y múltiples, y las clasificó en fallas técnicas, operacionales y administrativas (32-34). La Dirección de Campañas Directas del Ministerio de Salud de Colombia compartió y acató este concepto, afirmando que las causas del fracaso se debían, entre otros, a problemas técnicos como la resistencia de algunas cepas parasitarias de *P. falciparum* a la cloroquina, la exofilia de algunos vectores transmisores y la resistencia al DDT en algunas áreas endémicas. Además, señaló los problemas operacionales ocasionados por dificultades para garantizar la accesibilidad operativa a las áreas endémicas en regiones como el Pacífico y los territorios nacionales debido a restricciones presupuestarias y económicas, fallas en el adiestramiento, indisciplina e inestabilidad del personal de campo por la poca remuneración salarial y el recargo de horas laborales, las limitaciones en la disponibilidad oportuna de materiales, insumos críticos, equipos, y recursos operativos, y la obsolescencia de la infraestructura logística de apoyo para garantizar el cumplimiento oportuno de las actividades programadas.

Asimismo, resaltó factores contextuales determinantes como la intensa colonización y la migración poblacional de las áreas selváticas hacia focos de dispersión en el Magdalena Medio, el Bajo Cauca-San Jorge-Urabá, el Ariari, el alto Patía, Catatumbo y el alto Putumayo; la agudización de la situación de orden público en estas áreas, y el retiro de la financiación internacional aportada por la UNICEF y USAID. La baja operatividad y cobertura contribuyeron al incremento de la vulnerabilidad en áreas endémicas intervenidas, lo que propició la reinfección y la reaparición frecuente de brotes epidémicos en las áreas en fase de consolidación, que frecuentemente volvían a la fase de ataque haciendo insostenibles los logros alcanzados y ocasionando la transmisión persistente en áreas resistentes (35-37).

En oposición a estas consideraciones, reconocidos expertos nacionales e internacionales con un punto de vista objetivo y crítico plantearon que las verdaderas razones y explicaciones del fracaso de la CEM en los países endémicos de las Américas fueron mucho más estructurales, complejas y multidimensionales. Según ellos, la CEM hacía parte de una estrategia global de expansión, posicionamiento y dominación política, económica y cultural de la nueva potencia mundial en la posguerra, y de su inocultable interés en la explotación y comercialización de materias primas y capital humano barato en áreas tropicales endémicas para enfermedades transmisibles como la malaria y la fiebre amarilla.

Estas enfermedades constituían barreras que dificultaban la extracción de los recursos naturales y las materias primas, encareciendo las operaciones

y produciendo elevadas pérdidas económicas que afectaban las inversiones de la emergente clase capitalista internacional y las grandes empresas transnacionales interesadas en esos lugares. Además, los expertos señalaban el interés militar de las conquistas o, por el contrario, las amenazas militares en los sitios de interés económico y la lucha contra la expansión del comunismo (38-40). Estas intenciones se veían matizadas por la aparente filantropía y las contribuciones de las fundaciones privadas con interés en la expansión de capitales en el extranjero y en obtener posiciones clave a través de organizaciones financieras, tratados internacionales y entidades globales de la salud como la OMS y la OPS (41-43).

Son múltiples los asuntos críticos que afectaron el desarrollo exitoso de la CEM. Fue una iniciativa ambiciosa y prescriptiva, diseñada con un alto nivel de improvisación, rígida, y que exigía resultados a corto plazo, lo cual generó enormes expectativas y falsas esperanzas. Los países endémicos la importaron, adoptaron y aplicaron de forma acrítica, siguiendo rigurosamente las recomendaciones técnicas establecidas por la OMS. Además, la pretendida conveniencia económica de la erradicación frente al control resultó ser, finalmente, una falacia bastante costosa (44,45).

El paradigma que sustentaba la campaña era biologicista, disonante y reduccionista, y negaba intencionalmente las realidades sociales y las condiciones de vida de las poblaciones afectadas en escenarios específicos y variados de transmisión (46,47). Se creyó que la solución del problema se podría alcanzar rápidamente con el nivel de conocimiento científico y tecnológico alcanzado y las experiencias exitosas de la Segunda Guerra Mundial en la protección de poblaciones civiles y militares con DDT y los nuevos antimaláricos sintéticos. Bajo el supuesto de garantizar resultados a corto plazo en forma efectiva, se concibió su ejecución como una campaña vertical conducida, asistida y apoyada técnicamente por expertos externos, y se le prestó poca atención al verdadero nivel de desarrollo de la capacidad de respuesta técnica y operativa local de los países. La participación de los actores sociales, sectoriales e institucionales involucrados en el problema no se tomó en serio, ignorando la posibilidad de su empoderamiento y su contribución a la sostenibilidad y respuesta oportuna del programa (48,49).

Muchas de las lecciones aprendidas en la CEM podrían tenerse en cuenta para mejorar la capacidad de gestión técnica y operativa en aras de enfrentar el reto de eliminación de la malaria en el 2035 planteado por las instituciones y autoridades sanitarias del país con base en el modelo de acción integral territorial y la ruta integral de atención de la malaria. Entre las lecciones aprendidas, se destacan la necesidad y obligatoriedad de lograr un verdadero compromiso, así como la voluntad política y el empoderamiento de todos los sectores institucionales y sociales involucrados en los niveles nacional, subnacional y local para que asuman responsabilidades estratégicas, tácticas y operativas específicas, garantizando que las políticas, planes, programas y proyectos respondan a la variabilidad y heterogeneidad de la malaria, y reorientando y fortaleciendo la gestión técnica operativa, y la capacidad de liderazgo y de conducción del programa de malaria en los diferentes niveles.

Los objetivos eran lograr el control oportuno y la sostenibilidad de las acciones preventivas y de promoción requeridas; estratificar, diferenciar y caracterizar los diferentes escenarios de transmisión en el territorio nacional; buscar el mejoramiento continuo y el fortalecimiento de la capacidad de gestión oportuna y eficiente de la respuesta técnica y operativa en el nivel

local; fortalecer la infraestructura tecnológica, logística y operativa regional y local para consolidar un sistema de vigilancia integral que respalde la inteligencia epidemiológica; optimizar y mejorar la disponibilidad de recursos financieros y talento humano competente y la gestión de los insumos críticos; establecer programas de formación y capacitación continuada del talento humano ejecutivo, técnico y operativo, y brindar asistencia y apoyo técnico permanente del nivel nacional para vigilancia, evaluación y seguimiento de los planes, programas y proyectos (49).

Algunas dificultades para la realización del presente estudio fueron la obtención de la información a partir de diversas fuentes oficiales nacionales e internacionales, y su calidad y confiabilidad en la década de 1950, así como la necesidad de recalcular y unificar con precisión las poblaciones generales y específicas en riesgo, dado que la OPS recomendaba utilizar la población total como denominador, lo que diluía y sesgaba el análisis e interpretación de los indicadores de estudio. Es necesario desarrollar estudios sobre el tema para profundizar y comprender mejor la etapa de erradicación de la malaria en nuestro país.

En conclusión, la Campaña de Erradicación de la Malaria (CEM) en Colombia nunca logró alcanzar la anhelada meta de interrumpir la transmisión de la enfermedad en todo el territorio nacional, pero se logró una reducción importante en los niveles de transmisión en todas las regiones ecoepidemiológicas durante la primera etapa de la campaña, lo que no fue sostenible en la etapa final. El fracaso de la campaña no se debió únicamente a los problemas técnicos, operativos y administrativos del programa, sino esencialmente, a factores socioeconómicos, políticos y culturales estructurales, complejos, dinámicos y multidimensionales que nunca fueron considerados.

### Agradecimientos

Al Ministerio de Salud y Protección Social por facilitarnos los informes técnicos y operativos del Servicio de Erradicación de la Malaria y la información malarionométrica de la Campaña.

### Referencias

1. Rusell PF. Epidemiología del paludismo. En: Paludismo. Durango: La Prensa Médica Mexicana; 1953. p. 205.
2. Bruce-Chwatt LJ. Epidemiology of Malaria. In: Essential malariology. Oxford: The Alden Press; 1985. p. 166-7.
3. Concha JV. El control del paludismo en Colombia. Rev Fac Med. 1957;25:437-42.
4. Ministerio de Salud Pública. Plan de erradicación de la malaria en Colombia. Bogotá: Minsalud; 1956. p.193.
5. Packard RM. 'No other logical choice': Global malaria eradication and the politics of international health in the post-war era. Parassitologia. 1988;40:217-29.
6. Inhorn M, Brown P. The anthropology of infectious disease. Annual Review of Anthropology. 1990;19:89-117.
7. Organización Mundial de la Salud. Los diez primeros años de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 1958. p. 538.
8. Cueto M, Brown T, Fee E. El proceso de creación de la Organización Mundial de la Salud y la Guerra Fría. Apuntes: Revista de Ciencias Sociales. 2011;38:129-56.
9. Owens PN. El programa mundial de erradicación de la malaria. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 1958;45:229-34.

10. Gramiccia G, Beales PF. The recent history of malaria control and eradication. In: Wernsdorfer WH, McGregor I. *Malaria. Principles and practice of Malariology*. Londres: Butler & Tanner Ltd.; 1988. p. 1335-78.
11. Asamblea Mundial de la Salud. Octava Asamblea Mundial de la Salud: resoluciones y decisiones: sesiones plenarias: actas taquigráficas: comisiones: actas resumidas e informes: anexos. México, D.F.: OMS; 1955. p. 1-461.
12. Soper FL. La erradicación de la malaria en el Hemisferio Occidental. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1955;38:231-6.
13. Pampana EJ. La erradicación de la malaria. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1958;45:300-13.
14. Organización Sanitaria Panamericana. Acta final de la XIV Conferencia Sanitaria Panamericana. Santiago de Chile: OPS; 1954. p. 1-49
15. World Health Organization Expert Committee on Malaria. Comité de Expertos en Paludismo: sexto informe. Ginebra: WHO; 1957. p. 1-78.
16. Ministerio de Salud Pública. Decreto número 2968 de 1956. Por el cual se crea el Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria. Bogotá: Ministerio de Salud Pública; 1956.
17. Ministerio de Salud. Plan preliminar para la erradicación de la malaria en Colombia. División de Malariología, Bogotá: Ministerio de Salud; 1955.
18. Ministerio de Salud Pública. Servicio de Erradicación de la Malaria. El Plan de Operaciones Erradicación de la Malaria en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud Pública; 1957. p. 133-60.
19. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico de la Situación de los programas de erradicación de la malaria. Washington: OPS; 1980. p. 1-5.
20. Organización Mundial de la Salud. Reexamen de la Estrategia Mundial de Erradicación del Paludismo. 22ª Asamblea Mundial de la Salud, Parte I. Ginebra: OMS; 1969. p. 106-26.
21. Silva TLD. Criterios para determinar las perspectivas de éxito de los programas de erradicación de la malaria. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1963;55:50-67.
22. Bruce-Chwatt LJ. Malaria eradication at the crossroads. *Bull NY Acad Med*. 1969;45:1013-5.
23. Lepes T. Present status of the global malaria eradication programme and prospect for the future. *J Trop Med Hyg*. 1974;77(Suppl.4):47-53.
24. Ayalde J. Análisis de la estrategia en uso de los programas de erradicación de la malaria en las Américas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1976;80:45-51.
25. Ministerio de Salud Pública. Informe del Director del Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria a la VII Reunión de Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria en América del Sur. Asunción: Ministerio de Salud Pública; 1968. p. 11-6.
26. Organización Sanitaria Panamericana. Reunión de Directores de los Servicios Nacionales de Erradicación de la Malaria de las Américas. San Salvador: OSP; 1971. p. 5-9.
27. World Health Organization. Re-examination of the global strategy of malaria eradication. Twenty-second World Health Assembly, Part I. Geneva: WHO; 1969. p.106-26.
28. Ministerio de Salud. Informe del Comité de evaluación y revisión al programa de malaria. Bogotá: Ministerio de Salud; 1979.
29. Organización Mundial de La Salud. Comité de expertos. Octavo informe. Ginebra: OMS; 1961.
30. Rachou RG. Problemas relativos a la persistencia de la transmisión de la malaria. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1961;51:1-25.
31. Palacios-Freire S. Problemas que dificultan el desarrollo normal de los programas de erradicación de la malaria. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1975;79:375-88.
32. Organización Sanitaria Panamericana. Informe de la misión de evaluación del Programa de Malaria en Colombia. Bogotá: OSP; 1975.
33. Ministerio de Salud. Dirección de Campañas Directas. El programa de Malaria en Colombia, 1979-1982. Bogotá: Ministerio de Salud; 1982.
34. Ministerio de Salud – Dirección de Campañas Directas. Informe de la XV Reunión del Servicio de Erradicación de la Malaria de Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud; 1988.

35. Franco S. El paludismo en América Latina. Guadalajara: Editorial Universidad de Guadalajara; 1990. p. 288.
36. Litsios S. The tomorrow of malaria. Karori, Wellington: Pacific Press; 1996.
37. Cueto M. La "cultura de la sobrevivencia" y la salud pública internacional en América Latina: la Guerra Fría y la erradicación de enfermedades a mediados del siglo XX. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. 2015;22:255-73.
38. Waitzkin H. Medicina y salud pública al final del imperio. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; Bogotá: 2013. p. 320.
39. Packard RM. Malaria dreams: Postwar visions of health and development in the Third World. *Medical Anthropology*. 1997;17:279-96.
40. Chandler CI, Beisel U. The anthropology of malaria: Locating the social. *Medical Anthropology*. 2017;36:411-21.
41. Nájera J. El paludismo y las actividades de la Organización Mundial de la Salud. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1991;67:131-51.
42. Farid MA. El programa antipalúdico: de la euforia a la anarquía. *Foro Mundial de la Salud*: 1980;1-2:1-22.
43. Breilh J. Epidemiología crítica. Ciencia emancipadora e interculturalidad. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2006. p. 320.
44. Piñeros-Jiménez JG. Malaria y determinantes sociales de la salud: un nuevo marco heurístico desde la medicina social latinoamericana. *Biomédica*. 2010;30:178-87. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i2.181>
45. Antuñano FJ. La malaria y su sombra: I manejo integrado. *Rev Fac Med*. 2001;44:18-23.
46. Nájera JA, González-Silva M, Alonso PL. Some lessons for the future from the Global Malaria Eradication Programme (1955-1969). *PLoS Med*. 2011;8:e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000412>.
47. Ministerio de Salud y Protección Social. Estrategia de gestión integrada para la promoción, prevención y control de la malaria en Colombia, 2012-2021. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
48. Blair S. Retos para la eliminación de malaria en Colombia. Un problema de saber o de poder. *Biomédica*. 2012;32:131-48. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i0.598>
49. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Estratégico Nacional de Malaria, 2019-2022. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2019. p. 45.

Artículo original

## Manifestaciones mucocutáneas y su relación con el recuento de linfocitos T CD4 en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana hospitalizados en Medellín, Colombia

Ana María Sanín<sup>1</sup>, Ángela María Londoño<sup>2</sup>, Verónica Gil<sup>1</sup>, Ana María Mejía<sup>3</sup>, Hernán Darío Aguirre<sup>4</sup>, Elsa María Vásquez<sup>1</sup>, Catalina Valencia<sup>1</sup>, Carolina Cardona<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Programa de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia; Hospital General, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

**Introducción.** Entre el 80 y el 95 % de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) desarrollan manifestaciones en la piel que sirven como marcadores de su estado inmunológico.

**Objetivos.** Describir las manifestaciones dermatológicas y los factores clínicos y sociodemográficos de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de HIV y su correlación con el recuento de linfocitos T CD4.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio observacional de corte transversal y retrospectivo a partir del registro de las historias clínicas de 227 pacientes mayores de edad con diagnóstico de HIV, evaluados por dermatología en un hospital de Medellín, Colombia.

**Resultados.** Los 227 registros daban cuenta de 433 manifestaciones dermatológicas, el 64,4 % de ellas infecciosas. Las tres manifestaciones más frecuentes fueron candidiasis oral, condilomas acuminados y reacciones a medicamentos. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el virus del herpes zóster (HZ) diseminado y la sífilis secundaria, con un recuento de CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,04$  y  $0,028$ , respectivamente), y entre la candidiasis oral y un recuento de CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,008$ ).

**Conclusiones.** La relación entre el herpes zóster diseminado y un recuento de CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup> sugiere que, a pesar de los recuentos altos, se pueden presentar formas graves de la enfermedad debido a una posible disfunción de las células T y el agotamiento del sistema inmunológico. La relación entre la candidiasis oral y un recuento de CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup> plantea la posibilidad de considerar esta infección micótica como un marcador importante de debilitamiento inmunológico de los pacientes con HIV.

**Palabras clave:** HIV, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; dermatología; infección; epidemiología; erupciones por medicamentos; hipersensibilidad a las drogas; inmunosupresión.

### Mucocutaneous manifestations and their relationship with CD4 T-lymphocyte count in hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) in Medellín, Colombia

**Introduction.** About 80-95% of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) develop skin manifestations, which are markers of the patients' immune status.

**Objective.** To describe the dermatologic manifestations and the clinical and sociodemographic factors of hospitalized patients diagnosed with HIV and their correlation with CD4 T-lymphocyte count.

**Materials and methods.** We conducted an observational, cross-sectional, and retrospective study of the medical records of 227 adult patients with HIV diagnosis evaluated by dermatology in a hospital in Medellín, Colombia.

**Results.** We included 227 patient records with 433 dermatologic manifestations, 64.4% of them infectious. The most frequent manifestations were oral candidiasis, condylomata acuminata, and drug reactions. Moreover, a statistically significant relationship was found between disseminated herpes zoster virus and secondary syphilis with a CD4 count between 200-499 cells/mm<sup>3</sup> ( $p=0.04$  and  $0.028$ , respectively). There was also a statistically significant relationship between oral candidiasis and a CD4 count of less than 100 cells/mm<sup>3</sup> ( $p=0.008$ ).

**Conclusions.** The relationship between disseminated herpes zoster with CD4 between

**Recibido:** 27/04/2021

**Aceptado:** 03/03/2022

**Publicado:** 18/03/2022

#### Citación:

Sanín AM, Londoño AM, Gil V, Mejía AM, Aguirre HD, Vásquez EM, *et al.* Manifestaciones mucocutáneas y su relación con el recuento de linfocitos T CD4 en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana hospitalizados en Medellín, Colombia. *Biomédica.* 2022;42:278-89. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6117>

#### Correspondencia:

Ana María Sanín, Universidad CES, Medellín, Colombia  
Teléfono: +57 4440555  
[ana.sanin@gmail.com](mailto:ana.sanin@gmail.com)

#### Contribución de los autores:

Ana María Sanín, Verónica Gil y Catalina Valencia: recolección de la información  
Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del estudio original, el análisis e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

El estudio no recibió ninguna financiación.

#### Conflicto de intereses:

No existe ningún conflicto de intereses.



200-499 cells/mm<sup>3</sup> suggests that, despite having high CD4 counts, severe forms of the disease may occur due to possible T-cell dysfunction and depletion of the immune system. Additionally, the relationship between oral candidiasis and CD4 less than 100 cells/mm<sup>3</sup> indicates the potential role of oral candidiasis as an essential marker of weakened immune status in HIV patients.

**Keywords:** HIV, acquired immunodeficiency syndrome; dermatology; infection; epidemiology; drug eruptions; drug hypersensitivity; immunosuppression.

La piel es el órgano más visible y extenso del ser humano y en ella se pueden evidenciar manifestaciones de enfermedades sistémicas, como sucede con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Entre el 80 y el 95 % de los pacientes infectados por HIV desarrollan manifestaciones en la piel que no solo ocurren por disminución en el recuento de linfocitos T CD4, sino también, por cambios en el perfil de expresión de citocinas hacia linfocitos Th2 (*T helper 2*), por mimetismo molecular y por expresión de superantígenos (1,2).

Las manifestaciones dermatológicas en los pacientes con HIV se caracterizan por su presentación atípica, su mayor gravedad y su resistencia al tratamiento. Muchas de ellas hacen parte de las manifestaciones clínicas definitorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y, además de ofrecer pistas para el diagnóstico de esta infección, también sirven como marcador del estado inmunitario de los pacientes, de la progresión de la infección y de la posible presencia de enfermedades sistémicas asociadas (3). A medida que el recuento de CD4 disminuye, el sistema inmunitario se deteriora, lo cual favorece un aumento en la incidencia y la gravedad de estas manifestaciones, las cuales pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad y frecuentemente son su manifestación inicial, lo que lleva a que los especialistas en dermatología sean quienes, usualmente, tienen el primer contacto con estos pacientes (1,4,5).

Dichas manifestaciones se pueden clasificar en dermatosis no infecciosas e infecciosas. Las infecciosas se clasifican según su etiología como bacterianas, virales, parasitarias o por hongos, en tanto que las no infecciosas comprenden las dermatosis inflamatorias y las neoplasias (1-3,6). El diagnóstico de las enfermedades cutáneas en estos pacientes constituye un reto, ya que muchas se manifiestan con una gran variabilidad clínica debido al estado de inmunosupresión, por lo que muchas veces el diagnóstico requiere de la valoración de especialistas en dermatología y de biopsia (5).

En estudios realizados en los países de altos ingresos, se ha evidenciado el aumento de las hospitalizaciones y de la mortalidad debida a enfermedades crónicas y neoplasias no atribuibles al sida. En los países en desarrollo, sin embargo, se ha descrito que las enfermedades definitorias de sida aún son la principal causa de hospitalización y mortalidad; en Colombia, además, ha aumentado el número de nuevos casos, especialmente en grupos de alta vulnerabilidad, así como las limitaciones en el acceso a la terapia antirretroviral (TAR) (4).

En este sentido, los dermatólogos tienen un papel importante en el manejo integral de estos pacientes. En nuestro medio hay pocos estudios sobre las manifestaciones dermatológicas en pacientes con HIV, especialmente en el contexto hospitalario, por lo que el objetivo del presente estudio fue describir dichas manifestaciones y los factores clínicos y sociodemográficos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de HIV y su correlación con el recuento de linfocitos T CD4.

## Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional de corte transversal e intención analítica a partir de una fuente secundaria. Se incluyeron las historias clínicas registradas entre agosto del 2014 y agosto del 2019 de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de HIV conocido o nuevo, hospitalizados o remitidos por dermatología, en un hospital público de tercer nivel de Medellín (Colombia) que opera como centro de remisión regional. Al ser un hospital público, un porcentaje significativo de los pacientes está afiliado al régimen subsidiado de salud y, además, es un centro de referencia para pacientes habitantes de calle y privados de la libertad. Se consideró como hospitalización por causa dermatológica la de aquellos pacientes remitidos desde la consulta dermatológica. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años y aquellos sin registro de más del 20 % de los datos de las variables sociodemográficas y clínicas.

La información se recolectó entre agosto del 2019 y agosto del 2020 a partir de los registros de historias clínicas del hospital después de una prueba piloto. Los pacientes habían estado hospitalizados en varias ocasiones durante el periodo de seguimiento, pero solo se recogió la información de la primera hospitalización. Se incluyeron variables sociodemográficas (cuadro 1) y clínicas, y se agruparon en manifestaciones dermatológicas infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias o micóticas), y en no infecciosas (inflamatorias o tumorales). También, se tuvieron en cuenta variables como las comorbilidades y complicaciones relacionadas con la hospitalización. Se obtuvo información del recuento de linfocitos T CD4 y se agrupó según la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta de 1993 en:  $>500$  células/mm<sup>3</sup>, 200-499 células/mm<sup>3</sup> y  $<200$  células/mm<sup>3</sup>; además, se incluyó un subgrupo con CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup>.

No se estableció un tamaño de muestra porque se trabajó con el censo de registros de los pacientes. El riesgo de sesgo de selección se consideró bajo, pues se controló con la inclusión del universo, así como el de información, ya que se excluyeron aquellas historias clínicas con más del 20 % de pérdida de datos sobre las variables sociodemográficas o clínicas. Los resultados de las variables cualitativas se presentaron mediante tablas de frecuencia y porcentajes y los de las variables cuantitativas, con tablas de promedios y desviación estándar en caso de distribución normal, o de medianas y rangos intercuartílicos en caso de distribución no normal. Se hicieron análisis estadísticos de las variables cualitativas con la prueba de ji al cuadrado y, de las variables cuantitativas, con las pruebas T de Student y U de Mann-Whitney. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los datos se procesaron utilizando el programa estadístico SPSS™, versión 23, con licencia de la Universidad CES.

## Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de investigación y de ética de la Universidad CES y del Hospital General de Medellín.

## Resultados

Se encontraron los registros de 240 pacientes y se seleccionaron 227 después de aplicar los criterios de exclusión. La edad media de los pacientes era de 37,36 años, con una desviación estándar (DE) de 11,712; el 81,5 % de los pacientes eran de sexo masculino, la mayoría afiliados al régimen subsidiado

de salud (74,9 %); el 69,2 % correspondía a personas solteras y el 41,4 % se encontraba desempleado. El 3,5 % de esta población era mujer gestante, el 5,3 %, habitante de calle, y el 6,2 % se encontraba privado de la libertad. La gran mayoría de los pacientes (79,3 %) conocía el diagnóstico antes de la primera hospitalización y el 27,3 % ingresó por un diagnóstico dermatológico; el promedio de estancia hospitalaria fue de 24,71 días (cuadro 1).

En los 227 registros seleccionados, se encontraron 433 manifestaciones mucocutáneas, con un promedio de  $2,02 \pm 1,18$  por paciente. Las principales fueron la candidiasis oral y los condilomas acuminados, con el 22 % cada una, seguidas de las toxicodermias, con el 19,3 %, siendo más frecuentes las de tipo exantemático, con el 66 %, seguidas del síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), con el 15,9 % (cuadro 2). Los medicamentos más relacionados con las toxicodermias fueron las sulfas (cuadro 3). La frecuencia de la dermatitis seborreica fue del 17,6 % y, las de la erupción papular pruriginosa del HIV, el herpes simple genital y el herpes zóster, del 11, 11,9 y 11,5 %, respectivamente; la del sarcoma de Kaposi fue del 10,6 % y la del herpes simple cutáneo fue del 9,7 %. En el cuadro 4 se presenta de forma detallada la frecuencia de los diagnósticos dermatológicos encontrados y su respectiva correlación con el recuento de CD4.

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas (N=227)

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Edad media: 37,36 años (18-75); DE=11,712		
Días de hospitalización: 24,71 (1-110); DE=19,14		
Sexo		
Mujer	42	18,5
Hombre	185	81,5
Régimen de salud		
Contributivo	44	19,4
Subsidiado	170	74,9
Especial	13	5,7
Estado civil		
Soltero	157	69,2
Casado	18	7,9
Unión libre	34	15
Separado	10	4,4
Viudo	3	1,3
Ocupación		
Con trabajo	81	35,7
Sin trabajo	94	41,4
Estudiante	7	3,1
Extranjeros		
Total	9	4%
Venezuela	6	2,6
Poblaciones especiales		
Gestantes	8	3,5
Habitantes de calle	12	5,3
Privados de la libertad	14	6,2
Diagnóstico de HIV		79,3
Conocido previo al ingreso	180	20,7
Desconocido previo al ingreso	47	27,3
Hospitalización por diagnóstico dermatológico	62	

**Cuadro 2.** Distribución de las reacciones a medicamentos

Toxicodermia	%
Exantemática	63,6
DRESS	15,9
Erupción fija por medicamentos	9
Urticaria	9
Eritema multiforme	2,2

**Cuadro 3.** Principales grupos de medicamentos relacionados con las toxicodermias

Grupo de medicamento	Frecuencia (%)
Sulfas	40,9
Antibióticos diferentes a las sulfas	18
Antirretrovirales	13,6
Antiinflamatorios no esteroideos AINE	11,3
Antituberculosos	6,8
Anticonvulsivos	4,5

**Cuadro 4.** Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con diagnóstico de HIV y su relación con el recuento de linfocitos T CD4

Manifestación dermatológica	CD4 n (%)								p	
	n (%)		<100		100-199		>500			
Inflamatorias	125	n	%	n	%	n	%	n	%	
Síndrome retroviral agudo	1 (0,4)	0	0	0	0	1	0,4	0	0	0,278
Síndrome de reconstitución inmunológica	3 (1,3)	3	2,4	0	0	0	0	0	0	0,479
Toxicodermias	44 (19,3)	30	24	4	11,4	7	14,9	3	15	0,264
Dermatitis seborreica	40 (17,6)	25	20	9	25,7	3	6,4	3	15	0,1
Dermatitis atópica	3 (1,3)	3	2,4	0	0	0	0	0	0	0,479
Psoriasis	2 (0,9)	1	0,8	0	0	1	2,1	0	0	0,721
Foliculitis eosinofílica	4 (1,8)	1	0,8	2	5,7	0	0	1	5	0,118
Erupción papular pruriginosa del HIV	25 (11,1)	10	8,1	5	14,3	9	19,1	1	5	0,146
Prurigo nodular	3 (1,3)	2	1,6	0	0	1	2,1	0	0	0,79
Tumorales	29									
Sarcoma de Kaposi*	24 (10,7)	15	12,2	4	11,4	4	8,5	1	5	0,747
Cáncer de piel no melanoma	4 (1,8)	2	1,6	2	5,7	0	0	0	0	0,223
Neoplasia intraepitelial anal	1 (0,4)	0	0	0	0	1	2,1	0	0	0,278
Infecciosas virales*	156									
Herpes simple cutáneo y de mucosa oral	22 (9,7)	13	10,4	4	11,4	3	6,4	2	10	0,854
Herpes simple genital	27 (11,9)	16	12,8	4	11,4	5	10,6	2	10	0,97
Herpes zóster	26 (11,5)	11	8,8	5	14,3	7	14,9	3	15	0,585
Herpes zóster diseminado	6 (2,6)	2	1,6	0	0	4	8,5	0	0	0,04
Molusco contagioso	16 (7)	8	6,4	4	11,4	3	6,4	1	5	0,737
Leucoplasia vellosa oral	4 (1,8)	2	1,6	2	5,7	0	0	0	0	0,223
Verruga vulgar	5 (2,2)	4	3,2	1	2,9	0	0	0	0	0,541
Condiloma acuminado	50 (22)	30	24	8	22,9	9	19,1	3	15	0,777
Infecciosas, bacterianas	34									
Piodermitis	16 (7)	6	5,6	2	5,7	6	12,8	1	5	0,396
Angiomatosis bacilar	2 (0,9)	1	0,8	0	0	1	2,1	0	0	0,723
Tuberculosis cutánea	1 (0,4)	0	0	0	0	1	2,1	0	0	0,278
Sífilis primaria	7 (3,1)	3	2,4	2	5,7	2	4,3	0	0	0,602
Sífilis secundaria	8 (3,5)	2	1,6	1	2,9	5	10,6	0	0	0,028
Infecciosas, micóticas	82									
Candidiasis oral	50 (22,1)	37	29,6	7	20	6	12,8	0	0	0,008
Intertrigo por <i>Candida</i>	4 (1,8)	2	1,6	1	2,9	1	2,1	0	0	0,883
Dermatofitosis	12 (5,3)	8	6,4	0	0	2	4,3	2	10	0,355
Criptococosis cutánea	3 (1,3)	3	2,4	0	0	0	0	0	0	0,479
Histoplasmosis cutánea	10 (4,4)	9	7,2	0	0	1	2,1	0	0	0,143
Pitiriasis versicolor	3 (1,3)	1	0,8	1	2,9	1	2,1	0	0	0,707
Infecciosas, parasitarias	7									
Escabiosis	3 (1,3)	0	0	1	2,9	1	2,1	1	5	0,202
Pediculosis	1 (0,4)	0	0	0	0	1	2,1	0	0	0,278
Leishmaniasis	3 (1,3)	3	2,4	0	0	0	0	0	0	0,479
Total	433	253		69		84		24		

RIC: rango intercuartil

**Cuadro 5.** Recuento de linfocitos T CD4

Recuento de linfocitos T CD4	n	%
Menor de 100	125	55,1
100 a 199	35	15,4
200 a 499	47	20,7
Mayor de 500	20	8,8

En cuanto al recuento de linfocitos T CD4, se encontró que el 70,5 % de los pacientes tenía el recuento de CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> y, de estos, el 55,1 % lo tenía por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup> (cuadro 5).

Al hacer el análisis por subgrupos de manifestaciones, se encontró lo siguiente.

**Manifestaciones clínicas infecciosas.** La mayoría de las manifestaciones clínicas dermatológicas fueron las infecciosas, con 279 (64,4 %), clasificadas según su origen en virales, bacterianas, micóticas o parasitarias.

**Virales.** De las 279 manifestaciones clínicas infecciosas, 156 (55,9 %) fueron de etiología viral. Las principales manifestaciones fueron condilomas acuminados (50 casos), herpes simple (49 casos) y de 32 casos de herpes zóster, el 18,7 % fue de tipo diseminado, en tanto que hubo 19 casos de molusco contagioso. La única manifestación viral con una diferencia estadísticamente significativa frente al recuento de CD4 fue el herpes zóster diseminado, siendo más frecuentes los recuentos entre las 200 y las 499 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,04$ ). El 60 % de los condilomas acuminados se presentó con recuentos de CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, pero sin una diferencia estadísticamente significativa.

**Bacterianas.** De las 279 manifestaciones clínicas infecciosas, 34 (12,2 %) fueron bacterianas y la piodermitis fue la más frecuente (16 casos). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre un recuento de CD4 de 200-499 células/mm<sup>3</sup> y la sífilis secundaria ( $p=0,028$ ).

**Micóticas.** Hubo 29,4 % (82 de 279) de infecciones micóticas y la más prevalente (50 casos) fue la candidiasis oral, seguida de la dermatofitosis (12 casos) y la histoplasmosis cutánea (10 casos). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la candidiasis oral y un recuento de CD4 menor a 100 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,008$ ). A pesar de que el 90 % de los pacientes con histoplasmosis cutánea y el 100 % de aquellos con criptococosis cutánea tenían recuentos de CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, no se encontró una relación estadísticamente significativa con dicho valor.

**Parasitarias.** El 2,5 % de las manifestaciones infecciosas correspondió a parasitosis, con tres casos de escabiosis y tres casos de leishmaniasis. En todos los casos de leishmaniasis, los recuentos de CD4 fueron menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, pero sin una relación estadísticamente significativa. Cabe resaltar que dos de los pacientes con leishmaniasis tenían también infección por *Histoplasma* spp. y uno de ellos presentaba coinfección de *Leishmania* spp. e *Histoplasma* spp. en piel, demostrada por PCR del tejido.

**Manifestaciones clínicas no infecciosas.** El 35,6 % (154 de 433) de las manifestaciones correspondía a no infecciosas, clasificadas en inflamatorias o tumorales, como sigue.

**Inflamatorias.** Se encontraron 125 manifestaciones inflamatorias, siendo las más comunes las toxicodermias, con el 19,3 % ( $n=44$ ). El 77,3 % de las

reacciones a medicamentos se presentaron con recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>. La dermatitis seborreica se registró en 40 casos, el 85 % de ellos con recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>. La erupción papular pruriginosa del HIV se diagnosticó en 25 casos, el 60 % de ellos con recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>. Los tres casos de síndrome de reconstitución inmunológica se presentaron con recuentos de CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estas manifestaciones inflamatorias y el recuento de linfocitos T CD4.

**Tumorales.** Se encontraron 29 manifestaciones tumorales, siendo la más frecuente el sarcoma de Kaposi, con 24 casos, el 79 % de los cuales registraba recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>, sin una diferencia estadísticamente significativa.

### **Comorbilidades**

Se encontró que el 6,2 % de los pacientes eran hipertensos, el 6,2 % tenía una neoplasia hematológica asociada y el 4,4 % una neoplasia, y el 1,8 % era diabético. Entre las comorbilidades psiquiátricas, el 9,3 % correspondía a depresión, el 7,9 % a trastorno de ajuste, el 0,9 % a trastorno afectivo bipolar y el 0,4 % a esquizofrenia.

### **Complicaciones relacionadas con la hospitalización**

Se encontró que el 9,3 % de los pacientes requirió manejo en la unidad de cuidados especiales, el 9,3 % en la unidad de cuidados intensivos y el 12,8 % murió durante la hospitalización.

### **Discusión**

En el presente estudio, se encontró que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de HIV evaluados por dermatología, presentaban más de una manifestación dermatológica, con un promedio de  $2,02 \pm 1,18$  manifestaciones por paciente, y las manifestaciones infecciosas fueron las más comunes. Las tres manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron la candidiasis oral, los condilomas acuminados y las reacciones a medicamentos.

Es importante señalar que el 70,5 % de los pacientes tenía un recuento de CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> y que, en el 55,1 % de ellos, estaba por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup>. Además, se estableció una relación entre el herpes zóster diseminado y la sífilis secundaria y un recuento de linfocitos T CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup>, y entre la candidiasis oral y un recuento menor de 100 células/mm<sup>3</sup>, lo que reitera que estas manifestaciones orientan el diagnóstico de HIV y, además, permiten conocer el estado inmunológico de los pacientes. Resalta, asimismo, el papel tan importante de los dermatólogos en la epidemia del VIH.

En un estudio de Álvarez, *et al.* (7), se describen las características clínicas y causas de hospitalización de 551 pacientes colombianos con diagnóstico de HIV con una edad media de 37 años, igual a la de nuestro estudio y similar a otro sobre manifestaciones dermatológicas del HIV en Medellín realizado por Gaviria, *et al.* (8), en el cual reportaron una edad promedio de 38 años. Esto coincide también con los hallazgos del informe de cuenta de alto costo de HIV del 2019 en el país, en el que se da cuenta del predominio en hombres con edades entre los 30 y los 34 años (9). Tanto en nuestro estudio como en el de Gaviria, *et al.* (8), se encontró que la mayoría de los pacientes era de sexo

masculino: 87,1 % y 81,5 %, respectivamente. En el estudio de Álvarez, *et al.*, más del 50 % de los pacientes tenía recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup> en el momento de la admisión y, en el nuestro, la mayoría (70,5 %) tenía estos mismos recuentos (200 células/mm<sup>3</sup>) en el primer ingreso hospitalario. Estos autores registraron que el 78 % de los pacientes tenía un diagnóstico conocido de HIV, similar a nuestro hallazgo de 79,3 % (7).

Titou, *et al.*, reportaron en su estudio un promedio de dos manifestaciones dermatológicas por paciente, con un rango de 0 a 7, lo que concuerda con nuestro hallazgo de 2,02 manifestaciones dermatológicas en promedio por paciente (10). Pocos son los estudios locales que han descrito las manifestaciones dermatológicas en pacientes con HIV. En el estudio publicado por Gaviria, *et al.*, se reportaron como las principales la infección por el virus del papiloma humano (PVH) (37,8 %), la infección por el virus de herpes simple (VHS) (23,2 %), la candidiasis oral (18,9 %), el sarcoma de Kaposi (4 %), la sífilis secundaria (0,57 %), la dermatitis seborreica (17,1 %), y las toxicodermias (5,15 %); los medicamentos más relacionados (55 %) fueron los antimicrobianos (sulfas, penicilinas y antituberculosos), seguidos de los antirretrovirales (22,2 %) (8). En el presente estudio, hubo hallazgos similares en cuanto a la candidiasis oral y los condilomas acuminados, con el 22 % cada una, y la dermatitis seborreica, con el 17,6 %. Sin embargo, se encontró un mayor porcentaje de toxicodermias, posiblemente porque este estudio se llevó a cabo en pacientes hospitalizados y, el de Gaviria, *et al.*, en un contexto ambulatorio.

En nuestros casos, las reacciones a medicamentos se presentaron en el 19,3 % y fueron más frecuentes las de tipo exantemático (66 %), seguidas del DRESS (15,9 %); los medicamentos más implicados fueron las sulfas. Cabe resaltar que el 77,3 % de las toxicodermias se presentó con recuentos de CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>, aunque sin una relación estadísticamente significativa. Las reacciones a medicamentos se reportan con mayor frecuencia en pacientes infectados con HIV, especialmente, reacciones de hipersensibilidad retardada y ampollas graves (11), cuyo riesgo aumenta con recuentos de CD4 entre 100 y 400 células/mm<sup>3</sup> (12,13), probablemente por la disminución de linfocitos T reguladores en la piel (13).

Los principales medicamentos reportados en los estudios son trimetoprim-sulfametoxazol, aminopenicilinas, dapsona, abacavir, nevirapina y antiepilépticos. Se ha reportado que los pacientes con HIV tienen 10 a 50 veces más riesgo de presentar una toxicodermia por sulfametoxazol, dato que concuerda con nuestros resultados de 40,9 % de toxicodermias relacionadas con las sulfas. En el estudio de Coopman, *et al.* (12), el 30,2 % de los ingresos hospitalarios se atribuyó a toxicodermias, y las reacciones más frecuentes fueron las morbiliformes (74 %), lo que coincide con nuestros hallazgos de 19,3 %; las reacciones exantemáticas también fueron las más comunes (63,6 %), lo cual indica que a pesar de que estos pacientes tienen más riesgo de presentar reacciones ampollas graves como el síndrome de Steven Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, las más frecuentes siguen siendo las exantemáticas o morbiliformes leves. En ambos estudios, los principales medicamentos relacionados fueron los antibióticos, especialmente los derivados de las sulfas, con el 50 % en el estudio de Coopman, *et al.*, y el 40,9 % en el nuestro.

En cuanto a la candidiasis oral, esta se presentó en el 29,3 % de los casos, siendo una de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes.

Asimismo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la candidiasis oral y un recuento de CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,008$ ). En la revisión bibliográfica, se encontraron datos similares (10,14-16): en un estudio sobre manifestaciones dermatológicas de pacientes con HIV y su relación con los CD4 en Turquía, se reportó que la candidiasis oral fue el principal diagnóstico, con un 12,4 %, así como una relación estadísticamente significativa entre esta y un recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,0001$ ) (17). En otro estudio similar en Tailandia, se reportó la presencia de candidiasis oral en el 54,17 % de los pacientes, el 94,5 % de ellos con CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup> (18). Fernandes, et al. reportaron la presencia de candidiasis oral en el 21 % y, aunque no encontraron una diferencia estadísticamente significativa con el recuento de CD4, evidenciaron que la incidencia de candidiasis se incrementaba a medida que el recuento de CD4 disminuía (19). En nuestro estudio, también se registró la candidiasis oral como marcador de un estado inmunológico deficiente (20).

Con relación al herpes zóster, se ha descrito que los pacientes inmunocomprometidos tienen 20 veces más riesgo de contraerlo y que su incidencia aumenta a medida que disminuyen los linfocitos T CD4; además, las manifestaciones clínicas son graves y atípicas en ellos (21-24). En nuestro estudio, el herpes zóster se presentó en el 11,5 % de los pacientes y, el de tipo diseminado, en el 2,6 %; llama la atención que cuatro de los seis pacientes que presentaban formas diseminadas tenían recuentos de CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup>, con una relación estadísticamente significativa ( $p=0,04$ ). Esto concuerda con un estudio en el que se reportaron tres pacientes con herpes zóster multidermatómico, recuentos altos de CD4 y cargas virales bajas, por lo que se planteó que, a pesar de la relación reportada entre herpes diseminado y disminución de la inmunidad celular, es posible que este se presente en el contexto de recuentos de CD4 altos y cargas virales suprimidas debido a agotamiento del sistema inmunológico y disfunción de las células T, a pesar de un buen control virológico (24).

La relación entre la leishmaniasis y el HIV es compleja y la incidencia de la coinfección ha ido aumentando con los años (25). Se ha descrito una modulación recíproca entre ambos patógenos, con un predominio en la reacción inmunitaria de los TH2 y de tipo humoral que resulta en la propensión a presentar ambas infecciones. En las personas con HIV, se inhibe la producción de interferón gamma, lo que altera la actividad lítica de los macrófagos y limita su capacidad para eliminar los amastigotes. Por otro lado, la leishmaniasis produce una desregulación de la reacción inmunitaria del huésped, lo cual genera una activación crónica que favorece la progresión del HIV (26). Clínicamente, la leishmaniasis en pacientes infectados con HIV se presenta con formas atípicas, difusas, incluso con compromiso visceral; además, son frecuentes la reactivación de formas latentes y la asociación con el curso crónico, las recidivas y la poca mejoría con la terapia (26). En el presente estudio, los tres pacientes presentaron formas cutáneas difusas de la leishmaniasis, uno de ellos, además, con compromiso de mucosa oral y nasal; tenían recuentos de CD4 por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup> y, dos de ellos, infección por *Histoplasma* spp.: uno con histoplasmosis pulmonar y otro con histoplasmosis diseminada progresiva y coinfección en la piel por leishmaniasis e histoplasmosis demostradas por PCR. También, se ha descrito la coinfección de *Leishmania* spp. e *Histoplasma* spp., aunque con baja prevalencia y presentaciones atípicas (27).



Hasta donde se sabe, este es el primer estudio en Colombia en que se evalúan las manifestaciones dermatológicas de pacientes hospitalizados con HIV y su relación con los recuentos de CD4. Se incluyó una muestra importante de pacientes y se tuvo en cuenta una gran cantidad de variables clínicas y sociodemográficas, lo que permitió caracterizar mejor esta población. Entre las limitaciones del estudio, cabe mencionar su naturaleza retrospectiva, en tanto que el uso de una fuente secundaria de información dificultó la recolección de datos sobre ciertas variables sociodemográficas, como la orientación sexual, el consumo de sustancias psicoactivas y el grado de escolaridad. Tampoco se incluyeron los datos sobre la terapia antirretroviral relativos a los esquemas terapéuticos usados, el tiempo de tratamiento y el cumplimiento, ni a la carga viral por no estar estandarizada en los reportes.

Se concluye que las manifestaciones dermatológicas en pacientes con HIV son motivo frecuente de hospitalización o interconsulta y que estas suelen ser más de una. Cabe resaltar que las manifestaciones infecciosas, incluso las que son definitorias de sida, siguen estando entre las principales causas de hospitalización en países en vía de desarrollo, aunque también se presentan las reacciones a medicamentos con gran frecuencia, siendo las más frecuentes las exantemáticas relacionadas con antibióticos (sulfas).

En cuanto al recuento de linfocitos T CD4, se encontró que era menor de 200 células/mm<sup>3</sup> en la gran mayoría de los pacientes y que un porcentaje significativo de ellos tenía condiciones desfavorables como desempleo, condición de calle o privación de la libertad, lo que debe tenerse en cuenta en las estrategias de salud pública dirigidas a mejorar su atención integral, de manera que se ajusten a los objetivos de desarrollo sostenible planteados por la Organización de las Naciones Unidas.

Por último, se logró establecer una relación estadísticamente significativa entre el herpes zóster diseminado y los recuentos de CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup>, lo que sugiere que, aunque estos no sean tan bajos, pueden presentarse formas graves de la enfermedad debido a una posible disfunción de las células T y el agotamiento del sistema inmunológico. Se encontró, asimismo, una relación entre la candidiasis oral y recuentos de CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, lo que se ha reportado en otros estudios y pone de presente el papel de la candidiasis oral como un marcador importante de debilitamiento del estado inmunológico de los pacientes con HIV.

## Referencias

1. Podlipnik S, Morgado-Carrasco D, Alsina-Gibert M. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel*. 2016;31:475-84.
2. Navarrete-Dechent C, Ortega R, Fich F, Concha M. Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA. *Rev Chil Infectol*. 2015;32:57-71. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000100005>
3. Chan RKW, Chio MTW, Yi KH. Manifestaciones cutáneas de infección por el VIH. En: Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, et al., editores. *Dermatología*. Cuarta edición. Madrid: Elsevier; 2019. p. 1364-13. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0.00078-4>
4. Tschachler E. The dermatologist and the HIV/AIDS pandemic. *Clin Dermatol*. 2014;32:286-9. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.08.012>
5. Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: A clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:9. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0464-y>

6. Maurer TA. Dermatologic manifestations of HIV infection. *Top HIV Med.* 2005;13:149-54.
7. Álvarez-Barreneche MF, Restrepo-Castro CA, Hidrón-Botero A, Villa-Franco JP, Trompa-Romero IM, Restrepo-Carvajal L, *et al.* Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. *AIDS Res Ther.* 2017;14:60. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0186-3>
8. Gaviria M, Orozco B, Gómez LM, Maya C, Estrada S, Peláez LM, *et al.* Manifestaciones dermatológicas en pacientes con VIH. Seguimiento en 349 pacientes. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.* 2007;15:203-7.
9. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH en Colombia 2019; Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2020. Fecha de consulta: 21 de octubre de 2020. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-vih-sida-en-colombia-2019/?1618436174502>
10. Titou H, Ebongo C, Hjira N. Dermatologic manifestations among human immunodeficiency virus patients in Morocco and association with immune status. *Int J Dermatol.* 2018;57:156-61. <https://doi.org/10.1111/ijd.13864>
11. Todd G. Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: A clinician's global perspective. *Dermatol Clin.* 2006;24:459-72. <https://doi.org/10.1016/j.det.2006.06.008>
12. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328:1670-4. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306103282304>
13. Yang C, Mosam A, Mankahla A, Dlova N, Saavedra A. HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4+ T cells. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1096-102. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.025>
14. Reynaud-Mendel B, Janier M, Gerbaka J, Hakim C, Rabian C, Chastang C, *et al.* Dermatologic findings in HIV-1-infected patients: A prospective study with emphasis on CD4+ cell count. *Dermatology.* 1996;192:325-8. <https://doi.org/10.1159/000246404>
15. Nnoruka EN, Chukwuka JC, Anisuibia B. Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. *Int J Dermatol.* 2007;46:14-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03349.x>
16. Singh H, Singh P, Tiwari P, Dey V, Dulhani N, Singh A. Dermatological manifestations in HIV-infected patients at a tertiary care hospital in a tribal (Bastar) region of Chhattisgarh, India. *Indian J Dermatol.* 2009;54:338. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.57609>
17. Altuntaş Aydın Ö, Kumbasar Karaosmanoğlu H, Korkusuz R, Özeren M, Özcan N. Mucocutaneous manifestations and the relationship to CD4 lymphocyte counts among Turkish HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. *Turk J Med Sci.* 2015;45:89-92. <https://doi.org/10.3906/sag-1308-3>
18. Wiwanitkit V. Prevalence of dermatological disorders in Thai HIV-infected patients correlated with different CD4 lymphocyte count statuses: A note on 120 cases. *Int J Dermatol.* 2004;43:265-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.01649.x>
19. Fernandes MS, Bhat RM. Spectrum of mucocutaneous manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients and its correlation with CD4 lymphocyte count. *Int J STD AIDS.* 2015;26:414-9. <https://doi.org/10.1177/0956462414543121>
20. Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;311:354-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198408093110602>
21. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ, the District of Columbia Gay Cohort Study, the Multicenter Hemophilia Cohort Study. Zóster incidence in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs and homosexual men, 1984-1997. *J Infect Dis.* 1999;180:1784-9. <https://doi.org/10.1086/315146>
22. Veenstra J, Krol A, van Praag RME, Jos Frissen PM, Schellekens PThA, Lange JMA, *et al.* Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection: AIDS. 1995;9:1153-8. <https://doi.org/10.1097/00002030-199510000-00006>
23. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, *et al.* Herpes zóster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;166:1153-6. <https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.1153>
24. Lidhoo P, Unemori P, Leslie KS, Maurer T. Disseminated herpes zoster with increased CD4 counts in 3 HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:345-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.891>

25. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021>
26. Okwor I, Uzonna JE. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. *Immunol Res*. 2013;56:163-71. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8389-8>
27. Chena L, Nara E, Canese A, Aguilar G, Araujo P, Taboada A, *et al.* Coinfección *Leishmania infantum*, VIH e *Histoplasma capsulatum*: manifestaciones dermatológicas. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016;14:121-5.

Artículo original

## Análisis del impacto presupuestal en Colombia de la prueba de HPV con genotipificación comparada con la citología

Miguel Amézquita<sup>1</sup>, Geny Carolina Silva<sup>1</sup>, Diego Antonio Restrepo<sup>1</sup>, Linda Margarita Ibata<sup>1</sup>, Rafael Niño<sup>1</sup>, Maximiliano Bustacara<sup>2</sup>, Víctor Alexander Sáenz<sup>2</sup>, Dieric Anderson Díaz<sup>2</sup>, Milena Alarcón<sup>2</sup>, Luz Adriana Quintero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Economía de la Salud, InValue Health Solutions S.A.S., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Unidad Salud, Compensar EPS, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La detección del virus del papiloma humano mediante la combinación de la prueba de HPV y otras técnicas como la citología, ha demostrado su eficacia en el diagnóstico y tratamiento oportuno de lesiones asociadas con el cáncer de cuello uterino.

**Objetivo.** Estimar el impacto presupuestal de la estrategia de detección temprana del HPV mediante la prueba de genotipificación combinada con la citología en comparación con la citología convencional, en mujeres de 30 a 65 años participantes en el programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino en una Entidad Administradora del Plan de Beneficios en salud (EAPB) en Colombia.

**Materiales y métodos.** Utilizando un árbol de decisiones y un modelo de Markov, se estimaron las implicaciones clínicas y los costos directos anuales de dos ciclos de tamizaje, diagnóstico y tratamiento, en una cohorte de mujeres. Las prevalencias de los resultados clínicos y los costos se tomaron de la base de datos de una EAPB y la información de la progresión, persistencia y regresión de los estados de salud provinieron del estudio ATHENA.

**Resultados.** El esquema de tamizaje con la prueba de HPV, la genotipificación y la citología resultó en un ahorro de costos comparado con la citología convencional. El costo promedio por ciclo de tamizaje con la prueba de HPV se estimó en COP \$129'201.363 y con la citología en COP \$186'309.952, es decir, un ahorro de COP \$57'108.589 (30,7 %).

**Conclusión.** La implementación de la estrategia de tamizaje evaluada sugiere que habría ahorros derivados de la detección temprana de los estados de salud asociados con el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** costos de la atención en salud; neoplasias del cuello uterino; infecciones por papilomavirus; Papillomaviridae; técnicas citológicas; tamizaje masivo.

### Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia

**Introduction:** The detection of the human papillomavirus (HPV) through the combination of the HPV test and other techniques such as cytology has impacted the detection and timely treatment of lesions associated with cervical cancer.

**Objective:** To estimate the budgetary impact of the strategy of early detection of HPV with DNA test genotyping with reflex cytology versus conventional cytology in women aged 30 to 65 years attending the cervical cancer screening program at a health benefit managing entity in Colombia.

**Materials and methods:** Using a decision tree and a Markov model, the clinical implications and direct costs of screening, diagnosis, and treatment were estimated in a cohort of women. The analysis considered two screening cycles and their annual costs. The data on the prevalence of clinical results and the costs were taken from the health managing entity. The information on the progression, persistence, and regression of the health states were taken from the ATHENA study.

**Results:** The screening scheme with the HPV test, genotyping, and reflex cytology compared to conventional cytology was cost-saving. The average cost per screening cycle with the HPV test was estimated at COP \$ 129,201,363 and with cytology at COP \$ 186,309,952, i.e., a saving of COP \$ 57,108,589 (30.7%).

**Conclusion:** The implementation of the screening strategy under evaluation suggests prospective savings derived from the early detection of health states associated with the development of cervical cancer.

**Keywords:** Health care costs; uterine cervical neoplasms; papillomavirus infections; Papillomaviridae; cytological techniques; mass screening.

**Recibido:** 08/03/2021

**Aceptado:** 15/03/2022

**Publicado:** 29/03/2022

#### Citación:

Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, *et al.* Análisis del impacto presupuestal de la prueba de HPV con genotipificación comparada con la citología en Colombia. *Biomédica.* 2022;42:290-301. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6016>

#### Correspondencia:

Miguel Amézquita, InValue Health Solutions S.A.S., Calle 23 N° 68-50 8-604, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (+57) (315) 775 3108  
[miguel.amezquita@invaluehs.com](mailto:miguel.amezquita@invaluehs.com)

#### Contribución de los autores:

Miguel Amézquita, Diego Restrepo, Geny Carolina Silva, Linda Ibata y Rafael Niño: adquisición de datos, análisis estadístico e interpretación  
Luz Adriana Quintero, Maximiliano Bustacara, Víctor Alexander Sáenz, Dieric Anderson Díaz y Milena Alarcón: trabajo de campo, extracción de información, ajuste del modelo a conceptual e interpretación

#### Financiación:

El costo de las actividades desarrolladas por el equipo de InValue Health Solutions S.A.S. fue asumido por Laboratorios Roche Colombia. Sin embargo, los autores declaran que hubo total autonomía para el desarrollo del estudio en todas sus fases, sin intervención directa del laboratorio farmacéutico.

#### Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

## Introducción

El cáncer de cuello uterino se origina en las células que revisten el cuello uterino. La infección persistente por el virus del papiloma humano (*Human Papilloma Virus*, HPV) es el factor de riesgo más importante en la mayoría de los casos (1). Los HPV son un grupo de más de 150 virus relacionados y a cada tipo se le ha asignado un número. Los tipos HPV-AR (alto riesgo) 16 y 18 son los causantes del 70 % del cáncer de cuello uterino y las lesiones precancerosas del cuello del útero, siendo el HPV 16 el de mayor riesgo para desarrollar cáncer *in situ* y cáncer invasor (2).

En el 2018, el cáncer de cuello uterino fue la tercera causa más frecuente de cáncer en mujeres a nivel mundial, y cada año se detectan más de medio millón de casos nuevos (3). En el 2017, en Colombia, este tipo de cáncer ocupó el segundo lugar entre las mujeres y el tercero en la población general (4), siendo la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres de 30 a 59 años (2). Actualmente se estima que en el país mueren anualmente cerca de 2.000 mujeres por esta enfermedad, con una tasa de mortalidad de 5,7 por 100.000 pacientes (5). Por ello, la detección temprana del cáncer cervicouterino busca disminuir su incidencia en mujeres con riesgo de posibles lesiones premalignas, es decir, aquellas con signos de cáncer o cambios que puedan resultar en cáncer (6). Además, la detección temprana logra equilibrar la alta sensibilidad y el valor predictivo negativo con la alta especificidad de las pruebas de tamizaje, evitando, así, intervenciones (7).

Entre las pruebas de detección de ADN, la prueba Cobas™ ha demostrado una sensibilidad y especificidad óptimas, pues permite identificar genotipos de alto riesgo como los HPV-AR de tipos 16 y 18, y otros 12 serotipos asociados con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. La detección de una carga viral elevada orienta el manejo oportuno de las pacientes con riesgo de aparición de carcinoma *in situ* antes de las alteraciones que puedan hallarse con la citología cervicovaginal (8,9), disminuyendo así la carga para el sistema de salud e impactando positivamente a las mujeres en términos de calidad de vida.

El objetivo del estudio fue estimar el impacto presupuestal de la implementación de la estrategia de detección temprana del virus del papiloma humano (HPV) con la prueba de genotipificación (prueba para HPV – Cobas™) y citología refleja, comparada con la citología convencional en mujeres de 30 a 65 años que asistieron al programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino en una unidad de servicios de salud de Compensar EPS entre 2015 y 2018.

## Materiales y métodos

### **Población de estudio**

El modelo se aplicó en una cohorte de 10.219 mujeres de 30 a 65 años (rango de edad con una alta prevalencia de la infección por HPV) (1), examinadas en el marco del tamizaje primario del cáncer de cuello uterino en una unidad de servicios de salud de Entidad Promotora de Salud Compensar EPS. La misma cohorte se utilizó para estimar y comparar los dos escenarios de estudio sin estratificar según la edad. En la práctica habitual no todas las pacientes asisten a las citas de reevaluación, o no se presentan para la siguiente visita en el ciclo de detección, por lo que no cumplen con la frecuencia propuesta para cada una de las estrategias. Por ello, se estimó el porcentaje de mujeres que asistió a su segundo ciclo de tamizaje en la

cohorte de la unidad de servicios de salud y se asumió el 4,28 % como el porcentaje de asistencia al segundo ciclo de tamizaje de la cohorte analizada.

### **Opciones de tratamiento**

Con el programa de prevención del cáncer de cuello uterino se busca detectar lesiones precancerosas de cuello uterino o carcinomas infiltrantes de cuello uterino en estadios tempranos, según la edad de la mujer (1).

En Colombia, el esquema habitual de tamizaje para mujeres de 30 a 65 años se hace con la citología de cuello uterino, la cual consiste en la detección de células anormales en el cuello uterino que pueden ser precancerosas o cancerosas, pero que también pueden deberse a otro padecimiento (10). Las células se obtienen mediante un cepillado o raspado ligero del cuello uterino y posteriormente se envían al laboratorio para su examen bajo el microscopio (1). A pesar de tener una sensibilidad entre baja y moderada, la citología ha permitido reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino y la mortalidad en un 80 % en los países de mayores ingresos (2).

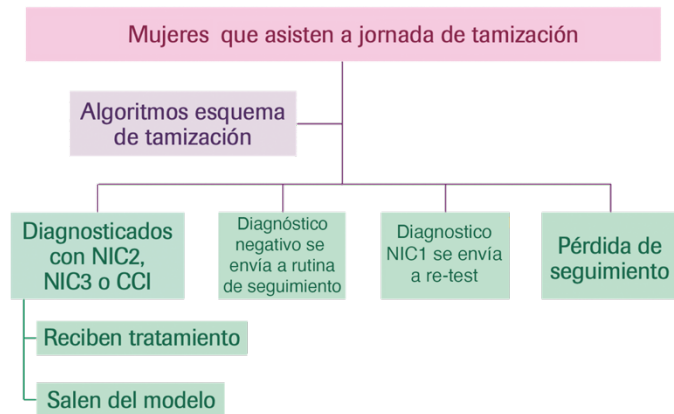
Sin embargo, en países de ingresos medios y bajos este tipo de cáncer continúa siendo un problema de salud pública, ya que aparte de la disponibilidad de las pruebas de detección de HPV, la disminución de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino se atribuyen a medidas y factores adicionales, como el nivel socioeconómico y la disminución de la infección por HPV-AR, y como resultado de mejoras en la higiene genital y en la disminución de la transmisión de enfermedades de transmisión sexual (3).

La prueba Cobas 4800™ (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) es la única prueba clínicamente validada y aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) que suministra simultáneamente resultados agrupados sobre los genotipos de alto riesgo y resultados individuales sobre los de mayor riesgo (HPV-AR). La prueba de detección de ADN es un sistema automatizado de PCR en tiempo real con iniciadores de la región L1 del HPV. Permite detectar directamente el virus de HPV en las células del cuello uterino y entre los resultados están los siguientes: el genotipo 16, el genotipo 18 y otros 12 genotipos de alto riesgo considerados patógenos o de alto riesgo para la enfermedad maligna del cuello uterino: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66 (11). La prueba puede hacerse simultáneamente con la citología y con la misma escobilla algodónada u otra adicional (1).

### **Modelo conceptual**

El análisis del impacto presupuestal parte de un árbol de decisiones basado en el desarrollo de los esquemas de tamizaje (figura 1). En este árbol se definen las posibles acciones en la práctica clínica según el resultado obtenido en las dos pruebas de tamizaje analizadas.

En el modelo propuesto se plantean los siguientes cuatro escenarios definidos según el resultado clínico que obtengan las mujeres en la jornada de tamizaje: (i) en los casos en que se diagnostiquen y confirmen mediante pruebas los estados de neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 2+ (NIC2), neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 3+ (NIC3) o cáncer invasivo de cuello uterino, las pacientes recibirán el tratamiento correspondiente y saldrán del modelo; (ii) aquellas con resultado negativo continuarán en la rutina de seguimiento, y (iii) cuando se detecta una NIC1, se hace una nueva prueba con citología refleja; por último, (iv) aquellas mujeres que no siguen los lineamientos de la tamizaje se asumen como pérdida en el seguimiento.



**Figura 1.** Árbol de decisión de la jornada de tamizaje

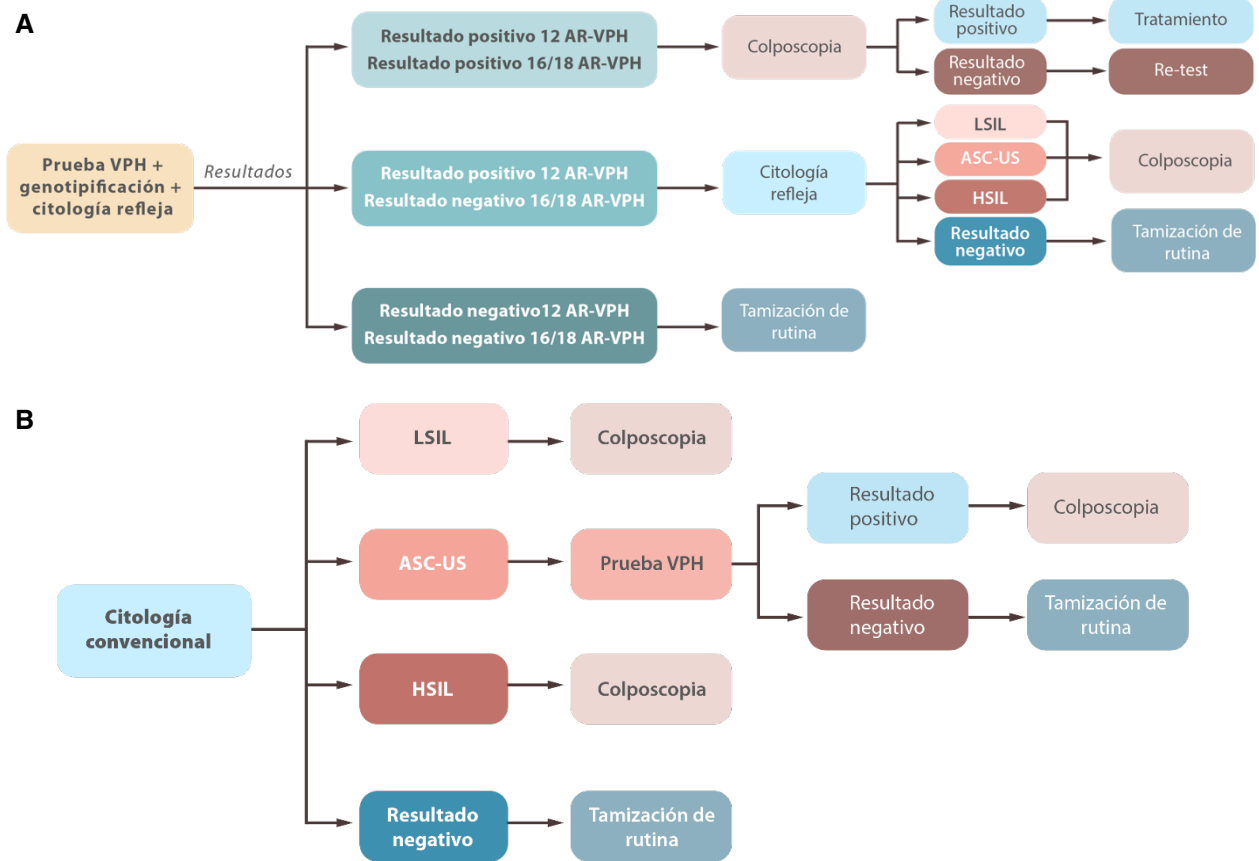
El análisis incluye también un modelo de Markov que reúne los estados clínicos de progresión y regresión para simular la historia natural de la enfermedad asociada con los estados neoplásicos (NIC1, NIC2, NIC3, CCI) por infección de HPV, lo que permite estimar los costos a largo plazo y los resultados en salud relacionados con la enfermedad de interés y las tecnologías de salud bajo estudio (12).

El modelo de Márkov tiene siete estados de salud: negativo para HPV, positivo para HPV, NIC1, NIC2, NIC3, CCI y muerte; la progresión se inicia con la identificación positiva de HPV en la prueba y puede avanzar a las neoplasias intraepiteliales de cuello uterino de diferentes grados (NIC1, NIC2, NIC3); a partir del estado NIC3 se progresa al cáncer invasivo de cuello uterino y de este a la muerte.

La posibilidad de regresión solo es posible en cinco de los estados del modelo y se explica por la oportuna intervención en las pacientes que no han desarrollado cáncer invasivo de cuello uterino: de NIC3 a NIC1 y negativas para HPV, de NIC2 a NIC1 y negativas para HPV, de NIC1 a positivas o negativas para HPV y, por último, de positivas a negativas para HPV. Lo anterior se basa en el modelo descrito por Wright, *et al.* en el análisis del impacto presupuestal de la detección del cáncer de cuello uterino mediante la detección primaria del HPV en Estados Unidos (13).

Asimismo, en el modelo se asumió como constante la posibilidad de progresión o regresión en el tiempo y no se estratificó según la genotipificación del virus. Además, no se consideró el impacto de la vacuna contra el HPV, ya que esta se incluyó en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de Colombia en el 2012 para niñas de 9 a 17 años (3). En el modelo no se diferenciaron las etapas del cáncer de cuello uterino, ni se incorporaron las mujeres con resultados de HPV-AR indetectables.

Por otra parte, se asumió que el total de las pacientes con NIC2, NIC3 y CCI fueron tratadas, por lo que se incurrió en costos de tratamiento y salieron del modelo de análisis, y, en consecuencia, no se incluyó la prueba de seguimiento al tratamiento ni el monitoreo. Las pacientes con NIC1 retomaron la detección de rutina o se enviaron a una nueva prueba en los tiempos definidos para cada una de las estrategias. Los resultados positivos para HPV-AR16/18 se enviaron directamente a prueba confirmatoria y si la colposcopia era negativa, se enviaba a una nueva genotipificación en 18 meses y no a la detección de rutina.



AR-VPH: virus de papiloma humano de alto riesgo, ASC-US: células escamosas atípicas de significación indeterminada, HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

**Figura 2.** Esquemas de tamizaje de intervención y de comparación. a. Intervención: prueba de VPH con genotipificación y citología refleja. b. De comparación: citología convencional

El desarrollo y análisis de los datos del árbol de decisión y del modelo de Markov estuvieron a cargo del equipo del Laboratorio Roche utilizando el programa de Microsoft Excel™ adaptado al contexto colombiano para evaluar el impacto en costos y resultados clínicos de los diferentes escenarios, incluidas las estrategias de detección durante dos ciclos de tamizaje rutinaria en la práctica clínica local.

### Escenarios

Se desarrolló un escenario para la estrategia de tamizaje con citología siguiendo el esquema 1-1-3 (figura 2a), el cual consiste en una citología cada año durante dos años consecutivos, y ampliación del intervalo a tres años si el resultado de las dos es negativo (2). Sin embargo, el modelo solo tuvo en cuenta una única referencia de frecuencia de asistencia al tamizaje, por lo que a partir del esquema descrito, se asumió que las mujeres asistían a sus jornadas de citología a los 1,67 años, con un intervalo hasta la repetición de la prueba de seis meses.

La información proveniente de la vida real utilizada para este escenario se obtuvo de una de las unidades de servicios de salud de Compensar EPS que actualmente hace el tamizaje con citología convencional. Se planteó otro escenario con la estrategia de tamizaje mediante la prueba HPV y las siguientes consideraciones: si la prueba de HPV resultaba positiva y la citología



refleja, negativa, se citaba nuevamente a un control o a una nueva prueba de HPV en 18 meses; si la prueba de HPV y la citología resultaban positivas, la paciente se remitía a colposcopia y biopsia según los hallazgos y, por último, si resultaba negativa, se contemplaba nuevamente el análisis a los cinco años (figura 2b). La información proveniente de la vida real para este escenario se obtuvo de otra de las unidades de servicios de salud de Compensar EPS en la que el tamizaje se hace con la prueba de HPV desde el 2015.

### Parámetros del modelo

*Datos clínicos.* La prevalencia de los resultados clínicos se tomó de evidencia de la vida real a partir de la información de cada una de las unidades de servicios de salud de Compensar EPS en Bogotá. Se reunieron los resultados obtenidos en los exámenes (prueba de HPV, citología refleja y colposcopia-biopsia) de la cohorte de mujeres que asistieron a su jornada de tamizaje de cáncer de cuello uterino. La información de los resultados de la citología convencional se obtuvo de otra unidad de servicios de salud que ha utilizado esta estrategia de tamizaje. Para ambos casos, se buscó mantener constantes el total de mujeres analizadas, el rango de edad, las características socioeconómicas y el tiempo de implementación de la estrategia de tamizaje (2015 a 2018) (cuadro 1). No fue posible calcular la especificidad de las pruebas diagnósticas debido a que las mujeres con resultados negativos no se someten a prueba confirmatoria.

Toda esta información se consolidó en un único documento de Microsoft Excel® de forma anonimizada y con el dato del resultado de la prueba de tamizaje de HPV. Así, el análisis se hizo a partir de una fuente secundaria de información extraída del registro histórico de datos de Compensar EPS, y no representó un riesgo al no contemplar intervenciones o modificaciones intencionadas de las mujeres que participaron por decisión propia en la toma de muestra para la detección de cáncer de cuello uterino. Asimismo, el horizonte temporal del estudio fue retrospectivo, ya que las estimaciones y posteriores análisis partieron de información recolectada en el marco de la práctica clínica habitual de Compensar EPS.

En aquellos casos en los cuales no se logró extraer información de la cohorte evaluada en cada unidad de servicios de salud, se optó por utilizar lo encontrado en la búsqueda estructurada de la literatura previa al estudio, en la cual se consideraron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de prueba diagnóstica y estudios observacionales. Los idiomas de las publicaciones fueron el inglés y el español, y debían estar disponibles como publicación completa publicada, en prensa o como

**Cuadro 1.** Prevalencia resultados clínicos

Parámetro	%	Referencia
% cohorte con resultado ASC-US	9,04	Cohorte Compensar USS de tamizaje
% cohorte con resultado LSIL	1,89	con CCU
% cohorte con resultado HSIL	0,14	
Prevalencia de VPH-AR	11,92	Cohorte Compensar USS de tamizaje
Prevalencia de VPH-AR 16 y 18	2,79	con prueba de VPH y genotipificación
Prevalencia de NIC 1	1,94	
Prevalencia de NIC 2	0,23	
Prevalencia de NIC 3	0,17	
Prevalencia de cáncer invasivo de cuello uterino	0,02	

VPH: virus de papiloma humano; VPH-AR: virus de papiloma humano de alto riesgo; ASC-US: células escamosas atípicas de significación indeterminada; HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; NIC: neoplasia intraepitelial de cuello uterino

literatura gris. La búsqueda se hizo en Medline (plataforma Ovid), EMBASE (plataforma Ovid), LILACS (Biblioteca Virtual en Salud-BVS, interfaz iAHx), Cochrane Central Register of Controlled Trials-CENTRAL (plataforma Ovid), y WHO International Clinical Trials Registry Platform-ICTRP. Los resultados se descargaron con un programa para el manejo de referencias y, posteriormente, se descargaron en Microsoft Excel® para seleccionar finalmente los estudios, como se observa en la figura 3.

La principal fuente de datos clínicos fue el estudio *Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics Study - ATHENA*, un estudio prospectivo multicéntrico con cerca de 47.208 mujeres mayores de 21 años que se sometieron a las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino durante tres años para evaluar el valor de las pruebas Cobas™ (14). La colposcopia y la biopsia se consideraron las pruebas de referencia, por lo que se asumió que su sensibilidad y especificidad correspondían al 100 %.

*Datos de los costos.* El modelo incluyó los costos por paciente para el tamizaje, el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento clínico en aquellos casos con resultados confirmatorios para neoplasia intraepitelial de cuello uterino (grado 2+) y cáncer invasivo de cuello uterino. Todos los costos fueron reportados por la EPS Compensar y los de los tratamientos corresponden al costo promedio anual reportado en el 2018 (cuadro 2). Los costos de detección se calcularon sumando los costos unitarios para las pruebas individuales con los de una visita al consultorio. Los costos de diagnóstico incluyeron la visita al consultorio para el seguimiento del diagnóstico, y los costos de la colposcopia y la biopsia. Los costos del tratamiento se estimaron en función de los promedios en todas las etapas y opciones de tratamiento contempladas por Compensar EPS. No se incluyeron los costos indirectos o de rehabilitación.

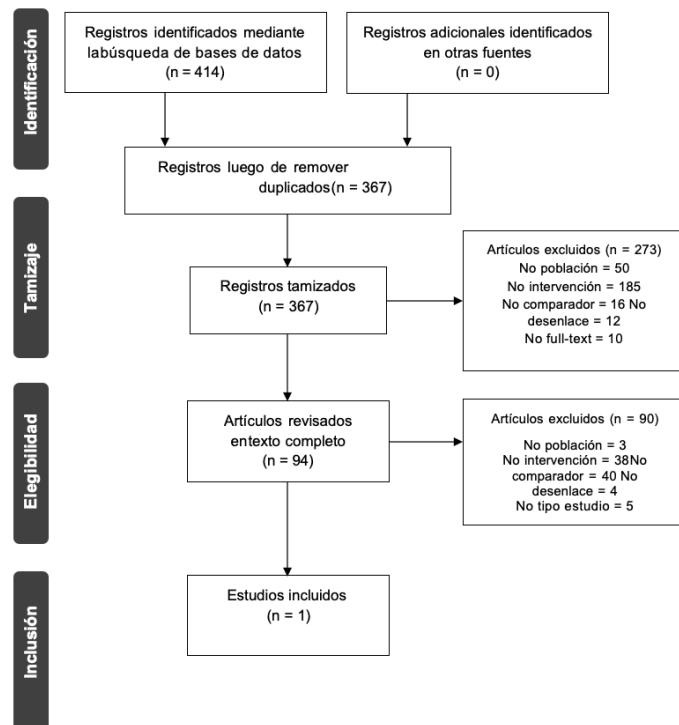
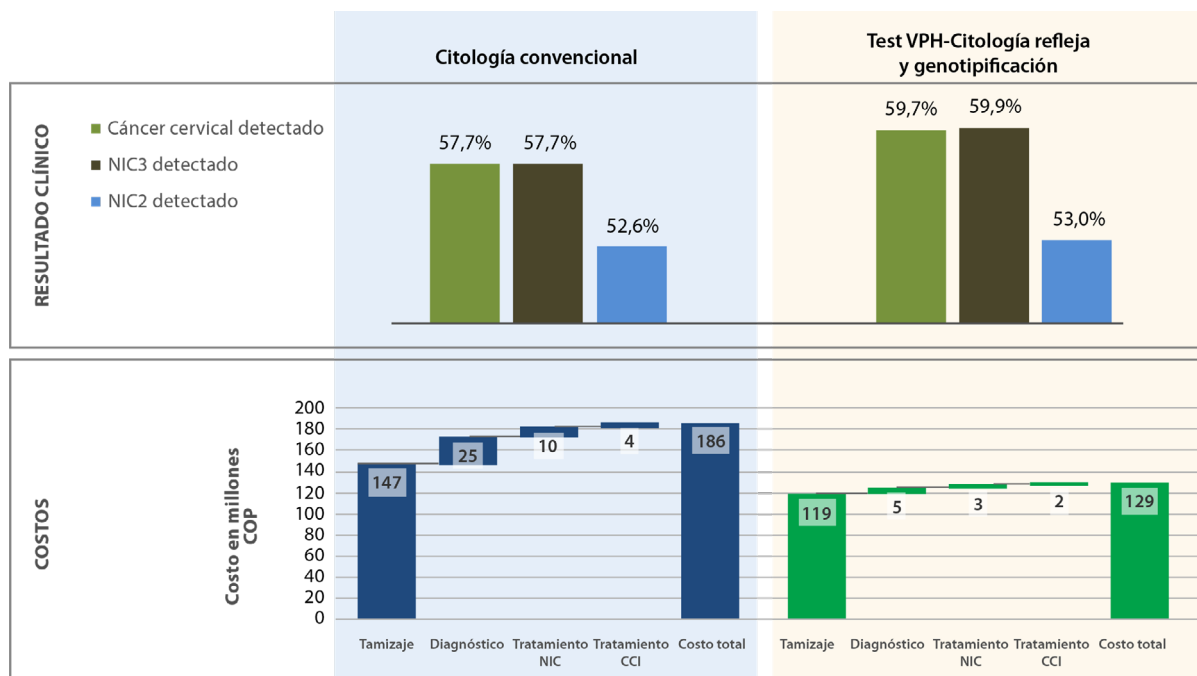


Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamizaje y selección de literatura

**Cuadro 2.** Características de los costos incluidos en el análisis

Costos del modelo	Intervención o procedimiento	Valor total (COP)
<b>Costos del tamizaje</b>		
Consulta de medicina general	Actividades de promoción y mantenimiento por curso de vida	16.570
Prueba de citología vaginal	Toma de citología vaginal convencional y seguimiento por enfermería de resultados positivos	13.310
Prueba de citología vaginal	Procesamiento de citología vaginal	9.250
Prueba de ADN del HPV	Toma, procesamiento, lectura y seguimiento por enfermería de la prueba de ADN del HPV	80.210
<b>Costos del diagnóstico</b>		
Colposcopia	Colposcopia	84.200
Biopsia	Biopsia más lectura básica	44.360
Vigilancia de NIC2	Visita de enfermería (seguimiento del diagnóstico)	10.737
<b>Costos del tratamiento</b>		
Tratamiento para la NIC2	Tratamiento para la NIC (grado 2+) incluidas las consultas de gineco-oncología, conización y crioterapia	1'400.000
Tratamiento para el CCI	Tratamiento para el cáncer invasivo de cuello uterino	12'238.597

Fuente: Compensar EPS  
 Todos los precios son en pesos colombianos.



**Figura 4.** Resultados clínicos y costos

*Análisis de sensibilidad.* Se hizo un análisis de sensibilidad determinístico de una vía para estimar cómo el cambio en cada variable (clínicas y de costos) podía incidir en los resultados del impacto presupuestal. Las entradas clínicas asumieron una distribución beta, en tanto que, las de los costos, una distribución gamma en la que cada una de las entradas varió  $\pm 20\%$ .

## Resultados

### *Impacto clínico*

El impacto de la estrategia de detección en la enfermedad fue mejor en el escenario de la prueba de HPV, con una estimación de la incidencia anual de cáncer en la cohorte tamizada de 6,20 por 100.000 mujeres y de 0,73 por 100.000 mujeres en el caso de la citología. En la figura 4, se observan estos resultados y el porcentaje de detección de NIC2 y NIC3.

### *Impacto financiero*

Buscando simular el escenario más cercano a la realidad posible, se determinó el total de mujeres que en el seguimiento de la cohorte de la unidad de servicios de salud evaluada tuvo el segundo ciclo de la prueba de tamizaje antes de los tiempos propuestos en el planteamiento del modelo. Un total de 121 pruebas adicionales se hicieron a mujeres con resultado negativo, quienes repitieron la prueba a los 16 meses, aproximadamente, obteniendo nuevamente un resultado negativo. Esto puede deberse a la práctica habitual del esquema con citología, ya sea por solicitud médica o por el seguimiento de rutina autónomo de la mujer. El costo promedio de cada ciclo de tamizaje con la prueba HPV, la genotipificación y la citología refleja, se estimó en COP \$129'201.363 frente a COP \$183'309.952 con la citología convencional. El impacto presupuestal fue de COP \$57'108.589 (30,7 %), lo que refleja menores costos, en promedio, por cada ciclo de tamizaje con la prueba de HPV.

En el modelo, los resultados tanto clínicos como de costos fueron muy sensibles al número de mujeres que asistió al segundo ciclo de tamizaje, lo que se debe a que este valor repercute en las estimaciones de progresión o regresión de la enfermedad de la cohorte inicial y, a su vez, en el uso de recursos y costos asociados con las pruebas de tamizaje, las consultas o los tratamientos que se requieran en esta segunda visita de rutina. Por ello, el valor de esta variable puede subestimar o sobreestimar el número de personas que abandona o que no cumple con sus jornadas de tamizaje en los tiempos propuestos. Sin embargo, esta estimación inferior o superior es la misma en ambos brazos del modelo y no afecta el valor diferencial del análisis de impacto presupuestal. El costo de ambas estrategias de tamizaje, en mayor medida la prueba de HPV, generó cambios en los resultados del caso de base, pero sin afectar la conclusión.

## Discusión

Durante más de 40 años, los programas de tamizaje de cáncer de cuello uterino en Colombia se han basado en la citología cervicovaginal convencional; sin embargo, el impacto en la mortalidad no ha sido tan representativo como en los países desarrollados (2). Por ello, se ha venido desarrollando un marco legal y normativo en torno al control del cáncer que busca, entre otras cosas, avanzar progresiva y gradualmente en la inclusión de la prueba de HPV como herramienta de tamizaje para el cáncer de cuello uterino, siguiendo la ruta de promoción y mantenimiento de la salud (15).

Los resultados obtenidos en el caso de base que aquí se analiza, sugieren que dicha intervención genera ahorros en los costos promedio de cada ciclo de tamizaje. Además, es más probable que las células precancerosas se identifiquen inmediatamente durante la primera visita de detección, reduciendo significativamente los posibles falsos negativos, lo que permitiría un

diagnóstico y un tratamiento oportunos, así como una reducción en el número y la frecuencia de las visitas de seguimiento requeridas. Asimismo, el aumento de los intervalos de detección de rutina a cinco años que se conseguiría con la prueba de HPV disminuye el número de visitas y pruebas de tamizaje anuales (cuadro 3), lo que representa una diferencia de 19 % (COP \$27'821.106) en los costos promedio de las actividades propias del tamizaje.

En cuanto al impacto de los costos del diagnóstico, la prueba confirmatoria implica el mayor gasto en los ciclos de las dos opciones: el de la colposcopia y la biopsia en la opción con citología ascendió a COP \$22'400.119 y con la prueba de HPV resultó en COP \$4'542.832 (80 % menos), ya que, en el caso de las mujeres con resultado de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), la sensibilidad y la especificidad de la citología obligan a la realización de la prueba confirmatoria.

A pesar de que el costo de la prueba de tamizaje con HPV es mayor que el de la citología, el costo promedio del tratamiento del cáncer es mucho más elevado que el de cualquier método de detección oportuna (16). Es importante resaltar la importancia de considerar el cumplimiento de los ciclos de tamizaje, pues el ausentismo puede afectar la probabilidad de éxito en la detección de lesiones precancerosas y la necesidad de hacer diagnósticos en estadios avanzados. Esto quedó evidenciado en un estudio en que se concluyó que la falta de seguimiento puede aportar el 13 % de los registros de cáncer de cuello uterino invasivo (17).

Por otra parte, clasificar la infección del HPV e identificar los genotipos de mayor riesgo oncogénico proporciona información crítica para fortalecer la gestión del manejo adecuado de las pacientes. El horizonte temporal de seguimiento de la cohorte es una de las principales limitaciones del estudio, pues se extendió hasta tres años y solo en aquellas mujeres que siguieron afiliadas a la misma aseguradora y participaron de la jornada de tamizaje en la misma unidad de servicios de salud. A pesar de que una lesión preneoplásica de cuello uterino puede progresar a cáncer de cuello uterino en menos de 12 meses, por lo general toma varios años, por lo que un seguimiento más prolongado de las cohortes permitiría recolectar aún más información.

**Cuadro 3.** Resultados obtenidos para cada uno de los escenarios en cada ciclo

Costos anuales (COP\$)	Citología convencional		Prueba de VPH con citología refleja y genotipificación	
	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 1	Ciclo 2
Tamizaje:	281'773.706	12'015.084	217'876.424	20'270.155
Consulta de medicina general	101'394.509	4'332.829	34'347.244	1'462.474
Prueba de citología vaginal	138'048.287	5'899.133	5.554.921	17.936
Prueba de ADN del HPV	42'330.910	1'783.122	177'974.259	18'789.745
Diagnóstico:	48'525.885	2'048.621	10'209.694	47.014
Consulta de medicina general	5'540.370	233.898	1'165.676	5.368
Colposcopia más biopsia	42'985.515	1'814.723	9'044.017	41.647
Tratamiento:	27'266.551	990.057	9'527.782	471.657
Tratamiento para NIC2	10'586.347	398.597	3'622.000	128.623
Tratamiento para NIC3	8'223.114	309.218	2'910.925	130.287
Tratamiento para el cáncer invasivo de cuello uterino	8'457.090	282.242	2'994.857	212.748
Costo total anual	357'566.143	15'053.762	237'613.900	20'788.827

El modelo de base del análisis del impacto presupuestal se ha adaptado a diferentes contextos, tomando como dato inicial el del estudio ATHENA y la información de cohortes reportada en la literatura científica. Se encontraron reportes de la simulación con el mismo modelo en Alemania, Estados Unidos, Alemania y Bélgica, en los que las principales diferencias han radicado en los escenarios de los esquemas planteados, el aumento del rango de edad de las mujeres y algunos ajustes relacionados con el contexto específico de cada país, pero en todos los casos, la estrategia de tamizaje con la prueba de HPV resultó en el ahorro de costos comparada con la citología, principalmente por el aumento en los intervalos de detección de rutina de tres a cinco años (13,17,18,19).

En Colombia, Gamboa, *et al.*, evaluaron en el 2008 la costo-efectividad de la prueba HPV frente a la citología convencional y la ausencia de tamizaje utilizando un modelo de Markov basado en la historia natural del cáncer de cuello uterino. Los resultados evaluados fueron la mortalidad, los años de vida saludables (AVS) y los costos directos asociados. Los autores concluyeron que el tamizaje con la prueba de ADN-HPV era costo-efectiva para Colombia, dando un valor de la razón de costo-efectividad incremental (ICER) de USD \$44/AVS (dólares por año de vida saludable) y costos de la prueba menores de USD \$31 (19).

En conclusión, el tamizaje con la prueba de HPV resultó en el ahorro de costos en comparación con la citología convencional en mujeres de 30 a 65 años de edad atendidas en una institución prestadora de servicios de salud colombiana. La estrategia de intervención ha demostrado tener un mayor impacto en la detección primaria de mujeres en riesgo y lograría ahorros significativos, evitando costos innecesarios en pruebas confirmatorias. Esta información contribuye a la toma de decisiones en torno al mejor uso de los recursos disponibles. La implementación de la estrategia de vacunación generalizada y los programas de tamizaje primario de la infección de AR-HPV, contribuirían a una reducción significativa de las muertes por cáncer de cuello uterino.

### Agradecimientos

Agradecemos a todo el equipo de Compensar EPS, por su acompañamiento y su labor en pro de la prevención del cáncer de cuello uterino en las mujeres colombianas.

### Referencias

1. The American Cancer Society. Prueba de VPH ADN. Fecha de consulta: 1 de julio 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion/prueba-de-vph.html>
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Colombia 2014. Fecha de consulta: 28 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-lesiones-precancerosas-cuello-uterino-padres.pdf>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. Martínez-Gómez VM, Martínez JC. Protocolo de vigilancia en salud pública de cáncer de mama y cuello uterino. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 1-19.

5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:147-72. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>
6. Cuenta de Alto Costo. Indicadores prioritarios para la medición, evaluación y monitoreo de la gestión de riesgo por parte de aseguradores y prestadores en pacientes con cáncer de mama y cuello uterino en Colombia. Bogotá, D.C.: Cuenta de Alto Costo; 2016. p. 1-118.
7. Rincón-Martínez LM, García-Peralta DM. Las pruebas de ADN para el virus papiloma humano -VPH-. *Hechos & Acciones.* 2012;4:1-8.
8. Heideman DAM, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJG, Franssen-Daalmeijer N, *et al.* Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3983-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.05552-11>
9. Roche Molecular Systems Inc. Prueba cobas® VPH. Cobas®. 2016. Fecha de consulta: 28 de agosto de 2018. Disponible en: <https://spanish.VPH16and18.com/hcp/prueba-cobas-VPH/confiabilidadcon-la-prueba-cobas-VPH.html>
10. Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá: INC; 2007. p. 64. Fecha de consulta: 28 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RI/IA/INCA/Guia-tamizacion-cuello-uterino.pdf>
11. Rincón-Martínez LM, García-Peralta DM. Las pruebas de ADN para el virus papiloma humano -VPH-. Los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2012. Fecha de consulta: 28 de agosto de 2018. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e\\_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILI.pdf](http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILI.pdf)
12. Wright TC, Stoller MH, Behrens CM, Apple R, Darion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: Design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:46.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.024>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 3280 de 2018. Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la ruta integral de atención para la promoción y mantenimiento de la salud y la ruta integral de atención en salud para la población materno perinatal y se establecen las directrices para su operación. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2018. p. 348.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2012.
15. Colín MC, Domínguez MV, Mendieta H, Rojas IJ, Romero MS. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de citología, colposcopia, biopsia y detección del virus del papiloma humano en lesión intraepitelial escamosa. En: Ramírez N, Domínguez MV, editoras. *Temas selectos de biomedicina en ciencias de la salud.* México: UAEM/EON; 2017. p. 153-62.
16. Wright T, Huang J, Baker E, Garfield S, Hertz D, Cox JT. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care.* 2016;22:e95-105.
17. Karl A, Petry U, Barth C. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol.* 2017;212:132-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.029>
18. Tjalma WAA, Kim E, Vandeweyer K. The impact on women's health and the cervical cancer-screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium. *Eur J Obstet Gynecol.* 2017;212:171-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.010>
19. Gamboa O, Chicaíza L, García M, Díaz J, González M, Murillo R, *et al.* Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Pública Méx.* 2008;50:276-85.

Artículo original

## Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana

Luis Fernando Valladales-Restrepo<sup>1,2,3</sup>, Camilo Alexander Constain-Mosquera<sup>3</sup>, María Alejandra Hoyos-Guapacha<sup>1</sup>, Karol Liceth Hoyos-Guapacha<sup>1</sup>, Andrés Gaviria-Mendoza<sup>1,2</sup>, Manuel Enrique Machado-Duque<sup>1,2</sup>, Jorge Enrique Machado-Alba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A., Pereira, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

<sup>3</sup> Semillero de Investigación en Farmacología Geriátrica, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

**Introducción.** El uso inadecuado de antibióticos se asocia con aumento de la resistencia antimicrobiana, mayores costos de atención médica, más efectos adversos y peores resultados clínicos.

**Objetivo.** Determinar los patrones de prescripción y las indicaciones aprobadas y no aprobadas para macrólidos en un grupo de pacientes en Colombia.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio de corte transversal sobre las indicaciones de uso de macrólidos en pacientes ambulatorios a partir de una base de datos de dispensación de medicamentos de 8,5 millones, aproximadamente, de personas afiliadas al sistema de salud de Colombia. Se consideraron variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas.

**Resultados.** Se encontraron 9.344 pacientes que habían recibido prescripción de macrólidos; su mediana de edad era de 40,1 años (rango intercuartílico: 27,1-53,3 años) y el 58,3 % correspondía a mujeres. El macrólido más prescrito fue la azitromicina (38,8 %) y los usos más frecuentes fueron el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (15,9 %) y la neumonía (15,8 %).

El 31,3 % de las prescripciones correspondía a indicaciones no aprobadas, destacándose el resfriado común (7,8 %), la Covid-19 (4,0 %) y la bronquitis aguda (3,5 %). La residencia en la región Caribe (OR=1,17; IC<sub>95%</sub> 1,05-1,31), las prescripciones odontológicas (OR=2,75; IC<sub>95%</sub> 1,91-3,96), las comorbilidades respiratorias crónicas (OR=1,30; IC<sub>95%</sub> 1,08-1,56), y la prescripción de eritromicina (OR=3,66; IC<sub>95%</sub> 3,24-4,14) o azitromicina (OR=2,15; IC<sub>95%</sub> 1,92-2,41), se asociaron con una mayor probabilidad de recibir macrólidos para indicaciones no aprobadas, en tanto que tener entre 18 y 64 años (OR=0,81; IC<sub>95%</sub> 0,71-0,93), 65 o más años (OR=0,77; IC<sub>95%</sub> 0,63-0,94) y residir en Bogotá-Cundinamarca (OR=0,74; IC<sub>95%</sub> 0,65-0,85) reducían dicho riesgo.

**Conclusiones.** La mayoría de los pacientes recibieron macrólidos para infecciones del sistema respiratorio; la eritromicina y la azitromicina se prescribieron en indicaciones no aprobadas en menores de 18 años y en quienes presentaban enfermedades respiratorias crónicas.

**Palabras clave:** macrólidos; azitromicina; neumonía; prescripción inadecuada; infecciones por coronavirus; farmacoepidemiología; Colombia.

### Study of the indications for macrolide prescriptions in a Colombian population

**Introduction:** The inappropriate use of antibiotics is associated with a greater risk for antimicrobial resistance, high health care costs, adverse events, and worse clinical outcomes.

**Objective:** To determine the prescription patterns and approved and nonapproved indications for macrolides in a group of patients from Colombia.

**Materials and methods:** This was a cross-sectional study on the indications for the use of macrolides in outpatients registered in a drug-dispensing database of approximately 8.5 million people affiliated with the Colombian health system. Sociodemographic, pharmacological, and clinical variables were considered.

**Results:** A total of 9.344 patients had received a macrolide prescription; their median age was 40.1 years (interquartile range: 27.1-53.3 years) and 58.3% were women. The most commonly prescribed macrolide was azithromycin (38.8%) most frequently for *Helicobacter pylori* infection (15.9%) and pneumonia treatment (15.8%).

A total of 31.3% of the prescriptions were used for unapproved indications: common cold (7.8%), COVID-19 (4.0%), and acute bronchitis (3.5%). Residence in the Caribbean region (OR=1.17; 95%CI 1.05-1.31), dental prescriptions (OR=2.75; 95%CI 1.91-3.96), presence of chronic respiratory comorbidities (OR=1.30; 95%CI 1.08-1.56), and prescription of erythromycin (OR=3.66; 95%CI 3.24-4.14) or azithromycin (OR=2.15; 95%CI 1.92-2.41)

**Recibido:** 21/04/2021

**Aceptado:** 22/03/2022

**Publicado:** 28/03/2022

#### Citación:

Valladales-Restrepo LF, Constain-Mosquera CA, Hoyos-Guapacha MA, Hoyos-Guapacha KL, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, et al. Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana. Biomédica. 2022;42:302-14. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6116>

#### Correspondencia:

Jorge Enrique Machado Alba, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A, Calle 105 No 14-140, Pereira, Colombia  
Teléfono: (57) (310) 832 6970; fax: (576) 313 7822  
machado@utp.edu.co

#### Contribución de los autores:

Luis Fernando Valladales-Restrepo: planteamiento del proyecto, análisis de información, descripción de resultados y discusión  
Jorge Enrique Machado-Alba, Andrés Gaviria-Mendoza y Manuel Enrique Machado-Duque: planteamiento del proyecto, descripción de resultados, discusión y revisión final del manuscrito  
Camilo Alexander Constain-Mosquera, María Alejandra Hoyos-Guapacha y Karol Liceth Hoyos-Guapacha: elaboración de la base de datos y análisis de resultados.

#### Financiación:

El presente trabajo no recibió financiación.

#### Conflicto de intereses:

Jorge Enrique Machado-Alba, Luis Fernando Valladales-Restrepo, Andrés Gaviria-Mendoza y Manuel Enrique Machado-Duque declaran tener una relación contractual con Audifarma SA. Camilo Alexander Constain-Mosquera, María Alejandra Hoyos-Guapacha y Karol Liceth Hoyos-Guapacha declaran no tener conflicto de intereses.



were associated with a higher probability of macrolide use for unapproved indications while being 18-64 years old (OR=0.81; 95%CI 0.71-0.93) or 65 years or older (OR=0.77; 95%CI 0.63-0.94) and residing in Bogotá-Cundinamarca (OR=0.74; 95%CI 0.65-0.85) were associated with reduced risk.

**Conclusions:** Most patients received macrolides for respiratory tract infections; erythromycin and azithromycin were used for unapproved indications in people under 18 years of age and those with chronic respiratory diseases.

**Keywords:** Macrólidos; azithromycin; pneumonia; inappropriate prescribing; coronavirus infections; pharmacoepidemiology; Colombia.

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente de salud pública a nivel mundial (1). El uso indiscriminado de este grupo de medicamentos ha crecido en más del 50 % en los últimos años (1), lo que ha resultado en un grave problema global de salud pública (2). La aceleración de la resistencia y la disminución del desarrollo de nuevos antibióticos para combatir este problema, implican importantes desafíos para los sistemas sanitarios, los profesionales de la salud y la población general en todo el mundo (3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el 80 % de los antibióticos usados en los seres humanos se utiliza en la comunidad; de ese porcentaje, entre el 20 y el 50 % se emplea de forma inapropiada (5), ¿incluso en países de ingresos bajos y medios (6). El uso inadecuado de antibióticos se asocia con una mayor resistencia, incremento de costos de la atención médica, efectos adversos y peores resultados clínicos, incluidas complicaciones médicas, hospitalizaciones y muerte (2,7,8).

Los macrólidos se utilizan ampliamente y son el segundo grupo antibiótico más empleado en países como Estados Unidos (9) y Japón (10). En Colombia, su prescripción también es frecuente y se sitúa después de los betalactámicos, las fluoroquinolonas y las tetraciclinas (11). En general, este grupo de antibióticos es activo principalmente contra bacterias Gram positivas y bacterias atípicas, pero con acción limitada contra bacterias Gram negativas (12). La resistencia de los patógenos a los antibióticos se ha convertido en un problema terapéutico grave y persistente en la actualidad (12), por lo que fortalecer el conocimiento y el uso racional de los antibióticos entre los médicos de atención primaria es una forma de reducir dicha resistencia (1).

El sistema de salud de Colombia ofrece cobertura universal a la población por medio de dos regímenes de afiliación: el contributivo, que pagan conjuntamente trabajadores y empleadores, y el subsidiado, que cubre a las personas sin capacidad de pago y cuyo plan de beneficios incluye algunos antibióticos pertenecientes al grupo de los macrólidos. El objetivo de este estudio fue determinar sus patrones de prescripción y su uso en indicaciones aprobadas y no aprobadas en un grupo de pacientes de Colombia durante el 2020.

## Materiales y métodos

Se hizo un estudio de corte transversal para establecer la prescripción de macrólidos y su uso en indicaciones aprobadas y no aprobadas en pacientes ambulatorios registrados en una base de datos de dispensación de medicamentos que recoge información de 8,5 millones de personas, aproximadamente, afiliadas al sistema de salud por medio de seis compañías aseguradoras de salud, lo que corresponde, aproximadamente, al 30 % de la población activa afiliada al régimen contributivo o pago y al 6 % de la afiliada al régimen subsidiado por el Estado, que en total equivale al 17 % de la población colombiana.

Se detectaron los pacientes con una primera prescripción de macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina y espiramicina) entre el 1 de junio y el 30 de noviembre del 2020. Se seleccionaron individuos de cualquier sexo y edad atendidos en consulta médica ambulatoria por diagnósticos relacionados con infecciones listadas en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, versión 10 (CIE-10). Se excluyeron los pacientes diagnosticados por razones diferentes a la infección.

A partir de la información sobre el uso de medicamentos de la población afiliada sistematizada por la empresa dispensadora (Audifarma S.A.), se diseñó una base de datos que reflejó los siguientes grupos de variables de los pacientes:

1. sociodemográficas, como edad, sexo, ciudad de dispensación y tipo de afiliación al sistema de salud de Colombia;
2. áreas geográficas, como lugar de residencia por departamentos y regiones de Colombia según la clasificación del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE): región Bogotá-Cundinamarca, región Caribe, región Central, región Oriental, región Pacífico y región Amazonía-Orinoquía;
3. comorbilidades crónicas, como principales enfermedades cardiovasculares, endocrinas, reumatológicas, urológicas, renales, psiquiátricas, neurológicas, digestivas, respiratorias y neoplásicas según los diagnósticos reportados con los códigos CIE-10;
4. farmacológicas, como macrólido prescrito (azitromicina, claritromicina, eritromicina o espiramicina), presentación farmacéutica (tableta, suspensión o solución para reconstituir en solución oral), dosis y duración del tratamiento utilizando las dosis diarias definidas como unidad de medida y según las recomendaciones de la OMS, expresada como dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes por día (13);
5. tipo de prescriptor, como médico general, especialistas en medicina interna (pediatría, geriatría, fisiatría, etc.), especialistas en cirugía general, ortopedia, ginecoobstetricia, etc., odontólogos y profesionales no prescriptores (enfermería, optometría, nutrición o terapia respiratoria);
6. indicaciones, como diagnóstico principal y secundario asociado con cada prescripción de macrólidos según los códigos CIE-10, estableciendo si la indicación era aprobada o no aprobada según los registros de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos (14-17) y del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia (18).

Las indicaciones aprobadas fueron las siguientes.

- Azitromicina: exacerbación infecciosa aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media aguda, conjuntivitis bacteriana, sinusitis bacteriana aguda, amigdalitis, faringitis estreptocócica, chancroide, infección por *Chlamydia trachomatis* (cervicitis - uretritis), enfermedad pélvica inflamatoria por *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o micoplasma, neumonía, gonorrea e infección de piel o de tejidos subcutáneos no complicada. Además, el INVIMA lo indica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y antecedentes de exacerbaciones recurrentes, a pesar del tratamiento con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de larga acción, antimuscarínicos de larga acción y glucocorticoides inhalados (18).

- Claritromicina: exacerbación infecciosa aguda de la bronquitis crónica, otitis media aguda, neumonía adquirida en la comunidad, tratamiento o profilaxis de la infección diseminada debido al complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, erradicación de *Helicobacter pylori*, infección de piel o de tejidos subcutáneos no complicada, sinusitis aguda y faringitis estreptocócica.
- Eritromicina: acné, profilaxis de fiebre reumática en pacientes alérgicos a penicilina, profilaxis de endocarditis bacteriana, infección bacteriana ocular, infección por *Chlamydia trachomatis*, difteria, eritrasma, enfermedad pélvica inflamatoria, profilaxis neonatal de la conjuntivitis gonocócica o por clamidia, conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis*, impétigo, infección leve a moderada de piel o tejidos subcutáneos, enfermedad del legionario, listeriosis, uretritis no gonocócica, tosferina, infección de vías respiratorias y sífilis.
- Espiramicina: sospecha o conocimiento de toxoplasmosis aguda en mujer embarazada durante las primeras 21 semanas de gestación y sin infección fetal.

El uso de macrólidos para el tratamiento de infecciones de piel y de tejidos blandos se consideró como una indicación no adecuada de acuerdo con las guías de práctica clínica del país (19).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de investigación sin riesgo (código del aval: 01 - 23/11/20). Se respetaron los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 26.0 para Windows (IBM, EE. UU.). Se hizo un análisis descriptivo con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, dependiendo de su comportamiento paramétrico establecido mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables cuantitativas, se emplearon las pruebas t de Student y, para las categóricas, la de ji al cuadrado. Se desarrolló un modelo multivariado de regresión logística binaria que incluyó las variables asociadas en los análisis bivariados, así como aquellas con suficientes posibilidades o asociación reportada, con el fin de determinar las que se pudieran asociar con el uso de macrólidos en indicaciones no aprobadas después del ajuste. El nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se encontraron 9.344 pacientes de 160 ciudades diferentes que recibieron una primera prescripción de algún macrólido por diagnósticos relacionados con enfermedades infecciosas durante el periodo de estudio. El 58,3 % (n=5.447) correspondió a mujeres y la mediana de edad fue de 40,1 años (rango intercuartílico: 27,1-55,3 años; rango: 0,0-99,8 años). El 12,1 % (n=1.127) tenía menos de 18 años, el 37,6 % (n=3.512) se encontraba entre los 18 y 39 años, el 38,6 % (n=3.608) entre los 40 y 64 años y el 11,7 % (n=1.097) tenía 65 o más años.

Por regiones geográficas, los pacientes provenían principalmente de la región Caribe (n=4.374; 46,8 %), seguida de la de Bogotá-Cundinamarca (n=2.266; 24,3 %), la del Pacífico (n=1.242; 13,3 %), la Central (n=1.197; 12,8 %), la Oriental (n=219; 2,3 %) y la Amazonía-Orinoquía (n=46; 0,5 %). El

73,1 % (n=6.827) se encontraba afiliado al régimen contributivo y, el 26,9 % (n=2.517), al régimen subsidiado.

El 45,6 % (n=4.259) de los pacientes tenía alguna enfermedad crónica, con predominio de las cardiovasculares (n=2.034; 21,8 %), gastrointestinales (n=1.740; 18,6 %), endocrinas (n=1.114; 11,9 %), respiratorias (n=613; 6,6 %), psiquiátricas (n=296; 3,2 %), reumatológicas (n=288; 3,1 %), neurológicas (n=279; 3,0 %) y urológicas (n=151; 1,6 %). Las diez comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial (n=1.953; 20,9 %), gastritis crónica (n=1.452; 15,5 %), diabetes mellitus (n=487; 5,2 %), hipotiroidismo (n=337; 3,6 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=333; 3,6 %), asma (n=290; 3,1 %), dislipidemia (n=232; 2,5 %), reflujo gastroesofágico (n=219; 2,3 %), síndrome de colon irritable (n=202; 2,2 %) y trastornos de ansiedad (n=177; 1,9 %).

El macrólido más prescrito fue azitromicina (n=3.629; 38,8 %), seguido de claritromicina (n=3.398; 36,4 %), eritromicina (n=2.059; 22,0 %) y espiramicina (n=258; 2,8 %) (cuadro 1). Las tabletas fueron las formas farmacéuticas más frecuentes (n=8.626; 92,3 %), seguidas del polvo para reconstituir en solución oral (n=451; 4,8 %) y las suspensiones (n=267; 2,9 %). Este grupo de antibióticos fue prescrito principalmente por médicos generales (n=8.609; 92,1 %), seguidos de profesionales de especialidades médicas (n=337; 3,6 %) o quirúrgicas (n=246; 2,6 %), y odontólogos (n=131; 1,4 %). El 0,2 % (n=21) de los pacientes recibió las prescripciones de personal no autorizado.

En el 76,5 % (n=7.161) de los pacientes, los macrólidos se utilizaron en el manejo de infecciones como gastritis aguda o infección por *H. pylori* (n=1.487; 15,9 %), neumonía (n=1.480; 15,8 %), amigdalitis aguda (n=926; 9,9 %), infecciones de las vías respiratorias no especificadas (n=766; 8,2 %), rinofaringitis aguda (n=730; 7,8 %), Covid-19 (n=376; 4,0 %), faringitis aguda (n=353; 3,8 %), bronquitis aguda (n=327; 3,5 %), otitis media aguda (n=247; 2,6 %), toxoplasmosis (n=237; 2,5 %) y sinusitis aguda (n=232; 2,5 %).

El 68,7% (n=6.422) de las prescripciones fueron para indicaciones aprobadas, en tanto que el 31,3 % (n=2.922) correspondió a indicaciones no aprobadas. La eritromicina fue el macrólido que se utilizó en mayor proporción para indicaciones no aprobadas (n=964-2.059; 46,8 %), seguido de azitromicina (n=1.275-3.629; 35,1 %), claritromicina (n=663-3398; 19,5 %) y espiramicina (20-258; 7,8 %). En el cuadro 2 se presentan las principales indicaciones no aprobadas.

**Cuadro 1.** Patrones de prescripción, frecuencia de uso, dosis medias, dosis diaria definida, distribución por sexo y edad en pacientes ambulatorios con dispensaciones de macrólidos, Colombia, 2020 (N=9.344)

Medicamento	n	%	Dosis prescrita (mg/día)				Sexo		Edad (años)		
			Media	Mediana	Moda	nDDD*	DHD F (%)	M (%)	Media (DE)	Mediana (RIC)	
Azitromicina	3.629	38,8	566,1	500	500	1,89	0,65	55,9	44,1	38,5 ± 19,2	36,8 ± 26,4
Claritromicina	3.398	36,4	1.000,0	1.000	1000	2,00	1,36	55,3	44,7	46,7 ± 18,9	47,4 ± 25,3
Eritromicina	2.059	22,0	1.463,1	1.500	1500	1,46	0,46	62,2	37,8	37,5 ± 20,6	36,5 ± 29,5
Espiramicina	258	2,8	2.895,3	3.000	3000	0,97	0,14	99,6	0,4	26,6 ± 6,0	26,0 ± 8,9

F: femenino; M: masculino; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; DHD: dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes por día

\*Relación entre la dosis media prescrita y la dosis diaria definida

**Cuadro 2.** Indicaciones no aprobadas relacionados con la prescripción de macrólidos en un grupo de pacientes de Colombia, 2020 (N=9.344)

Diagnóstico	n	%
Rinofaringitis aguda (resfriado común)	730	7,8
Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)	376	4,0
Bronquitis aguda	327	3,5
Infecciones virales no especificadas	189	2,0
Absceso periapical	131	1,4
Periodontitis	129	1,4
Crisis asmática	116	1,2
Gastroenteritis	87	0,9
Celulitis o erisipela	76	0,8
Infección de vías urinarias	71	0,8
Vaginitis, vulvitis y vulvovaginitis	65	0,7
Otitis externa	61	0,7
Otros diagnósticos	564	6,0

**Cuadro 3.** Variables asociadas con usos no aprobados de macrólidos mediante una regresión logística binaria en pacientes ambulatorios, Colombia, 2020

Variables	Sig.	OR	IC <sub>95%</sub>	
			Inferior	Superior
Mujer	0,648	0,979	0,892	1,074
Edad <18 años	0,010	Referencia	Referencia	Referencia
Edad 18-64 años	0,004	0,815	0,710	0,936
Edad ≥65 años	0,011	0,775	0,637	0,944
Residir en la región Bogotá-Cundinamarca	<0,001	0,748	0,656	0,853
Residir en la región Caribe	0,004	1,178	1,054	1,316
Prescripción por odontología	<0,001	2,752	1,912	3,961
Comorbilidades cardiovasculares crónicas	0,152	1,092	0,968	1,231
Comorbilidades respiratorias crónicas	0,005	1,300	1,083	1,560
Prescripción de eritromicina	<0,001	3,668	3,245	4,147
Prescripción de azitromicina	<0,001	2,156	1,929	2,411

OR: *Odds Ratio*

IC95%: intervalo de confianza de 95 %

### Análisis multivariado

En la regresión logística binaria, se halló que la residencia en la región Caribe, la prescripción recibida de odontología, la prescripción de eritromicina o azitromicina y las comorbilidades respiratorias crónicas, se asociaron con una mayor probabilidad de que el macrólido se usara para indicaciones no aprobadas, en tanto que tener 18 o más años y residir en la región Bogotá-Cundinamarca redujeron este riesgo (cuadro 3).

### Discusión

El estudio permitió caracterizar el patrón de prescripción de antibióticos macrólidos para las indicaciones aprobadas y las no aprobadas, como evidencia del uso de medicamentos en el mundo real en un grupo de pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. Estos hallazgos pueden ser de utilidad para que, a la hora de las decisiones terapéuticas, el personal asistencial, académico y científico confronte los riesgos de los pacientes, así como para fortalecer las prácticas de uso adecuado de los antibióticos entre los médicos como una forma de reducir la resistencia bacteriana en el país.

Entre los diferentes antibióticos de este grupo farmacológico, predominó la prescripción de azitromicina, lo que coincide con publicaciones previas en Colombia (41,0 %) (11), y en pacientes ambulatorios de otros países como México (57,7 %) (20) y Ecuador (55,7 %) (21), pero contrasta con lo hallado en Malasia, en donde prevaleció el uso de la eritromicina (22), en tanto que en

Siria fue mayor el uso de la claritromicina (23). Al considerar estos patrones de uso durante la pandemia de Covid-19, en diferentes estudios se ha informado un mayor empleo de azitromicina (24,25), lo que concuerda con los hallazgos acá registrados. Las dosis diarias definidas por 1.000 personas por día es la medida preferida para comparar el consumo de medicamentos entre países, y comprender mejor los patrones y cantidades utilizadas a nivel nacional, de manera que puedan hacerse intervenciones que optimicen el uso de los antibióticos (13). En este sentido, Adriaenssens, *et al.*, presentaron datos de la Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net) sobre los macrólidos empleados ambulatoriamente en 30 países de la Unión Europea entre 1997 y 2017. Al comparar los hallazgos del último año con los de nuestro análisis, se encontró que, en la gran mayoría de países (excepto en Reino Unido y Noruega), las dosis diarias definidas por 1.000 personas por día de la eritromicina fueron menores, en tanto que, casi en la mitad de los países, las de azitromicina y claritromicina fueron mayores (26).

También como consecuencia de la pandemia de Covid-19, es posible que estos patrones de uso de macrólidos presenten variaciones con respecto al periodo prepandemia, como se ha documentado en Jordania, en donde las dosis diarias definidas por 1.000 personas por día de los macrólidos pasó de 3,23 en el 2019 a 4,81 en el 2020, con un incremento del 74 % para la azitromicina (27). Sin embargo, en otros reportes de Reino Unido y Estados Unidos, se evidenció una reducción en el uso de antibióticos, entre ellos, los macrólidos, en los meses correspondientes al confinamiento (25,28,29). Además de los factores relacionados con la Covid-19, la variación en la dispensación de estos medicamentos depende de diversos factores, como el tipo de formación académica del médico, la autorización y disponibilidad de los medicamentos en cada país, sus indicaciones, patrones de sensibilidad y resistencia locales, sus costos, las características del paciente (antecedente de hipersensibilidad), así como del cubrimiento de los medicamentos en el plan de beneficios en salud (14-18,26,27,30).

En este sentido, en el 2020 todas las presentaciones de la azitromicina y las formas farmacéuticas orales convencionales de la claritromicina, se encontraban cubiertas por el plan de beneficios en salud de Colombia solo para los pacientes con diagnóstico de neumonía, en tanto que no había restricciones para la prescripción de eritromicina y espiramicina (30).

Los macrólidos se emplearon principalmente en los esquemas de erradicación de la infección por *H. pylori*, lo que coincide con otros estudios (31-33). Según las guías internacionales y locales, la claritromicina asociada con uno o dos antibióticos de otros grupos farmacológicos, junto con un inhibidor de la bomba de protones con o sin sales de bismuto, conforman los esquemas de manejo eficaces; sin embargo, la resistencia a la claritromicina ha ido aumentando progresivamente en diferentes regiones del mundo, lo que puede llevar al fracaso del tratamiento, por lo que se recomienda su uso cuando la resistencia sea inferior al 15 % (34,35).

Otra de las principales indicaciones de este grupo farmacológico fue el tratamiento de la neumonía, lo que contrasta con lo reportado en otros estudios en los que se empleó principalmente para infecciones de las vías respiratorias altas (10,36), como sinusitis (18,0 %) (36) y faringitis (12,7 %) (10). En la guía de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad para adultos inmunocompetentes del país, se recomiendan los macrólidos en la monoterapia para el tratamiento ambulatorio de pacientes con neumonía sin factores de

riesgo, y asociado con un betalactámico cuando estos factores están presentes, ya sea en el ámbito ambulatorio o el hospitalario (37), recomendaciones que están avaladas también a nivel internacional (38). Asimismo, este grupo farmacológico se emplea para la neumonía en edades pediátricas (39).

El 31,3 % de las prescripciones de macrólidos se usaron en indicaciones no aprobadas, lo cual resulta inferior a lo reportado en otros países (1,36,40,41), por ejemplo en Qatar, donde la prescripción inadecuada de macrólidos fue de 52,0 % (7), en Estados Unidos, donde fluctuó entre 52,0 y 78,4 % (36,40), en China, donde fue de 84,2 % (1), y en Pakistán, donde en pacientes hospitalizados fue de 62,7 % (41). Coincide, sin embargo, con lo reportado por Calderón-Parra, *et al.*, en España en pacientes con Covid-19, en quienes el uso de antibióticos fue inapropiado en un 34,2 % (42). Esta problemática no compete solamente a los macrólidos, pues en general se ha descrito con todos los antibióticos (21,43). En Colombia, se ha evidenciado que aproximadamente una cuarta parte de las prescripciones de fluoroquinolonas y tetraciclinas se emitieron para indicaciones no aprobadas (44,45).

La mayoría de los usos no aprobados de los macrólidos involucraron enfermedades de las vías respiratorias superiores, como lo documentan otros estudios (7,46), en los que se halló que el principal uso no aprobado de los macrólidos fue la rinofaringitis aguda (resfriado común), problema que también se ha evidenciado en otros países (10,22,36,43) con otros antibióticos, como los betalactámicos y las fluoroquinolonas (44,46). Para esta condición, no se recomienda ningún antibiótico, puesto que su etiología es viral (47). Asimismo, el uso de macrólidos para la bronquitis aguda ha sido frecuente, pero inferior a lo hallado en Estados Unidos (14,0 %) (36), Japón (10,6 %) (10) e Italia (5,3 %) (43). El uso innecesario de antibióticos en infecciones de etiología viral debe responderse con intervenciones para incentivar su uso adecuado, en especial cuando la condición más común asociada con la excesiva prescripción de antibióticos es la infección de las vías respiratorias superiores (2).

Debe anotarse que el 4,0 % de las prescripciones de macrólidos (azitromicina) fue para pacientes con Covid-19. Su uso en este contexto clínico tal vez tenga sus orígenes en un estudio francés publicado a inicios del 2020; según sus autores, el tratamiento con hidroxiquina se asociaba con la reducción significativa de la carga viral en estos pacientes y su efecto aumentaba al adicionar azitromicina (48), lo cual fue difundido ampliamente por los medios de comunicación, y llevó a su rápida y amplia utilización en diversos países; sin embargo, hasta el momento no se han demostrado los efectos beneficiosos de los macrólidos comparados con el tratamiento estándar (49). El consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/Covid-19, desaconseja el uso de la azitromicina como antiviral (50), pero a pesar de la evidencia y de las guías de manejo actualizadas, se sigue utilizando en este grupo de pacientes tal como se evidenció en nuestro estudio.

Por otro lado, las enfermedades más frecuentes en los pacientes que recibieron prescripciones de estos antibióticos fueron los trastornos cardiovasculares, destacándose entre ellos la hipertensión arterial sistémica, lo que concuerda con lo hallado en otro grupo de pacientes tratados con antibióticos en Colombia (11). Los macrólidos se han asociado con la prolongación del intervalo QT y, por lo tanto, con un mayor riesgo de arritmias, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, torcida de puntas,

taquicardia y fibrilación ventricular, entre otras (51), cuya aparición puede aumentar con el uso concomitante de un grupo heterogéneo de medicamentos, en mayores de 65 años y en quienes tienen comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o falla cardíaca, entre otros (52). Por ello, la prescripción de macrólidos debe hacerse con mucha precaución, sopesando el beneficio y los riesgos de instaurar ese tratamiento antimicrobiano.

Según lo hallado en otros estudios, el sexo no se relacionó con la probabilidad de tener prescripciones no aprobadas de macrólidos (1,8), en tanto que los pacientes mayores de 18 años tuvieron un menor riesgo (19-23 %), lo cual contrasta con el estudio de Chang, *et al.*, en China, donde este grupo de pacientes hospitalizados tuvo una mayor probabilidad (20-36 %) (1). Por otra parte, tener enfermedades respiratorias crónicas elevó la probabilidad de formular recibir una fórmula de un macrólido para un uso no aprobado, debido a que estos pacientes pueden presentar exacerbaciones de la condición de base que se tratan con antibióticos, pasando por alto que tales agudizaciones no siempre son de origen bacteriano, y sí de etiología viral o no infecciosa (53,54).

Por último, la prescripción de macrólidos por parte de profesionales de la odontología también elevó la probabilidad de su uso inadecuado, ya que no se recomienda emplearlos en presencia de abscesos periapicales y periodontitis, prefiriéndose las aminopenicilinas, con o sin inhibidores de la betalactamasa, la fenoximetilpenicilina, el metronidazol o la clindamicina, ya que tienen una mayor actividad contra los microorganismos implicados en las infecciones de la cavidad bucal (55-57). Sin embargo, según el perfil de resistencia local, los macrólidos se podrían emplear como alternativa en pacientes con alergia a las penicilinas (56).

Debemos señalar algunas limitaciones en la interpretación de los resultados, puesto que no se obtuvo acceso a las historias clínicas para verificar las enfermedades de los pacientes y, así, confrontar la precisión de los diagnósticos asignados por el médico. Además, solo fue posible establecer el diagnóstico principal asociado con cada dispensación y no se estableció cuáles pacientes presentaban exacerbaciones recurrentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También, se desconocen los medicamentos formulados por fuera del sistema de salud, o que no son entregados por la empresa dispensadora y que los pacientes pudieron haber recibido. Cabe señalar que los profesionales de salud diferentes a los médicos a cargo de las prescripciones, son parte del personal autorizado por los aseguradores para refrendar fórmulas en la mayor parte del territorio nacional, tanto en el régimen contributivo como en el subsidiado.

Con base en estos hallazgos, se puede concluir que más de la mitad de los pacientes del estudio recibieron macrólidos para infecciones de las vías respiratorias inferiores y superiores, y que fue menor su uso para la infección por *H. pylori* e, incluso, para la Covid-19; por otra parte, una tercera parte de los casos correspondió a indicaciones no aprobadas por las agencias reguladoras, en particular, el uso de eritromicina y azitromicina en menores de 18 años y en quienes presentaban enfermedades respiratorias crónicas. Estos hallazgos pueden ser útiles para los médicos que tratan infecciones, para los responsables de las decisiones y para los prescriptores.

### **Agradecimientos**

A Soffy Claritza López, por su labor en la obtención de la base de datos.



## Referencias

1. Chang Y, Chusri S, Sangthong R, McNeil E, Hu J, Du W, *et al.* Clinical pattern of antibiotic overuse and misuse in primary healthcare hospitals in the southwest of China. *PloS ONE*. 2019;14:e0214779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214779>
2. Li J, Song X, Yang T, Chen Y, Gong Y, Yin X, *et al.* A systematic review of antibiotic prescription associated with upper respiratory tract infections in China. *Medicine*. 2016;95:e3587. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003587>
3. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, *et al.* Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infec Drug Resist*. 2018;11:1645-58. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
4. Pokharel S, Raut S, Adhikari B. Tackling antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries. *BMJ Global Health*. 2019;4:e002104. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-002104>
5. World Health Organization (WHO). The world health report 2007. A safer future: Global public health security in the 21<sup>st</sup> century. Geneva: World Health Organization; 2007. Fecha de consulta: 1 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/whr/2007/en/>
6. Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, *et al.* Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17:e1003139. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003139>
7. Butt AA, Navasero CS, Thomas B, Marri SA, Katheeri HA, Thani AA, *et al.* Antibiotic prescription patterns for upper respiratory tract infections in the outpatient Qatari population in the private sector. *Int J Infect Dis*. 2017;55:20-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.004>
8. Gebeyehu E, Bantie L, Azage M. Inappropriate use of antibiotics and its associated factors among urban and rural communities of Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia. *PloS ONE*. 2015;10:e0138179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138179>
9. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH Jr., *et al.* US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1308-16. <https://doi.org/10.1093/cid/civ076>
10. Hashimoto H, Matsui H, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Kotani K, Nagai R, *et al.* Antibiotic prescription among outpatients in a prefecture of Japan, 2012-2013: A retrospective claims database study. *BMJ Open*. 2019;9:e026251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026251>
11. Machado-Alba JE, Valladales-Restrepo LF, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Figueras A. Patterns of antibiotic prescription in Colombia: Are there differences between capital cities and municipalities? *Antibiotics*. 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070389>
12. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174:2967-83. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
13. World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2020. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
14. Micromedex, Inc. Clarithromycin. En: Drug Point Summary [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Fecha de consulta: 8 de enero de 2021. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
15. Micromedex, Inc. Erythromycin. En: Drug Point Summary [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Fecha de consulta: 8 de enero de 2021. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
16. Micromedex, Inc. Azithromycin. En: Drug Point Summary [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Fecha de consulta: 8 de enero de 2021. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
17. Micromedex, Inc. Spiramycin. En: Drug Point Summary [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Fecha de consulta: 8 de enero de 2021. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Consulta de datos de productos. Fecha de consulta: 7 marzo de 2022. Disponible en: [http://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

19. Valderrama-Beltrán S, Cortés JA, Caro MA, Cely-Andrade L, Osorio-Pinzón JV, Gualtero SM, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de las infecciones de piel y tejidos blandos en Colombia. *Infectio.* 2019;23:318-46. <https://doi.org/10.22354/in.v23i4.805>
20. Sánchez-Huesca R, Lerma A, Guzmán-Saldaña RME, Lerma C. Prevalence of antibiotics prescription and assessment of prescribed daily dose in outpatients from Mexico City. *Antibiotics.* 2020;9:38. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010038>
21. Sánchez-Choez X, Armijos-Acurio ML, Jimbo-Sotomayor RE. Appropriateness and adequacy of antibiotic prescription for upper respiratory tract infections in ambulatory health care centers in Ecuador. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19:46. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0237-y>
22. Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, Saleem F, Yusof FA, Kamal M, *et al.* Prescribing patterns for upper respiratory tract infections: A prescription-review of primary care practice in Kedah, Malaysia, and the implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:1547-56. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1085303>
23. Aljadeeah S, Wirtz VJ, Nagel E. Outpatient antibiotic dispensing for the population with government health insurance in Syria in 2018-2019. *Antibiotics.* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090570>
24. Islam MA, Akhtar Z, Hassan MZ, Chowdhury S, Rashid MM, Aleem MA, *et al.* Pattern of antibiotic dispensing at pharmacies according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification in Bangladesh. *Antibiotics (Basel).* 2022;11:247. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020247>
25. King LM, Lovegrove MC, Shehab N, Tsay S, Budnitz DS, Geller AI, *et al.* Trends in US outpatient antibiotic prescriptions during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e652-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1896>
26. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, *et al.* Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(Suppl.2):ii2-ii6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab175>
27. Al-Azzam S, Mhaidat NM, Banat HA, Alfaour M, Ahmad DS, Muller A, *et al.* An assessment of the impact of Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic on national antimicrobial consumption in Jordan. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:690. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060690>
28. Hussain AZ, Paudyal V, Hadi MA. Impact of the COVID-19 pandemic on the prescribing patterns of first-line antibiotics in English primary care: A longitudinal analysis of national prescribing dataset. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:591. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050591>
29. Buehrle DJ, Wagener MM, Nguyen MH, Clancy CJ. Trends in outpatient antibiotic prescriptions in the United States during the COVID-19 pandemic in 2020. *JAMA Network Open.* 2021;4:e2126114-e. <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26114>
30. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Resolución 3512 de 2019, Actualización Plan de Beneficios. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
31. Doorackers E, Lagergren J, Gajulapuri VK, Callens S, Engstrand L, Brusselaers N. *Helicobacter pylori* eradication in the Swedish population. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:678-85. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1303844>
32. Cohen SS, Alexander DD, Krebs NF, Young BE, Cabana MD, Erdmann P, *et al.* Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: A meta-analysis. *J Pediatr.* 2018;203:190-6.e21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.008>
33. Gómez M, Otero W, Gutiérrez Ó. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Encuesta en un grupo de médicos generales y especialistas en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2007;22:7-16.
34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
35. Martínez-García M, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, *et al.* Spanish Guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54:88-98. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>

36. Sánchez GV, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA, Fleming-Dutra KE. Outpatient macrolide antibiotic prescribing in the United States, 2008-2011. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx220-ofx. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx220>
37. Montufar F, Álvarez C, Giraldo-Cadavid L, Aguirre C, Varón F, Ali Munive A. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio*. 2013;17:1-38. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70019-5](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70019-5)
38. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, *et al*. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
39. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, *et al*. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66(Suppl.2):ii1-23. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
40. Shively NR, Buehrle DJ, Clancy CJ, Decker BK. Prevalence of inappropriate antibiotic prescribing in primary care clinics within a veterans affairs health care system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e00337-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00337-18>
41. Saleem Z, Saeed H, Hassali MA, Godman B, Asif U, Yousaf M, *et al*. Pattern of inappropriate antibiotic use among hospitalized patients in Pakistan: A longitudinal surveillance and implications. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:188. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0649-5>
42. Calderón-Parra J, Muiño-Míguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Fernández-Carracedo E, *et al*. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE*. 2021;16:e0251340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251340>
43. Bianco A, Papadopoli R, Mascaro V, Pileggi C, Pavia M. Antibiotic prescriptions to adults with acute respiratory tract infections by Italian general practitioners. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;11:2199-205. <https://doi.org/10.2147/IDR.S170349>
44. Machado-Duque M, Mercado-Gómez K, Bernal-Chica M, Uribe-Vélez S, Machado-Alba J. Prescripción e indicaciones de uso de fluoroquinolonas en un grupo de pacientes ambulatorios de Colombia. *Biomédica*. 2020;40:382-90. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5103>
45. Valladales-Restrepo LF, Constain-Mosquera CA, Álvarez-Amaya V, Machado-Alba JE. Study of prescription-indication of tetracyclines in a population in Colombia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;36:390-6. <https://doi.org/10.1111/fcp.12724>
46. Nowakowska M, van Staa T, Mölter A, Ashcroft DM, Tsang JY, White A, *et al*. Antibiotic choice in UK general practice: Rates and drivers of potentially inappropriate antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3371-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz345>
47. Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012;86:153-9.
48. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
49. Verdejo C, Vergara-Merino L, Meza N, Pérez-Bracchiglione J, Carvajal-Juliá N, Madrid E, *et al*. Macrolides for the treatment of COVID-19: A living, systematic review. *Medwave*. 2020;20:e8074. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.11.8073>
50. Estrada-Orozco K, Saavedra C. Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19. *Infectio*. 2021;25(Supl.1):78-123. <https://doi.org/10.22354/in.v25i4.975>
51. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, Motola D, Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28:1457-63. <https://doi.org/10.1002/pds.4873>
52. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: The RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:424-32. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0446-2>

53. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fecha de consulta: 9 de enero de 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/>
54. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2021. Fecha de consulta: 9 de enero de 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
55. Siqueira JF, Rôças IN. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. Clin Microbiol Rev. 2013;26:255-73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00082-12>
56. Shweta, Prakash SK. Dental abscess: A microbiological review. Dent Res J (Isfahan). 2013;10:585-91.
57. Jevon P, Abdelrahman A, Pigadas N. Management of odontogenic infections and sepsis: An update. Br Dent J. 2020;229:363-70. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-2114-5>

Artículo original

## Factores que afectan la cobertura del programa de tuberculosis en el primer nivel de atención en Honduras

Briana Beltrán<sup>1,2</sup>, Dione Benjumea-Bedoya<sup>1,3</sup>, Jackeline Alger<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Centro Nacional de Educación Médica Continua, Colegio Médico de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

<sup>5</sup> Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras

**Introducción.** Hay consenso global en que el diagnóstico y el tratamiento precoces de la tuberculosis pueden acelerar su control y mitigar sus consecuencias. En Honduras, la tasa de mortalidad por la enfermedad aumentó gradualmente entre 2014 y 2018, a lo que se suman las reformas en el sistema de salud del 2014 y la implementación parcial de la estrategia “Fin a la TB”.

**Objetivo.** Analizar las barreras y los elementos facilitadores del diagnóstico y el tratamiento que afectan la cobertura del programa nacional de tuberculosis, con el fin de brindar herramientas para la implementación efectiva de la estrategia “Fin a la TB” en San Pedro Sula, Honduras, 2015-2019.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio mixto secuencial y explicativo de pacientes mayores de 18 años con tuberculosis pulmonar positivos en la baciloscopia. Se revisaron las fichas de notificación de la enfermedad y las historias clínicas en dos establecimientos de salud de primer nivel y se hicieron entrevistas semiestructuradas al personal de salud, los pacientes y los familiares.

**Resultados.** En el 74,6 % (297/398) de los casos no hubo diagnóstico oportuno. En este grupo, se encontró una mayor proporción de hombres (62,3 %; 185/297) y de adultos (80,8 %; 240/297); predominó un nivel de escolaridad inferior a la secundaria (53,7 %; 108/297); el 49,2 % (123/297) de los pacientes tenía alguna ocupación, y el 98,2 % había recibido tratamiento oportuno. Se detectaron las siguientes barreras: condiciones socioeconómicas precarias, desarticulación del sistema de salud público y privado, y límites fronterizos entre maras y pandillas. Los elementos facilitadores fueron la buena atención y la actitud del personal de salud, y la disponibilidad y reserva de tratamiento.

**Conclusiones.** La falta de oportunidad en el diagnóstico de tuberculosis afectó la cobertura del programa nacional como resultado de las barreras culturales y de atención en salud.

**Palabras clave:** tuberculosis; accesibilidad a los servicios de salud; actitud del personal de salud; barreras de acceso a los servicios de salud; tuberculosis pulmonar; Honduras.

### Factors affecting the tuberculosis program coverage at the first level of care in Honduras

**Introduction:** There is a global consensus that early diagnosis and treatment of tuberculosis (TB) can accelerate its control and mitigate its consequences. The gradual increase in the TB mortality rate from 2014 to 2018 in Honduras, the reform of the health system in 2014, and the partial implementation of the “End TB” strategy motivated this study.

**Objective:** To analyze barriers to and facilitators of diagnosis and treatment affecting the national TB program coverage using data from 2015 to 2019 and provide tools for the effective implementation of the “End TB” strategy in San Pedro Sula, Honduras.

**Materials and methods:** This was an explanatory sequential mixed-methods study on smear-positive pulmonary TB patients older than 18 years of age. TB notification sheets and medical records from two primary health care facilities were reviewed. Semistructured interviews were conducted with health care providers, patients, and their families.

**Results:** A total of 74.6% of the cases (297/398) did not receive a timely diagnosis; 62.3% (185/297) were men, 80.8% (240/297) were adults, 53.7% (108/297) had less than high school education, 49.2% (123/297) had some occupation, and 98.2% of participants received timely treatment. Identified barriers included low socioeconomic conditions, lack of coordination between public and private health systems, and boundaries set by gangs. Identified facilitators included good care and attitude of the health care personnel and the availability of medications.

**Recibido:** 23/10/2021

**Aceptado:** 29/03/2022

**Publicado:** 28/03/2022

#### Citación:

Beltrán B, Benjumea-Bedoya D, Alger J. Factores que afectan la cobertura del programa de tuberculosis en el primer nivel de atención en Honduras. *Biomédica*. 2022;42:315-28.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6368>

#### Correspondencia:

Briana Beltrán, Centro Nacional de Educación Médica Continua, Colegio Médico de Honduras, Tegucigalpa, Honduras  
Celular: (+504) 3369 4253  
yasmin31.beltran@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la concepción y el diseño del estudio, el análisis e interpretación de los resultados, y la redacción final del artículo.

#### Financiación:

El estudio fue financiado por el Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) copatrocinado por UNICEF, el PNUD, el Banco Mundial y la OMS (número de concesión de TDR B40323)

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

**Conclusions:** The lack of opportunity to diagnose the disease affected the coverage of the national TB program due to cultural and health care barriers.

**Keywords:** Tuberculosis; health services accessibility; attitude of health personnel; barriers to access to health services; tuberculosis, pulmonary; Honduras.

En el 2019, enfermaron de tuberculosis 10 millones de personas y 1,4 millones murieron por esta causa, lo que equivale a una tasa de letalidad del 14 % (1). Aunque desde el 2000 el tratamiento de la enfermedad ha evitado más de 60 millones muertes, la falta de cobertura universal sigue ocasionando brechas en el diagnóstico y la atención (1).

Según los reportes globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre el 2014 y el 2017 hubo en Honduras un incremento progresivo de la mortalidad por tuberculosis, la cual pasó de 1,5 % a 1,9 %, 4,8 % y 5,04 % en esos años (2-6). En el 2018, el país reportó 2.866 casos de la enfermedad en todas las formas (7).

Tras el acuerdo ejecutivo 406-2014 (8), se introdujeron cambios en la Secretaría de Salud de Honduras (SESAL), lo que ocasionó que desaparecieran los niveles centrales de, entre otros, los programas nacionales de tuberculosis y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), y pasaran a ser dirigidos por otros departamentos o dependencias de la SESAL (9) en un esquema de horizontalidad. Con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el 2017 se encontró que las regiones de la Costa Atlántica requerían mayores esfuerzos para eliminar la tuberculosis (10); en ese contexto, se seleccionó la Región Sanitaria Metropolitana de San Pedro Sula, ubicada en el departamento de Cortés, para el presente estudio bajo un enfoque de investigación de la implementación, lo que permite examinar estrategias específicamente diseñadas para mejorar la ejecución de intervenciones de salud (11). En Honduras, no hay estudios recientes sobre tuberculosis con este enfoque de investigación, por lo que el objetivo general de nuestro estudio fue analizar las barreras y elementos facilitadores del diagnóstico y el tratamiento que afectan la cobertura del Programa Nacional de Tuberculosis, con el fin de aportar herramientas para la implementación efectiva de la estrategia “Fin a la TB” en San Pedro Sula, Honduras.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño***

Se hizo un estudio mixto secuencial y explicativo en dos fases, una cuantitativa y otra cualitativa.

### ***Población***

La población de la fase cuantitativa fueron pacientes mayores de 18 años con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva. En la fase cualitativa se incluyó al personal de salud, a pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva, y a sus respectivos familiares.

### ***Contexto***

El estudio se llevó a cabo en la Región Sanitaria Metropolitana de San Pedro Sula, departamento de Cortés, en dos establecimientos del primer nivel de atención: un policlínico y una unidad de atención primaria en salud.

### **Variables**

En la fase cuantitativa, las variables dependientes fueron: el diagnóstico oportuno, definido como “tiempo menor o igual a 30 días desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del hallazgo de *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra de esputo (12); el tratamiento oportuno, definido como “la administración de la primera dosis de medicamento anti-TB en un tiempo menor o igual a tres días desde la confirmación de *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra biológica” (12), y el número de días desde la indicación de la baciloscopia hasta el inicio del tratamiento. Las variables independientes incluyeron las características sociodemográficas y clínicas. La variable de la edad se ajustó en dos grupos: el de adultos, subdividido en adultos jóvenes (18-35 años) y adultos medios (36-64 años), y el de la tercera edad, es decir, los mayores de 65 años (13).

### **Fuentes de datos**

En la fase cuantitativa, se utilizaron fuentes secundarias de información: la ficha de casos de tuberculosis, las historias clínicas y el libro de cohorte de pacientes con la enfermedad; los datos se extrajeron utilizando un formato de verificación. En la fase cualitativa, se entrevistó al personal de salud, a los pacientes y a sus familiares mediante entrevistas semiestructuradas con preguntas revisadas por jueces expertos. En las dos fases se realizaron pruebas piloto.

### **Tamaño de la muestra y estrategia de muestreo**

En la fase cuantitativa, se utilizó el censo del periodo entre el 01-12-2015 y el 31-11-2019, y los siguientes criterios de elegibilidad: paciente mayor de 18 años con tuberculosis pulmonar, baciloscopia positiva y tratamiento registrado en la SESAL en el periodo de 2015 a 2019 en cualquiera de las dos unidades de salud de primer nivel de atención seleccionadas. En la fase cualitativa, el muestreo fue *a priori* (14). La muestra del personal de salud incluyó a personas clave del Programa Nacional de Tuberculosis. Para facilitar su ubicación, los pacientes se seleccionaron solamente entre aquellos registrados de enero a junio del 2019 y se consideraron los siguientes criterios:

1. diagnóstico y tratamiento oportuno,
2. diagnóstico y tratamiento tardío,
3. finalización del tratamiento y
4. abandono del tratamiento.

Los familiares de los pacientes se escogieron entre quienes acompañaron al paciente durante la enfermedad. Cada entrevista duraba 20 minutos aproximadamente. Se entrevistaron seis miembros del personal de salud relacionados con el Programa Nacional de Tuberculosis en diversas funciones y con características o vivencias asociadas con la problemática de estudio, así como ocho pacientes y sus respectivos familiares, uno por paciente.

### **Sesgos**

Los sesgos de información del instrumento de recolección se controlaron verificando la calidad de las fichas de los casos de tuberculosis y las historias clínicas, y confrontando la información con el libro de cohorte de la enfermedad, con el fin de establecer la coherencia de los datos provenientes de las diferentes fuentes como criterio de calidad. Los sesgos de observador se controlaron mediante la operacionalización y estandarización rigurosas

de los formatos de registro de la base de datos. Para controlar los sesgos de selección, se incluyó la información de los periodos definidos y se trabajó con la totalidad de los registros. Además, se revisaron datos perdidos y extremos. En la fase cualitativa, se consideraron como criterios de calidad los propios de la investigación cualitativa: los datos debían ser creíbles, confiables, y transferibles, poder confirmarse y reflejarse (15).

### **Análisis de los datos**

En la fase cuantitativa, se elaboró una base de datos en Microsoft Access® y se hizo la doble digitación del 20 % de los instrumentos, así como el análisis univariado y el bivariado e inferencial mediante la prueba de normalidad de Shapiro France. Al considerar dos variables cualitativas, se aplicó la prueba de ji al cuadrado o el test de Fisher según correspondiera.

En cuanto a los factores sociodemográficos y clínicos de interés, constituyentes de las variables independientes y de la variable dependiente de diagnóstico oportuno o no de los pacientes con baciloscopia positiva, se calcularon las razones de prevalencia cruda y ajustada, y se hizo la regresión binomial.

Se ingresaron al modelo las variables significativas que cumplían con el criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p \leq 0,25$ ) y se hizo un análisis de regresión de Cox, considerando el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta el diagnóstico de la enfermedad, previendo que al emplear esta variable cuantitativa no se perdiera información. Se tomaron en cuenta el cociente de riesgo (*Hazard Ratio*, HR), un intervalo de confianza del 95 %, el valor de p y el criterio de información de Akaike (AIC). La información se procesó y analizó con los programas R Studio® 3.6 y SPSS, versión 25.

En cuanto a la fase cualitativa, las entrevistas se grabaron en audio y se transcribieron de manera textual en Microsoft Word™; luego, se procesaron y codificaron con el programa Nvivo, versión 12, y se les asignó una codificación alfanumérica. El análisis de contenido propio se hizo mediante lectura, codificación (abierta, axial y selectiva), presentación, reducción e interpretación (14,16). Además, se tuvieron en cuenta las categorías previamente estructuradas y las emergentes. Las categorías específicas se estructuraron en categorías más generales, siguiendo el modelo ecológico social propuesto por McLeroy que se basa en el marco conceptual de Bronfenbrenner y ha sido adaptado por diversos autores (17-20).

Los niveles de este modelo se adaptaron así:

- a. el intrapersonal, es decir, el conocimiento de la enfermedad, creencias, disposición de protocolos, características del paciente y las experiencias;
- b. el interpersonal, o sea, el apoyo y la consejería del personal de salud brindada a los pacientes;
- c. el sistema de salud en cuanto a la accesibilidad a los servicios de salud, la atención al paciente con respecto al diagnóstico y tratamiento, y el tipo de articulación entre el sistema de salud público y el privado;
- d. el social y comunitario en lo relativo a la relación entre la sociedad y el paciente, y
- e. el político-administrativo, es decir, las diferentes reformas políticas en el sector salud y el funcionamiento horizontal con relación al Programa Nacional de Tuberculosis.



Para seleccionar los participantes de la fase cualitativa, en la triangulación se conectaron las fases cuantitativa y cualitativa con los datos cuantitativos recopilados y, a continuación, se integraron los resultados cuantitativos y cualitativos y sus respectivas implicaciones en la discusión (21).

### Aspectos éticos

Se obtuvo el aval del Comité de Ética de la Investigación de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia (N° 21030002-00258-2019) y del Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma de Honduras (N° 00003070). Se contemplaron las normas contenidas en la Declaración de Helsinki, el Código de Núremberg, el informe Belmont y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la cual clasifica este tipo de estudio como de riesgo mínimo (22).

### Resultados

Entre el 2015 y el 2019, se diagnosticaron y trataron 454 pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva en la Región Sanitaria Metropolitana de San Pedro Sula. De estos, 351 (77,3 %) pertenecían a la institución 1, y 103 (22,7 %) a la institución 2.

El 62,3 % (283) de los participantes era de sexo masculino, y la mitad de los pacientes tenía 43 años o más (rango intercuartílico (RIC): 28-57 años). El grupo etario con el mayor número de casos fue el de 25 a 34 años, con 24,2 % (110 casos), y el 92,1 % (418 casos) pertenecía a la población mestiza.

En cuanto a la escolaridad, el 35,9 % (160 casos) había alcanzado un nivel entre la primaria completa y la secundaria incompleta, en tanto que casi una tercera parte de los casos (30,6 %, 139/454 casos) no tenía trabajo (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva en dos establecimientos de salud de primer nivel de atención, Honduras, 2015-2019

Características	Establecimientos de salud				Total		
	Institución 1		Institución 2				
	n=351	%	n=103	%	n=454	%	
Sexo	Hombre	220	62,7	63	61,2	283	62,3
	Mujer	131	37,3	40	38,8	171	37,7
Grupos etarios (años)	18-24	53	15,1	17	16,5	70	15,4
	25-34	83	23,6	27	26,2	110	24,2
	35-44	49	14	16	15,5	65	14,3
	45-54	58	16,5	20	19,4	78	17,2
	55-64	61	17,4	15	14,6	76	16,7
	≥65	47	13,4	8	7,8	55	12,1
Tipo de población	Mestizo	328	93,4	90	89,1	418	92,1
	Otro tipo de población	10	2,8	6	5,9	16	3,5
Grado de escolaridad	Primaria incompleta	92	26,2	26	25,7	118	25,9
	Primaria completa - secundaria incompleta	122	34,7	38	37,6	160	35,2
	Secundaria completa - nivel superior	24	9,1	0	2,9	24	5,3
	Ninguno	12	3,4	0	0,0	12	2,6
Ocupación	Sin trabajo	113	32,2	26	25,2	139	30,6
	Otras ocupaciones	145	41,3	52	51,5	98	43,4
	Ama de casa	31	8,8	11	10,7	42	9,3
Condición del paciente	Nuevo	316	90	96	93,2	412	90,7
	Recaída	33	9,4	5	4,9	38	8,4
	Abandono/recuperado	2	0,6	2	1,9	4	0,9
Diabetes mellitus	No	237	67,5	63	61,2	300	66,2
	Sí	82	23,4	26	25,2	108	23,9
Hipertensión arterial	No	271	77,2	80	77,7	351	77,4
	Sí	32	9,1	8	7,8	40	8,9

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, el 90,7 % (412/454) de los casos era nuevo, y el 23,9 % (108 casos) tenía diabetes mellitus como comorbilidad (cuadro 2). En todos los participantes con baciloscopia positiva, se emplearon otras ayudas diagnósticas.

La mediana del tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico confirmado de la enfermedad fue de 61 días (RIC: 31-120); la del tiempo desde la indicación de la baciloscopia hasta el inicio de tratamiento fue de 4 días (RIC: 2-6), y la del tiempo desde la confirmación del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 0 días (RIC: 0-0). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las medianas de tiempo entre el inicio de síntomas respiratorios y la confirmación del diagnóstico y las características sociodemográficas y clínicas de los casos (cuadros 2). Se encontró que la mediana de tiempo entre la indicación de la baciloscopia y el inicio del tratamiento fue menor en personas mayores de 65 años, con 3,5 días (RIC: 1-6; p=0,001); en los pacientes que además tuvieron radiografía de tórax indicativa de tuberculosis, la mediana fue de 3 días (RIC: 1-5; p=0,004), en tanto que fue mayor en las personas de otro tipo de población, con 6,5 días (RIC: 5-8; p=0,033) (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Días desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta el inicio del tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva, y sus características sociodemográficas en dos establecimientos de salud de primer nivel de atención, Honduras, 2015-2019

Características		n	Días desde el inicio de síntomas respiratorios hasta la confirmación del diagnóstico	p	Tamaño del efecto r o E <sup>2</sup> <sub>R</sub>	Días desde la indicación de la baciloscopia hasta el comienzo del tratamiento	p	Tamaño del efecto r o E <sup>2</sup> <sub>R</sub>
			Mediana (RIC) ‡		Mediana (RIC)			
Sexo	Hombre	145	61 (31-122)	0,373	-0,040 <sup>¶</sup>	4 (2-6)	0,827	-0,011
	Mujer	253	61 (30-120)			4 (2-6)		
Grupos etarios (años)	18-24	64	61 (31-120)	0,935	0,003 <sup>¶</sup>	5 (2-8)	0,001	0,049
	25-34	97	61 (31-92)			4 (2-5)		
	35-44	57	61 (31-92)			5 (3-8)		
	45-54	65	61 (31-121)			5 (3-6)		
	55-64	69	61 (30-123)			4 (2-6)		
	≥65	46	70 (30-153)			3,5 (1-6)		
Tipo de población	Mestizo	369	61 (31-122)	0,699	-0,019	4 (2-6)	0,033	-0,108
	Otro tipo de población	14	76 (23-92)			6,5 (5-8)		
Grado de escolaridad	Primaria incompleta	106	61 (30-92)	0,399	0,007	4 (2-6)	0,854	0,001
	Primaria completa - secundaria incompleta	140	62 (31-122)			4 (2-6)		
	Más que secundaria	23	61 (30-92)			4 (2-6)		
Ocupación	Sin trabajo	122	61 (31-123)	0,335	0,007	4 (2-7)	0,232	0,009
	Otras ocupaciones	171	61 (30-95)			4 (2-6)		
	Ama de casa	38	82 (31-123)			4 (2-5)		
Condición del paciente	Nuevo	368	61 (31-122)	0,263	0,007	4 (2-6)	0,229	0,007
	Recaída	28	61 (31-94)			5 (3-9,5)		
	Abandono/recuperado	2	24 (17-31)			8,5 (4-13)		
Diagnóstico por rayos x de tórax	No	342	61 (31-120)	0,704	-0,019	4 (2-6)	0,004	-0,145
	Sí	55	61 (31-123)			3 (1-5)		
Diabetes mellitus	No	266	61 (30-105)	0,867	-0,009	4 (2-6)	0,095	-0,088
	Sí	94	61 (30-106)			4 (2-5)		
Hipertensión arterial sistémica	No	313	61 (31-95)	0,483	-0,038	4 (2-6)	0,786	-0,015
	Sí	32	46 (30-122)			4 (2,5-5)		

Para las variables dicotómicas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y, para las politémicas, la de Kruskal-Wallis.

‡ Rango intercuartílico; r = coeficiente de correlación de Pearson; r=Z/√N; E2R =épsilon al cuadrado; E2R = H/(n2-1)/(n+1)

**Cuadro 3.** Oportunidad del diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopia positiva según las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en dos establecimientos de salud de primer nivel de atención, Honduras, 2015-2019

Características	Diagnóstico oportuno (0-30 días) n=101		Diagnóstico no oportuno (>31 días) n=297		Total n=398		RP (IC <sub>95%</sub> )	p	RP ajustado (IC <sub>95%</sub> )	p
	n	%	n	%	n	%				
Sexo										
Mujer	33	32,7	112	37,7	145	36,43	1	0,33	1	
Hombre	68	67,3	185	62,3	253	63,57	0,95 (0,84-1,06)		0,86 (0,72-1,04)	0,12
Grupos de edad										
Adultos	79	78,2	240	80,8	319	80,15	1		1	
Tercera edad	22	21,8	57	19,2	79	19,85	1,04 (0,90-1,21)	0,59	0,99 (0,84-1,15)	0,85
Grado de escolaridad										
Primaria incompleta	28	41,2	78	38,8	106	39,41	1		1	
Primaria completa - secundaria incompleta	32	47,1	108	53,7	140	52,04	1,05 (0,91-1,21)	0,52	0,92 (0,81-1,05)	0,21
Más que secundaria	8	11,8	15	7,5	23	8,55	0,89 (0,64-1,22)	0,46	0,81 (0,55-1,18)	0,27
Ocupación										
Sin trabajo	27	33,3	95	38,0	122	36,86	1		1	
Todas las ocupaciones	48	59,3	123	49,2	171	51,66	0,92 (0,81-1,06)	0,24	0,95 (0,80-1,14)	0,6
Ama de casa	6	7,4	32	12,8	38	11,48	1,08 (0,92-1,28)	0,36	1,10 (0,91-1,34)	0,31
Grupo de riesgo										
Ninguno	77	85,6	232	86,6	309	86,31	1		1	
Alguno	13	14,4	36	13,4	49	13,69	0,98 (0,82-1,17)	0,81	1,07 (0,82-1,39)	0,61
Diabetes mellitus										
No	69	73,4	197	74,1	266	73,89	1		1	
Sí	25	26,6	69	25,9	94	26,11	0,99 (0,86-1,14)	0,90	1,12 (0,87-1,44)	0,36
Hipertensión arterial sistémica										
No	79	86,8	234	92,1	313	90,72	1		1	
Sí	12	13,2	20	7,9	32	9,28	0,84 (0,63-1,10)	0,20	0,85 (0,59-1,22)	0,38
Otras enfermedades										
No	74	84,1	215	85,3	289	85,00	1		1	
Sí	14	15,9	37	14,7	51	15,00	0,94 (0,82-1,07)	0,33	0,92 (0,72-1,18)	0,53

**Cuadro 4.** Regresión de Cox de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, por edad, sexo y diagnóstico de rayos x en dos establecimientos de salud de primer nivel de atención, Honduras, 2015-2019

Covariable	n (%)	HR crudo (IC <sub>95%</sub> )	p	HR ajustado (IC <sub>95%</sub> )	p
Edad					
Tercera edad	79 (19,8)	1		1	
Adultos	319 (80,2)	1,336 (1,04-1,72)	0,023	1,304 (1,01- 1,69)	0,043
Diagnóstico por rayos X					
No	342 (86,1)	1		1	
Sí	55 (13,9)	0,7775 (0,58-1,04)	0,091	0,834 (0,619-1,12)	0,233
Sexo					
Mujer	145 (36,4)	1			
Hombre	253 (63,6)	1,163 (0,95-1,43)	0,152		

En cuanto al resultado de diagnóstico oportuno, se incluyeron 398 registros que contaban con la información completa. De estos, 101 (25,4 %) de los casos tuvieron un diagnóstico oportuno, en comparación con 297 (74,6 %) casos que no lo tuvieron. Los pacientes que no tuvieron un diagnóstico oportuno eran, en su mayoría, hombres, con 62,3 % (185 casos); en el grupo de adultos se registraron 240 (80,8 %) casos; los participantes con primaria completa o secundaria incompleta eran 108 (53,7 %) y quienes tenían más que secundaria eran 15 (7,55 %); el 38 % (95 casos) no tenía trabajo, en tanto que el 49,2 % (123 casos) tenía alguna ocupación. En los casos con presencia de enfermedades crónicas, se encontró que el 25,9 % (69 casos) tenía diabetes mellitus y, el 7,9 % (20 casos), hipertensión arterial sistémica. Al calcular las razones de prevalencia, se encontró que estas no eran significativas, dado que se acercaban al valor nulo, con intervalos de confianza que incluían el 1 y valores de p no significativos

(cuadro 3). Por último, se pudo evidenciar que las personas del grupo de adultos tuvieron mayor probabilidad de ser atendidos y diagnosticados a tiempo (HR ajustado=1.304; IC<sub>95%</sub> 1,01- 1,69; p=0,043), en comparación con aquellos casos que se encontraban en la tercera edad (cuadro 4).

En los cuadros 5 y 6 se presentan las barreras y los elementos facilitadores del diagnóstico y el tratamiento oportuno de la tuberculosis según la experiencia del personal de salud, los pacientes y los familiares. A continuación, se presentan en forma textual algunos relatos de los pacientes y del personal de salud.

**Cuadro 5.** Barreras y elementos facilitadores para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la tuberculosis según el personal de salud

Nivel de modelo ecológico-social (18-20)	Barreras	Elementos facilitadores
Intrapersonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precarias condiciones socioeconómicas del paciente</li> <li>• Automedicación del paciente antes de recibir el diagnóstico</li> <li>• Paciente acude tarde a consultar en los establecimientos de salud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idea de tener conocimiento de la enfermedad y disposición de los protocolos en los establecimientos de salud</li> <li>• Experiencia satisfactoria del personal de salud que labora en el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT)</li> </ul>
Interpersonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay personal de psicología que apoye al paciente durante el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.</li> <li>• Pérdida de incentivos económicos para el paciente en el proceso de tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo y consejería brindada por el personal de salud al paciente con tuberculosis, su autocuidado y los cuidados con los convivientes</li> </ul>
Sistema de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotación continua del personal de enfermería asignado al PNT</li> <li>• Recibir otros diagnósticos previos a la enfermedad en clínicas privadas</li> <li>• Falta de laboratorio para procesar muestras</li> <li>• Falta de transporte para realizar búsquedas activas</li> <li>• Espacio físico de consulta inadecuado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control supervisado de los casos</li> <li>• Disponibilidad del tratamiento que permite su pronto inicio</li> <li>• Reserva del tratamiento de la tuberculosis</li> </ul>
Social y comunitario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Límites fronterizos impuestos por maras y pandillas</li> <li>• El estigma social del paciente por causa de la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las organizaciones exteriores y su apoyo</li> </ul>
Político-administrativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay pasos adicionales en la entrega del medicamento</li> <li>• El funcionamiento horizontal del sistema de salud involucra mucha gente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El funcionamiento horizontal no impide seguir asumiendo el PNT como programa.</li> </ul>

**Cuadro 6.** Barreras y elementos facilitadores para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la tuberculosis según pacientes y familiares

Nivel de modelo ecológico-social (18-20)	Barreras	Elementos facilitadores
Intrapersonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creencias sobre la enfermedad que no corresponden a la información científica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idea de tener el conocimiento de la enfermedad</li> </ul>
Interpersonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se señalaron.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo familiar y de grupos sociales</li> </ul>
Sistema de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarticulación del sistema de salud público y el privado</li> <li>• El personal de salud pasa por alto la sintomatología de la enfermedad.</li> <li>• Gastos por tratamientos equivocados previos al diagnóstico de la tuberculosis</li> <li>• Efectos adversos del tratamiento que afectan la salud del paciente</li> <li>• Estructura física del establecimiento de salud no tiene las condiciones para personas con capacidades especiales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buena atención y actitud de servicio por parte del personal de salud</li> <li>• Personal de salud atento a brindar el tratamiento de tuberculosis</li> <li>• Explicación adecuada de la enfermedad por parte del personal de salud</li> <li>• Disponibilidad del tratamiento en el establecimiento de salud, lo que permite su inicio oportuno</li> </ul>
Social y comunitario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El estigma social de los pacientes a causa de la enfermedad</li> <li>• Límites fronterizos entre maras y pandillas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La comunicación y su influencia en el individuo</li> </ul>

“Y otra cosa es la economía de los pacientes, en la mayoría de los casos, los pacientes que tienen tuberculosis o no trabajan o tienen un trabajo, como de botar basura con la municipalidad, de transportista, ayudante de bus” (PS6: condiciones socioeconómicas precarias como barreras del paciente con tuberculosis).

“Y la otra era que se van a las clínicas privadas y es donde de repente dan otros diagnósticos.”(PS1: falta de articulación del sistema de salud público y el privado como barrera).

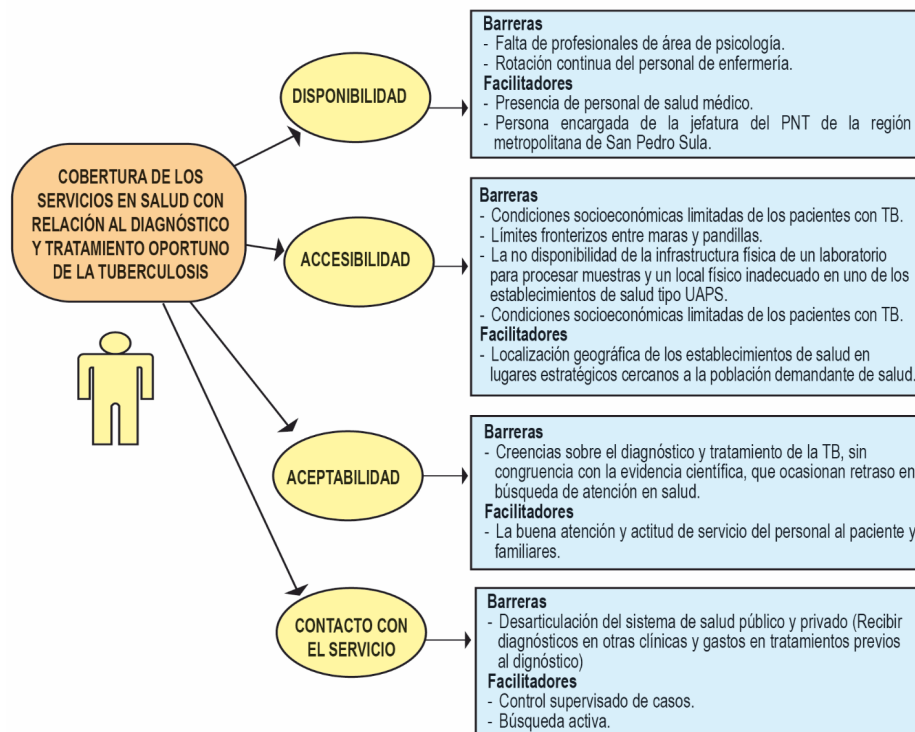
“... pero a mí me atendieron excelente y creo que no es por eso, he visto a los demás pacientes que vienen también en ese momento ellas son bien atentas con ellos, están pendientes que se tomen el medicamento, le entregan, le dan el agua a uno y todo?” (PT5: elemento facilitador por la buena atención y actitud de servicio del personal de salud).

“Cuando a mí me empezó yo buscaba médicos privados generales que me ponían medicamentos y me calmaba, pero realmente no sabían qué era lo que tenía, cuando me vinieron a detectar tuberculosis ya, ya había perdido 17 libras de peso, estaba agotado físicamente.” (PT6: falta de articulación del sistema de salud público y el privado como barrera).

“Y entonces, incluso una vez que lo llevamos a él, había unos muchachos que nos querían bajar del carro, entonces ya por eso nosotros decidimos no llevarlo a él!” (FL7: límites fronterizos entre maras y pandillas como barrera).

Con el modelo descrito se logró una mayor comprensión de las categorías en los distintos niveles, y de los diferentes relatos y experiencias de los entrevistados.

En la figura 1, se presenta un mapa conceptual explicativo según el modelo de cobertura de Tanahashi, que permite comprender cómo las diferentes barreras y elementos facilitadores relatados por los entrevistados afectaron la cobertura del Programa Nacional de Tuberculosis (23).



**Figura 1.** Mapa conceptual de la descripción de las barreras y elementos facilitadores que afectan la cobertura del Programa Nacional de Tuberculosis en San Pedro Sula, Honduras

## Discusión

En este estudio se determinaron, describieron y analizaron las barreras y los elementos facilitadores del diagnóstico y el tratamiento que afectan la cobertura del programa de tuberculosis en dos instituciones de salud de primer nivel de San Pedro Sula, Honduras. Se encontró que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis era de sexo masculino, la mitad tenía 43 años o más, eran mestizos y con un nivel de escolaridad bajo; la tercera parte de ellos no tenía trabajo y quienes sí lo tenían estaban en el sector informal de la economía. Todo ello concuerda con lo hallado en otros estudios de poblaciones con características sociodemográficas y económicas similares y, en general, se destaca la precariedad socioeconómica de los pacientes con la enfermedad (24-26).

La mediana de días entre el inicio de síntomas respiratorios y la confirmación del diagnóstico de tuberculosis, fue de 61 días, semejante a los resultados en países como Brasil y España, en donde el retraso del diagnóstico osciló entre 60 y 61 días (27,28). En cuanto a los días entre la indicación de la baciloscopia y el comienzo del tratamiento, la mediana fue de 4 días, lo que se contrapone a lo encontrado en el estudio de Rodríguez, *et al.*, con una mediana de 6 días en su población de estudio (29), probablemente debido a que dicho periodo depende principalmente del sistema de salud y no del paciente.

De aquellos pacientes con retraso en el diagnóstico, el 25,9 % tenía diabetes mellitus y el 7,9% sufría hipertensión arterial sistémica. En el 2018, en un estudio de Htun en el sudeste asiático, se encontraron retrasos prolongados en el diagnóstico de los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus, lo cual se asoció con la doble carga de estas enfermedades y el escaso conocimiento de los síntomas de la tuberculosis (30). En el estudio de Gaviria, *et al.*, en Colombia en el 2010, se mencionó como posible causa del retraso en el diagnóstico de la tuberculosis el tener hipertensión arterial u otras enfermedades, ya que su presencia pudo haber “distráido” al médico (31).

Según lo referido por los entrevistados, las principales barreras para el diagnóstico fueron, en primer lugar, las precarias condiciones socioeconómicas de los pacientes, lo que coincide con un estudio de Getnet, *et al.*, en el 2019, en el que se menciona que las características relacionadas con los factores socioeconómicos y demográficos influyeron en la búsqueda de servicios de salud (32).

Con respecto a los pacientes de nuestro estudio con retraso del diagnóstico de tuberculosis, el 49,2 % pertenecía al sector informal de la economía y el 38 % no tenía trabajo. En segundo lugar, los aspectos culturales y creencias de los pacientes sobre la enfermedad en ocasiones se oponen a la evidencia científica. Entre los pacientes de nuestro estudio con demora en el diagnóstico, el 53,7 % tenía un nivel de escolaridad de primaria incompleta o secundaria incompleta y solo el 7,5 % había superado la secundaria. En tercer lugar, los límites fronterizos impuestos por los grupos delictivos organizados (maras y pandillas) fueron mencionados por los entrevistados, pues a raíz de esta situación se les dificultaba asistir a los establecimientos de salud. En el departamento de Cortés, la mayoría de los grupos delictivos organizados se concentra en una zona geográfica determinada de San Pedro Sula (33). En cuarto lugar, la desarticulación entre los sectores público y privado del sistema de salud fue frecuentemente señalada por los entrevistados; en este sentido, los pacientes informaron

haber asistido a clínicas privadas donde en ocasiones no obtuvieron el diagnóstico ni el manejo correcto de la tuberculosis. En un estudio del 2017 de Paramasivam, *et al.*, en Kerala, se estableció que los proveedores privados de servicios de salud no tenían vínculos fuertes con el sistema de salud del gobierno y que el retraso en el diagnóstico de tuberculosis fue mayor en quienes acudieron a instituciones privadas que en los servicios gubernamentales (34). En quinto lugar, tras las reformas del sistema de salud de Honduras, el funcionamiento horizontal de la SESAL y su manejo del sistema de vigilancia de la tuberculosis (antes constituido como Programa Nacional de Tuberculosis), probablemente no ha contribuido a mejorar la problemática de la tuberculosis. En Colombia, según los estudios de Arbeláez, *et al.*, en el 2006 y de Ayala en el 2002, las reformas en el sector de la salud relacionadas con la descentralización y la pérdida de la verticalidad de los programas no han favorecido la situación epidemiológica de la tuberculosis (35,36).

En cuanto a los factores facilitadores, los entrevistados expresaron que la buena atención y la actitud del personal de salud contribuyeron a su diagnóstico y tratamiento oportunos. Según el estudio de Gebremariam, *et al.*, la mayoría de los pacientes se sintieron contentos con la forma en que los profesionales de la salud los recibían y trataban en los centros de salud. Algunos dijeron que ello los incentivó para recibir el tratamiento, pues los profesionales de la salud los recibían con una “buena cara” y los alentaban a terminarlo (37).

Con respecto a las diferentes barreras del tratamiento de la tuberculosis, los entrevistados refirieron que los gastos en tratamientos previos representaban un alto costo. Según el estudio de Awoke, *et al.*, en el sur de Etiopía en el 2017, el tratamiento previo inespecífico antes del diagnóstico de la enfermedad se estableció como un factor asociado con el retraso en el tratamiento de la tuberculosis (38).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes recibió un tratamiento oportuno, resultado igual al reportado en el estudio de Peri, *et al.* (39). Según lo narrado por los entrevistados, algunos de los elementos facilitadores fueron la disponibilidad y la reserva del tratamiento en los establecimientos de salud.

Entre las fortalezas del estudio, cabe mencionar su ejecución en el municipio de San Pedro Sula, lugar en donde la tuberculosis ha sido un problema de importancia, así como la detección de las barreras y los elementos facilitadores del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis desde la visión amplia del personal de salud, los pacientes y sus familiares. Se pudo determinar que algunos de los puntos de los pilares 1 y 2 de la estrategia “Fin de la TB” no se han implementado en su totalidad. Entre las limitaciones del estudio, debe mencionarse la calidad de las fuentes secundarias, pues no se contó con la fecha exacta de inicio de los síntomas respiratorios del paciente y otras fechas de interés, lo que pudo afectar el tamaño de la muestra y, con ello, la posibilidad de encontrar diferencias significativas.

Por último, se encontró que en la mayoría de los casos no hubo un diagnóstico oportuno de la tuberculosis como resultado de algunas de las barreras referidas por el personal de salud, los pacientes y sus familiares, lo que ha afectado la cobertura del Programa Nacional de Tuberculosis en San Pedro Sula (cuadro 6).

Con base en estos hallazgos, se sugiere que la SESAL coordine con otras instancias gubernamentales el suministro de apoyo económico a los pacientes con tuberculosis en situación de pobreza, y coordine equipos de trabajo intersectoriales en aquellos sitios con límites fronterizos impuestos por maras y pandillas. Se propone la implementación de charlas educativas en clubes para pacientes y sus familias, y la difusión de mensajes educativos sobre la enfermedad por medio de la radio, la televisión y el sistema educativo formal. Asimismo, debe darse prioridad al enlace entre la SESAL y el sistema de salud privado por medio de protocolos estrictos de evaluación de los pacientes con sospecha de tuberculosis. Se recomienda la creación de sistemas digitales de rápido acceso para la clínica de la enfermedad en los establecimientos de salud, de manera que pueda obtenerse una información más completa del paciente. Todo ello contribuiría a fortalecer la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en Honduras dada la ausencia de un programa nacional de prevención y control como tal.

### Agradecimientos

A la Unidad de Vigilancia de la Salud de la SESAL, que fue la clave para la ejecución del proyecto de investigación en el marco del trabajo de grado de Briana Beltrán.

### Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global de TB 2020. Fecha de consulta: 3 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>
2. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global de TB 2012. Fecha de consulta: 3 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/75938>
3. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global de TB 2013. Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/91355>
4. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global de TB 2016. Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/250441>
5. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global de TB 2017. Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/259366>
6. Organización Mundial de la Salud. Reporte Global TB 2018. Fecha de consulta: 28 de septiembre del 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>
7. Secretaría de Salud de Honduras. Unidad de Vigilancia de la Salud. Resumen de Actividades de TB. I trimestre del 2018. Tegucigalpa: Secretaría de Salud de Honduras; 2018.
8. La Gaceta. Diario Oficial República de Honduras. Reglamento interno de organización y funciones de la Secretaría de Salud. Acuerdo N° 406. Número 33495. Tegucigalpa: La Gaceta; 2014. p. 4-56.
9. Varela-Martínez C. Tuberculosis en las principales ciudades de Honduras desde el enfoque de determinantes sociales. Construyendo una estrategia de salud para el desarrollo humano sostenible. Tesis doctoral. Tegucigalpa: Universidad Autónoma de Honduras; 2017. p. 1-355.
10. Secretaría de Salud de Honduras. Unidad de Vigilancia de la Salud. Informe situación epidemiológica y programática de la TB en Honduras. Tegucigalpa: Secretaría de Salud de Honduras; 2017. p. 26-7.
11. Peters DH, Adam T, Alonge O, Agyepong IA, Tran N. Implementation research: what it is and how to do it. *BMJ*. 2013;347:1-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6753>
12. Pirkis JE, Speed BR, Yung AP, Dunt DR, MacIntyre CR, Plant AJ. Time to initiation of anti-tuberculosis treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:401-6. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90111-2](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90111-2)
13. Petry MN. A comparison of young, middle-aged, and older adult treatment-seeking pathological gamblers. *Gerontologist*. 2002;42:92-9. <https://doi.org/10.1093/geront/42.1.92>



14. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública, métodos cualitativos. Washington, D. C.: OPS; 2006. p. 1-304.
15. Korstjens I, Moser A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 4: Trustworthiness and publishing. *Eur J Gen Pract.* 2018;24:120-4. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1375092>
16. Hernández-Carrera R. La investigación cualitativa a través de entrevistas: su análisis mediante la teoría fundamentada. *Cuestiones Pedagógicas.* 2014;23:187-210.
17. Bronfenbrenner U. *Ecological systems theory.* London: Jessica Kingsley; 1992.
18. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, Glanz K. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ Q.* 1988;15:351-77. <https://doi.org/10.1177/109019818801500401>
19. Sallis JF, Owen N, Fisher EB. Ecological models of health behavior. En: Glanz K, Rimer BV, editors. *Health Behavior and Health Education.* 4<sup>th</sup> edition. San Francisco, CA: Jossey-Bass A Wiley; 2008. p. 465-85.
20. Benjumea-Bedoya D, Becker M, Haworth-Brockman M, Balakumar S, Hiebert K, Lutz JA, *et al.* Integrated Care for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) at a primary health care facility for refugees in Winnipeg, Canada: A mixed-methods evaluation. *Front Public Health.* 2019;7:1-9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00057>
21. Ivankova N, Creswell JW, Stick SL. Using mixed-methods sequential explanatory design: From theory to practice. *Field Methods.* 2006;18:3-20. <https://doi.org/10.1177/1525822X05282260>
22. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución No 008430. Bogotá: Minsalud; 1993. p. 1-19.
23. Tanahashi T. Health service coverage and its evaluation. *Bull World Health Organ.* 1978;56:295-303.
24. Rao S. Tuberculosis and patient gender: An analysis and its implications in tuberculosis control. *Lung India.* 2009;26:46-7. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.48897>
25. La Manna MP, Orlando V, Dieli F, Di Carlo P, Cascio A, Cuzzi G, *et al.* Quantitative and qualitative profiles of circulating monocytes may help identifying tuberculosis infection and disease stages. *PLoS ONE.* 2017;12:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171358>
26. Miandad M, Nawaz-Ul-Huda S, Burke F, Hamza S, Azam M. Educational status and awareness among tuberculosis patients of Karachi. *J Pakistan Med Assoc.* 2016;66: 265-9.
27. Deponti G, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin P de T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: A prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
28. Rodrigo T. Análisis del retraso diagnóstico en tuberculosis. *Rev Enf Emerg.* 2019;18:113-8.
29. Rodríguez DA, Verdonck K, Bissell K, Victoria JJ, Khogali M, Marín D, *et al.* Monitoring delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis in eight cities in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2016;39:12-8.
30. Htun YM, Khaing TMM, Ying Y, Myint Z, Aung ST, Hlaing TM. Delay in diagnosis and treatment among adult multidrug resistant tuberculosis patients in Yangon Regional Tuberculosis Center, Myanmar: A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2018;18:1-13. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3715-4>
31. Gaviria M, Henao HM, Martínez T, Bernal H. Papel del personal de salud en el diagnóstico tardío de la tuberculosis pulmonar en adultos de Medellín, Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;27:83-92.
32. Getnet F, Demissie M, Worku A, Gobena T, Seyoum B, Tschopp R. Determinants of patient delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in Somali pastoralist setting of Ethiopia: A matched case-control study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183391>
33. InSight Crime A. Maras y pandillas en Honduras. 2015. Fecha de consulta: 14 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.insightcrime.org/images/PDFs/2015/MarasHonduras.pdf>
34. Paramasivam S, Thomas B, Chandran P, Thayyil J, George B, Sivakumar CP. Diagnostic delay and associated factors among patients with pulmonary tuberculosis in Kerala. *J Fam Med Prim care.* 2017;6:643-8. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.222052>

35. Arbeláez MP. La reforma del sector salud y el control de la tuberculosis en Colombia. En: Yadón ZE, Gürtler RE, Tobar F, Medici AC. Descentralización y gestión del control de las enfermedades transmisibles en América Latina. Buenos Aires: OPS; 2006. p. 115-28.
36. Ayala-Cerna C, Kroger A. La reforma del sector salud en Colombia y sus efectos en los programas de control de tuberculosis e inmunización. *Cad Saúde Pública*. 2002;18: 1771-81. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000600032>
37. Gebremariam MK, Bjune GA, Frich JC. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: A qualitative study. *BMC Public Health*. 2010;10:1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-651>
38. Awoke N, Dulo B, Wudneh F. Total delay in treatment of tuberculosis and associated factors among new pulmonary TB patients in selected health facilities of Gedeo Zone, Southern Ethiopia 2017/18. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019;2019:1-14. <https://doi.org/10.1155/2019/2154240>
39. Peri AM, Bernasconi DP, Galizz N, Matteelli A, Codecasa L, Giorgio V, *et al*. Determinants of patient and health care services delays for tuberculosis diagnosis in Italy: A cross-sectional observational study. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3609-4>

Artículo original

## Expresión de los componentes del inflammasoma y su relación con los marcadores de riesgo cardiovascular en personas con infección por HIV-1

Kevin León<sup>1</sup>, Damariz Marín-Palma<sup>1,2</sup>, Salomón Gallego<sup>3</sup>, Cristina Yepes<sup>2</sup>, Jhonatan Vélez<sup>2</sup>, Gustavo A. Castro<sup>2</sup>, Fabián Jaimes<sup>4,5</sup>, Natalia Taborda<sup>2,3</sup>, María Teresa Rugeles<sup>2</sup>, Juan C. Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

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

<sup>3</sup> Grupo de Investigaciones Biomédicas Uniremington, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Dirección de Investigaciones, Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Introducción.** La infección por el HIV-1 induce un estado de inflamación crónica en el que participan los inflammasomas. El incremento de los parámetros inflamatorios es mayor en individuos con replicación viral activa que en aquellos con control de la replicación viral. Este proceso desencadena alteraciones metabólicas relacionadas con cambios en el perfil lipídico, lo cual podría incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, incluso en pacientes con terapia antirretroviral.

**Objetivo.** Establecer si existe correlación entre la expresión de los componentes de los inflammasomas y los marcadores de riesgo cardiovascular en individuos con control de la replicación viral y en aquellos con replicación viral activa con terapia antirretroviral o sin ella.

**Materiales y métodos.** Se estudiaron 13 individuos con control de la replicación viral y 40 con replicación viral activa (19 sin terapia antirretroviral y 31 con terapia). Se evaluaron los marcadores clásicos de riesgo cardiovascular y se cuantificó mediante RT-PCR la expresión de los componentes de los inflammasomas (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC, IL-1 $\beta$ , IL-18 y caspasa-1), TLR2, TLR4, TGF- $\beta$  e IL-10.

**Resultados.** Se observó que los pacientes con replicación viral activa y con terapia antirretroviral presentaron un incremento en la expresión de TLR2, TLR4 e IL-18, comparados con los controladores del HIV-1. Además, mostraron grandes valores de triglicéridos y lipoproteína de muy baja densidad (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL), lo que se correlaciona positivamente con la expresión de los componentes de los inflammasomas NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC y caspasa-1.

**Conclusión.** El aumento en la expresión de los componentes de los inflammasomas en los individuos con replicación viral activa y con terapia antirretroviral se correlacionó con las concentraciones de triglicéridos y VLDL, lo que sugiere el papel de la activación inmunitaria y la terapia antirretroviral en el riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** HIV-1; inflammasomas; cardiopatías; replicación viral.

### Expression of the inflammasome components and its relationship with cardiovascular risk markers in people living with HIV-1

**Introduction:** HIV-1 infection induces a chronic inflammatory state in which inflammasomes participate. The increase in inflammatory parameters is higher in individuals with active viral replication (progressors) than in those with viral control (HIV-1 controllers). This process triggers metabolic alterations related to changes in the lipid profile, which could increase the risk of cardiovascular events, even in patients with antiretroviral therapy.

**Objective:** To establish whether there was a correlation between the expression of inflammasome components and cardiovascular risk markers in HIV-1 controllers and progressors with or without antiretroviral therapy.

**Materials and methods:** We studied 13 HIV-1 controllers and 40 progressors (19 without antiretroviral therapy and 31 with therapy) and evaluated in them classic markers of cardiovascular risk. Using RT-PCR we quantified the expression of inflammasome components (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC, IL-1 $\beta$ , IL-18, and caspase-1), TLR2, TLR4, TGF- $\beta$ , and IL-10.

**Results:** Progressors with antiretroviral therapy had an increased expression of TLR2, TLR4, and IL-18 compared to HIV-1 controllers. They also showed high levels of triglycerides and VLDL, which positively correlated with the expression of the inflammasome components NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC, and caspase-1.

**Recibido:** 27/09/2021

**Aceptado:** 29/03/2022

**Publicado:** 08/04/2022

#### Citación:

León K, Marín-Palma D, Gallego S, Yepes C, Vélez J, Castro GA, et al. Expresión de los componentes del inflammasoma y su relación con los marcadores de riesgo cardiovascular en personas con infección por HIV-1. *Biomédica*. 2022;42:329-41.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6320>

#### Correspondencia:

Juan C. Hernández, Grupo Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

Teléfono: (+574) 219 6482

[juankhernandez@gmail.com](mailto:juankhernandez@gmail.com)

#### Contribución de los autores:

Natalia Taborda, Juan C. Hernández y María Teresa Rugeles: formulación del proyecto

Kevin León, Damariz Marín, Salomón Gallego,

Natalia Taborda, María Teresa Rugeles y Juan C.

Hernández: preparación del manuscrito

Gustavo A. Castro, Fabián Jaimes y Kevin León:

reclutamiento de los participantes

Gustavo A. Castro: evaluación clínica de los

participantes

Cristina Yepes, Jhonatan Vélez, Kevin León y

Damariz Marín-Palma: pruebas de laboratorio

Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

#### Financiación:

Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Universidad Cooperativa de Colombia y Corporación Universitaria Remington

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Conclusion:** Progressors receiving antiretroviral therapy exhibited an increased expression of the inflammasome components, which correlated with the levels of triglycerides and VLDL. This supports the role of inflammation in cardiovascular risk during HIV-1 infection.

**Keywords:** HIV-1; inflammasomes; heart diseases; virus replication.

La infección por el HIV-1 es un problema de salud pública global, pues tiene una carga importante de morbimortalidad. Entre las personas con infección por HIV-1, se encuentran diferentes patrones de progresión de la infección; la mayoría, denominados "progressors" típicos (sin control de la replicación viral), desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) al cabo de 5 a 10 años en ausencia de la terapia antirretroviral combinada (*Combined Antiretroviral Therapy*, cART). Sin embargo, existe un grupo de denominados "controladores" del HIV-1 (con control de la replicación viral) en ausencia de dicha terapia y mantienen cargas virales menores de 2.000 copias/ml (1,2).

La historia natural de la infección por HIV-1 se caracteriza por el establecimiento de un estado inflamatorio crónico, el cual se asocia con una mayor progresión a sida, especialmente en aquellos individuos que no están recibiendo terapia antirretroviral combinada (3). Múltiples mecanismos se asocian con el desarrollo de la activación persistente de la respuesta inmunitaria, entre los que se encuentran la replicación viral activa, la translocación microbiana desde el intestino a la circulación sistémica, la alteración de la microbiota intestinal, las coinfecciones crónicas, la pérdida de células que regulan la respuesta inmunitaria, y el daño generalizado de los tejidos linfoides (4,5). En este sentido, la infección por HIV-1 se asocia con un acentuado incremento en la producción de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18 (6,7), algunas de las cuales, como la IL-1 $\beta$  y la IL-18, se han correlacionado directamente con una mayor replicación viral *in vitro* (8,9), pues pueden promover la actividad de transcripción del HIV-1, como es el caso de la IL-1 $\beta$  (10).

La IL-1 $\beta$  y la IL-18 son citocinas proinflamatorias que requieren de un proceso de maduración proteolítico para adquirir su forma biológicamente activa. Dicho proceso se lleva a cabo principalmente en plataformas multiproteicas denominadas inflammasomas (11,12). Estos complejos presentan receptores citosólicos de la familia de los *NOD-like receptors* (NLR), que hacen parte de un grupo de mediadores importantes de la respuesta inmunitaria innata llamados receptores de reconocimiento de patrones (*Pattern Recognition Receptor*, PRR), entre los cuales se encuentran los receptores de tipo *toll* (TLR) 2 y 4, que se activan gracias a la presencia de estructuras moleculares conservadas en los microorganismos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP) o moléculas derivadas del daño causado a las células en diversos procesos inflamatorios (*Damage-Associated Molecular Patterns*, DAMP) (13).

Los inflammasomas mejor descritos incluyen el NLRP1, el NLRP3, el NLRC4 y el AIM2, los cuales participan en la maduración proteolítica de citocinas de la familia de la IL-1 (10). Estos inflammasomas están conformados comúnmente por una molécula sensora, en la mayoría de ellos un NLR, una proteína adaptadora denominada ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase activation and recruitment domain*) y la caspasa-1, la cual tiene actividad efectora durante la piroptosis cuando está en su forma biológicamente activa (14).

En estudios recientes, se ha sugerido que los inflammasomas podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la infección por HIV-1, ya que el

virus sirve como primera señal para la activación del inflamasoma NLRP3 por medio de la vía de señalización del NF- $\kappa$ B (15). De hecho, previamente demostramos que, comparados con individuos que tienen control de la replicación del HIV-1, aquellos sin este control tienen una mayor expresión de IL-1 $\beta$ , IL-18 y caspasa-1 en células mononucleares de sangre periférica (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC) y en tejido linfoide asociado con la mucosa del tubo digestivo (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT) (16). Además, en quienes no hay control de la replicación viral, se observa un incremento en otros componentes del inflamasoma, como la proteína ASC, la cual se correlaciona directamente con la carga viral (17).

Aunque la implementación de la terapia antirretroviral combinada ha aumentado la calidad y expectativa de vida de las personas con infección por HIV-1, actualmente se observa un aumento de otras enfermedades que se originan tanto por los efectos crónicos de la infección como por los efectos adversos del tratamiento. De hecho, se ha reportado que los pacientes con algunos esquemas específicos de la terapia antirretroviral combinada presentan una mayor prevalencia de enfermedades no relacionadas con el sida, entre ellas, alteraciones metabólicas como la dislipidemia, y resistencia a la insulina, lo que a su vez incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y se relaciona con los efectos descritos de la terapia antirretroviral combinada en el sistema cardiovascular, así como con la activación inmunológica persistente ante la presencia de péptidos virales (18,19).

En el contexto de estas complicaciones, es necesario tener en cuenta las vías metabólicas e inflamatorias implicadas en el aumento del riesgo cardiovascular durante la infección por HIV-1. Diversos biomarcadores tradicionales de riesgo cardiovascular se han asociado con la activación de los inflamasomas (20,21), entre ellos, el colesterol total, las lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad [*High Density Lipoproteins* (HDL), *Low Density Lipoproteins*, (LDL) y *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL)] y los triglicéridos. El inflamasoma NLRP3 y algunos otros se han asociado con la formación de placas ateromatosas por aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, disfunción mitocondrial, ruptura de los lisosomas y generación de estrés en el retículo endoplásmico (22,23). Además de las alteraciones en los inflamasomas, las personas con infección por HIV-1 presentan alteraciones en otros marcadores de inflamación relacionados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, tales como la proteína C reactiva ultrasensible, la IL-6, el TNF- $\alpha$ , el CD14 soluble, el CD163 soluble y marcadores metabólicos como los niveles de glucosa en sangre, de dímero D y de creatinina (24,25). Sin embargo, aún no es claro el papel que cumplen estos componentes inflamatorios, especialmente los inflamasomas, en el aumento del riesgo cardiovascular en las personas con infección por HIV-1 (26,27).

En el presente estudio, se evaluaron marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular en pacientes con control de la replicación del HIV-1 y sin control, y se evaluó su potencial correlación con la expresión de componentes de los inflamasomas NLRP1, NLRP3, NLRC4 y AIM2.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño y población de estudio***

Se hizo un estudio transversal analítico de 63 personas con infección por HIV-1-sida en Medellín (Colombia) clasificadas como:

- i. individuos con control de la replicación viral (C, n=13) con diagnóstico de infección por HIV-1, por lo menos, un año antes, que no recibían la terapia antirretroviral y tenían una carga viral menor de 2.000 copias/ml (1);
- ii. individuos sin control de la replicación viral (P, n=19) con evidencia de progresión (recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> menor de 500 células/μl y una carga viral superior a 2.000 copias/ml) (28) y que no habían recibido terapia antirretroviral combinada, y
- iii. individuos sin control de la replicación viral con terapia (n=31) que en el momento de ingreso al estudio se encontraban bajo terapia antirretroviral combinada, con un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> mayor de 250 células/μl y carga viral indetectable (<40 copias/ml).

No se incluyeron personas con diagnóstico o historia previa de eventos cardiovasculares o diabetes, ni aquellos con tratamiento inmunomodulador, mujeres gestantes o en lactancia, ni individuos con procesos neoplásicos activos diagnosticados o alguna otra comorbilidad específica que pudiese ocasionar un sesgo en los resultados.

#### **Toma de las muestras**

Se extrajeron 10 ml de sangre periférica por venopunción en tubos Vacutainer con EDTA; a partir de esta, se obtuvieron el plasma y las células mononucleares de sangre periférica por medio de un gradiente de densidad, utilizando Ficoll Histopaque -1077 (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA). Estas células se preservaron a -80 °C hasta su procesamiento en TRIzol (Invitrogen, Life Technologies, CA) para su posterior purificación y la extracción de ARN.

#### **Cuantificación de moléculas inflamatorias mediante PCR en tiempo real**

Para la extracción del ARN total se usó Direct-zol RNA MiniPrep™, siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración del ARN se cuantificó por espectrofotometría en un equipo NanoDrop 1000™ (Thermo Scientific, Wilmington, USA).

Se trataron 250 ng de ARN de una pureza entre 1,8 y 2 con DNAsa I, RNase-free™ (Qiagen, Hilden, Germany). La síntesis del ADNc se hizo con el High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit™ (Applied Biosystems, Foster City, California, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Por último, se cuantificó la expresión génica de los TLR2 y TLR4, de los componentes de los inflamomas, NLRP3, NLRP1, NLRC4, AIM2, IL-1β, IL-18, ASC y caspasa-1, y de las citocinas reguladoras IL-10 y TGF-β, mediante PCR en tiempo real y empleando el estuche Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (Fermentas, Hanover, MD, USA). Se utilizó el gen constitutivo β-actina para la normalización y reporte de unidades relativas de transcritos (*Relative Transcript Units*, RTU) (cuadro suplementario 1).

#### **Evaluación de parámetros bioquímicos**

Mediante ensayos colorimétricos (Biosystems; Costa Brava 30, Barcelona, España), se evaluaron los siguientes parámetros bioquímicos relacionados con el perfil lipídico: colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos. Además, se cuantificaron la glucemia en estado basal, el dímero D, la proteína C reactiva ultrasensible y la creatinina, como parámetros adicionales. Estas mediciones se hicieron en un laboratorio clínico certificado de Medellín. Se determinaron los niveles séricos de los siguientes marcadores inmunológicos mediante

pruebas inmunoenzimáticas: sCD14 (Human Soluble Cluster of Differentiation 14 (CD14)- MBS2514176\_COA) (MyBioSource, San Diego, USA); sCD163 (Human sCD163 Ready-SET-Go 88-50360-22) (Affymetrix eBioscience, Viena, Austria); IL-18 (Human IL-18 Matched Antibody Pairs BMS267/2MST) (eBioscience, Vienna, Austria), e IL-6 (BD OptEIA) (BD Biosciences).

### **Análisis estadístico**

Debido al escaso número de individuos sin terapia antirretroviral combinada con control o sin control de la replicación viral, no fue posible alcanzar el tamaño de muestra deseado, por lo que la población de estudio se estableció a conveniencia. El análisis estadístico se llevó a cabo usando el paquete estadístico GraphPad Prism 7.0™ (San Diego, CA, USA). Para evaluar la distribución de probabilidades de las variables analizadas (normalidad), se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las medias se compararon mediante un análisis de varianza (ANOVA) y, las medianas, con la prueba de Kruskal-Wallis, según correspondiera. Para las correlaciones se emplearon pruebas de Pearson o Spearman. En todos los análisis se consideró un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos**

Los participantes del estudio dieron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Medellín (acta: 0800-015). Los aspectos éticos se ajustaron a las normas nacionales e internacionales sobre la confidencialidad de los datos obtenidos y la garantía de la seguridad del paciente, siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki, el reporte Belmont y las pautas del CIOMS.

## **Resultados**

### **Características clínicas y sociodemográficas**

Se incluyeron 63 personas con infección por HIV-1; el 40,3 % de ellas correspondía a mujeres y, el 59,7 %, a hombres. Los individuos incluidos en el grupo P (sin control de la replicación viral) presentaban recuentos menores de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y mayores cargas virales, en comparación con aquellos incluidos en los grupos C (con control de la replicación viral) y PT (sin control de la replicación viral y con terapia). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HIV-1 fue significativamente mayor en el grupo PT que en el P ( $p < 0,001$ ), pero similar al del grupo C. No se observaron diferencias significativas al comparar los grupos C y P. Las principales características de los participantes del estudio se resumen en el cuadro 1.

Los niveles séricos de los marcadores metabólicos (glucemia y creatinina) y de reacción inflamatoria (hs-PCR, dímero-D, sCD14, sCD163, IL-16 e IL-18) no mostraron diferencias significativas en los grupos evaluados (figura suplementaria 1).

### **Expresión de los componentes de los inflamasomas**

La expresión de NLRP3 fue significativamente mayor en el grupo PT que en el grupo P ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, al comparar los tres grupos de estudio en cuanto a la expresión de NLRP1, NLRC4 y AIM2, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (figura 1A-D). Los individuos del PT presentaron una mayor expresión de TLR2 y TLR4, comparados con los del grupo C ( $p < 0,05$ ) (figura 1E-F).

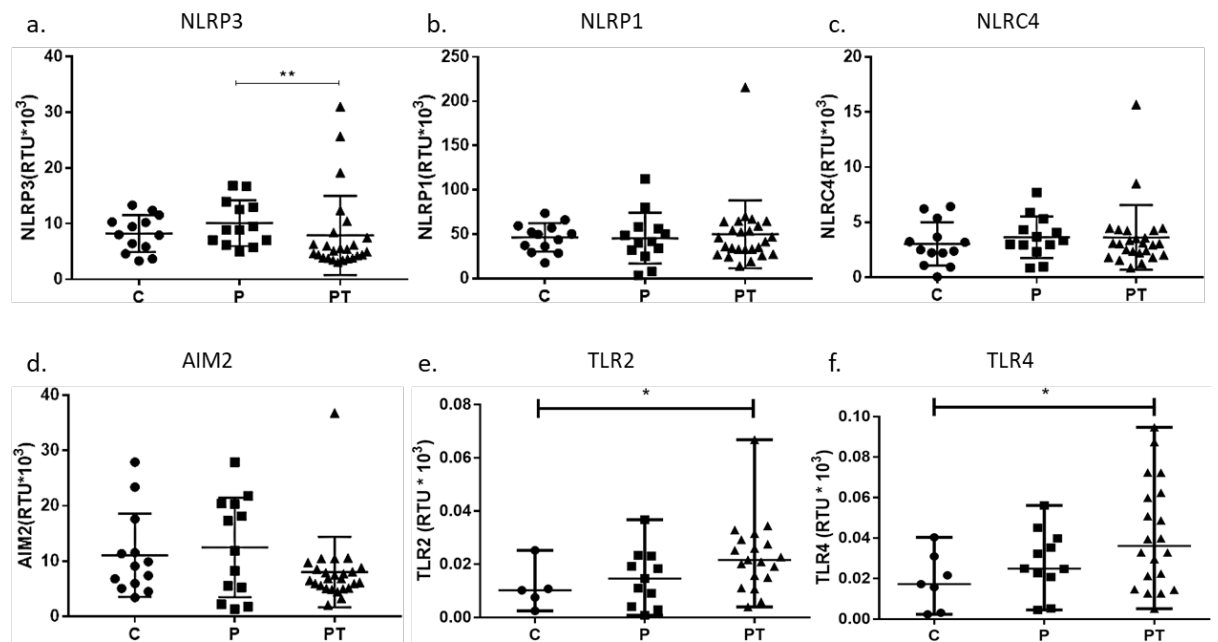
La expresión de IL-18 fue significativamente elevada en individuos del grupo PT en comparación con los grupos C y P ( $p < 0,01$ ), en tanto que la expresión de IL-1 $\beta$  fue mayor en el grupo P que en el C ( $p > 0,05$ ). Por su parte, la proteína adaptadora ASC y la caspasa-1 no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio (figura 2A-D).

En la cuantificación de la expresión génica de las citocinas reguladoras IL-10 y TGF- $\beta$ , se encontró un aumento estadísticamente significativo del TGF- $\beta$  en los grupos C y PT en comparación con el grupo P ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ , respectivamente), y de IL-10 en el grupo P en comparación con el grupo PT ( $p > 0,05$ ) (figura 2E-F).

**Cuadro 1.** Características clínicas y demográficas de la población de estudio

	C (n=13)	P (n=19)	PT (n=31)
Hombres - Mujeres	8 - 6	7 - 7	15 - 10
Edad en años, mediana (Q1-Q3)	29 (25,5 - 45)	30 (25,75 - 34,75)	36 (27,5 - 42,5)
Tiempo de diagnóstico, meses (Q1-Q3)*	42 (31 - 87)	25 (7 - 36)	96 (45 - 139)
LT CD4+ células/ $\mu$ l (Q1-Q3)	859 (523 - 1050)	421 (276 - 538)	648 (363 - 886)
LT CD8+ células/ $\mu$ l (Q1-Q3)	734 (420 - 1808)	823 (307 - 1109)	673 (464 - 970)
Relación CD4/CD8 (Q1-Q3)	1,3 (0,6 - 1,7)	0,5 (0,3 - 1,3)	1(0,8 - 1,2)
Carga viral copias/ml (Q1-Q3)	310 (153 - 731)	22.200 (10.733 - 48.735)	40 (40 - 40)

\* P Vs. PT:  $p < 0,001$



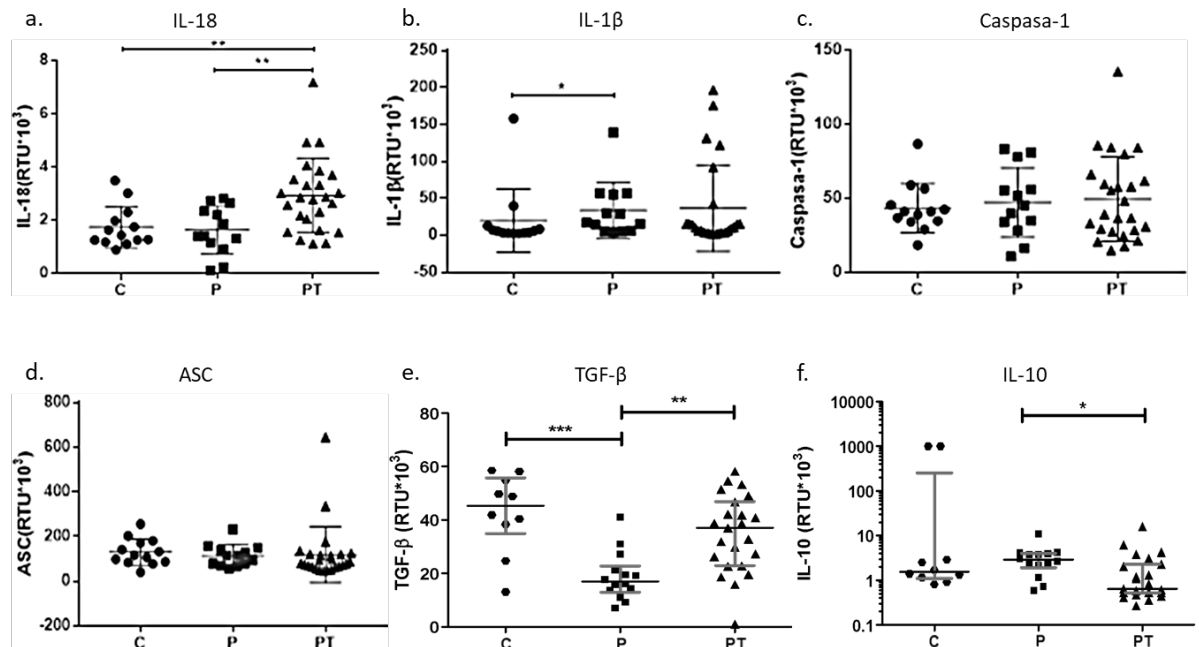
C: con control de la replicación viral; P: sin control de la replicación viral; PT: sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral combinada; RTU: unidades de transcritos relativos a  $\beta$ -actina.

Las comparaciones se hicieron con la prueba de Kruskal-Wallis y aplicando *post hoc* el test de Dunn.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

**Figura 1.** Expresión génica de los componentes de TLR2, TLR4 y de los inflamasomas NLRP1, NLRP3, NLRC4 y AIM2





C: con control de la replicación viral; P: sin control de la replicación viral; PT: sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral combinada; RTU: unidades de transcritos relativos a  $\beta$ -actina).

Las comparaciones se realizaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y aplicando *post hoc* el test Dunn.

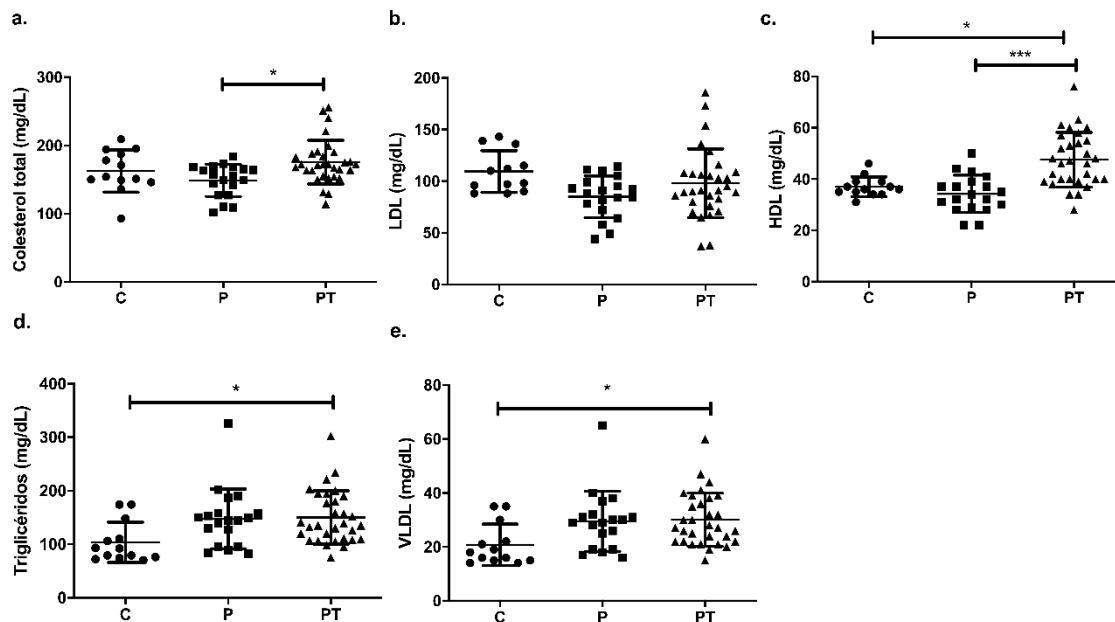
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

**Figura 2.** Expresión génica de citocinas reguladoras y proinflamatorias

### Perfil lipídico

Se determinaron los marcadores de riesgo cardiovascular estandarizados como colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos. Resulta interesante señalar que el grupo de individuos PT exhibía mayores niveles séricos de: colesterol total que el grupo P (mediana: 172 mg/dl Vs. 155 mg/dl;  $p < 0,05$ ); de triglicéridos que el grupo C (mediana: 135 mg/dl Vs. 92 mg/dl;  $p < 0,05$ ); de HDL que los grupos P (mediana: 46,5 mg/dl Vs. 34 mg/dl;  $p < 0,001$ ) y C (mediana: 46,5 mg/dl Vs. 36 mg/dl;  $p < 0,05$ ), y de VLDL que el grupo C (mediana: 38 mg/dl Vs. 26 mg/dl;  $p < 0,05$ ) (figura 3). Al notar las diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del perfil lipídico, especialmente de triglicéridos, VLDL y HDL, con los resultados notoriamente mayores en el grupo PT comparado con los otros dos grupos de estudio, se hicieron análisis de correlación con la expresión de los componentes de los inflamasomas, en especial con los niveles de triglicéridos y VLDL, pues al aumentar representan un mayor riesgo cardiovascular (29). Se evidenciaron correlaciones positivas entre los niveles de triglicéridos y las VLDL con los componentes de los inflamasomas (figura 4).

Los resultados de las mediciones de otros marcadores de riesgo cardiovascular, como la proteína C reactiva ultrasensible, el dímero D, la creatinina y otros marcadores inflamatorios como sCD14, sCD163 y la IL-6, no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (figura suplementaria 1). También, se hicieron correlaciones entre los niveles de creatinina en sangre y los componentes de los inflamasomas en el grupo de individuos PT, hallándose una correlación negativa entre la tasa de función renal y la expresión de dichas moléculas (NLRP3, NLRP4, ASC e IL-1 $\beta$ ) (figura suplementaria 2).

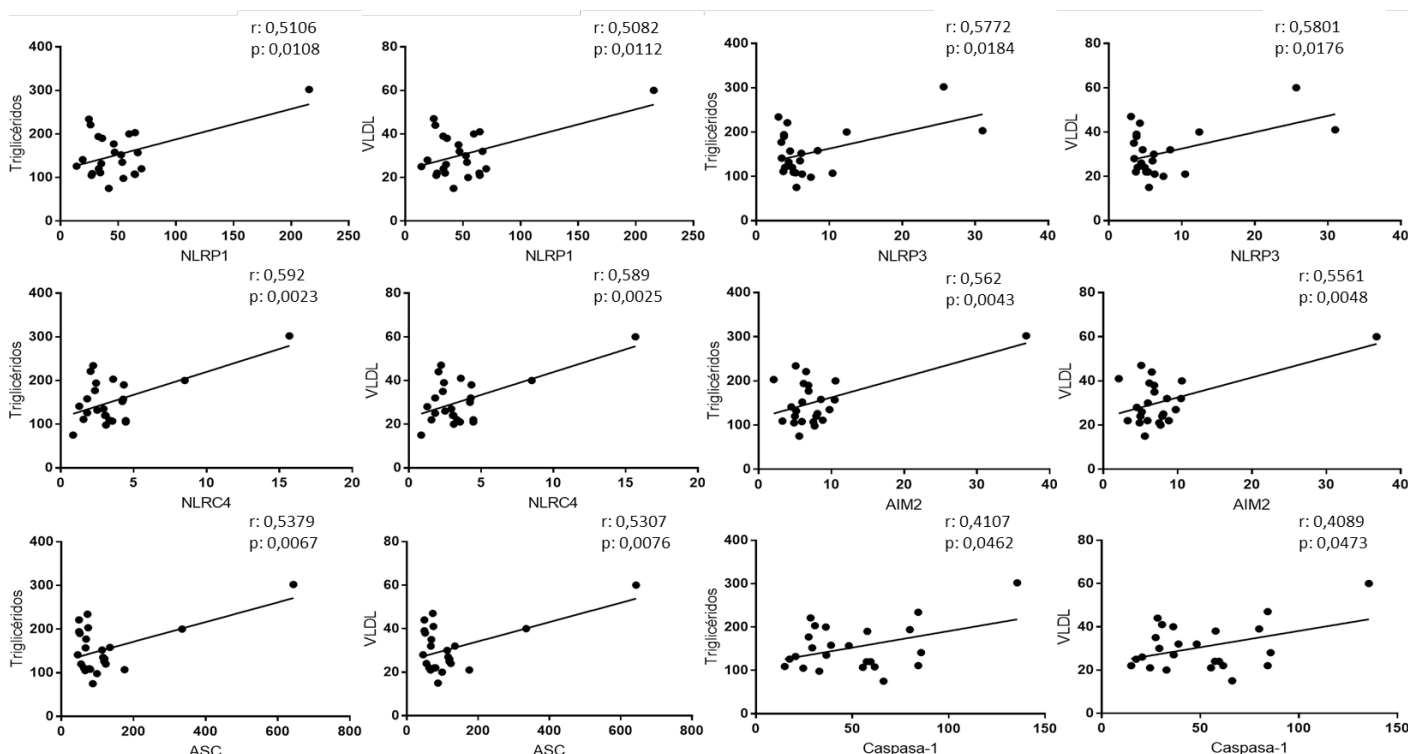


C: con control de la replicación viral; P: sin control de la replicación viral; PT: sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral combinada.

Las comparaciones se realizaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y aplicando post hoc el test de Dunn.

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

**Figura 3.** Perfil lipídico



**Figura 4.** Correlación entre los valores del perfil lipídico y los componentes del inflamasoma en pacientes sin control de la replicación viral y con terapia, y correlación entre NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC y caspasa-1 con triglicéridos y VLDL. Se utilizaron las pruebas de Pearson y Spearman, según la normalidad de los datos. El valor de p y r se indican en cada figura. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p<0,05.

## Discusión

En la literatura se ha descrito el papel que juegan las alteraciones metabólicas como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Uno de los mecanismos involucrados en estas afecciones es la formación de ateromas, los cuales disminuyen progresivamente el calibre intraluminal de los vasos sanguíneos, favoreciendo su taponamiento e incrementando el riesgo de episodios coronarios agudos debido a la formación de trombos (30), muy asociada con la reacción inflamatoria, y el papel crucial de los inflamasomas en la fisiopatología de estas alteraciones (14,31,32).

Por ello, en el presente estudio, se exploró la relación entre algunos marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular y los componentes de los inflamasomas y moléculas involucradas en su activación en individuos con control de la replicación del HIV-1 y sin control de ella, con terapia antirretroviral o sin ella. Nuestros resultados evidenciaron que los individuos sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral exhibían un aumento en la expresión de los componentes de los inflamasomas, lo cual se correlacionó con los niveles de triglicéridos y VLDL, y sugiere un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes. En estudios previos, también se ha demostrado aumento en la expresión de los componentes de los inflamasomas en pacientes que recibían terapia antirretroviral combinada (33) e, incluso, la activación del inflamasoma inducida por inhibidores de la transcriptasa inversa como el abacavir (34).

Los inflamasomas participan en la maduración de la IL-18 y la IL-1 $\beta$  (20,35), las cuales juegan un papel crucial en la generación de células espumosas derivadas de macrófagos o células endoteliales. Dichos efectos proinflamatorios pueden ser modulados por las HDL (36). Sin embargo, las células espumosas aumentan el reclutamiento de células inflamatorias alrededor de las placas ateromatosas en las paredes internas de las arterias, favoreciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (37).

Cabe resaltar que el grupo de pacientes sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral mostró un aumento significativo en la expresión de TLR2 y TLR4, lo que sugiere que, a pesar del adecuado control virológico inducido por la terapia antirretroviral combinada, en ellos se mantiene un ambiente proinflamatorio (38), posiblemente porque el tiempo de diagnóstico (y probablemente de infección) fue mayor en ellos, o por la influencia de los fármacos antirretrovirales (39,40).

Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la expresión de la proteína adaptadora ASC entre los grupos de estudio, en análisis previos de personas con infección por HIV-1, se ha reportado una mayor expresión de esta proteína, la cual participa en el desarrollo de la respuesta inflamatoria (17). Estos datos contrastantes podrían deberse al limitado tamaño muestral o a diferencias no exploradas aquí.

Por otra parte, una vez se logra controlar la replicación viral mediante la terapia antirretroviral combinada, las enfermedades cardiovasculares se convierten en la mayor causa de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por HIV-1 (41), lo que no depende solamente de los mecanismos proinflamatorios ya descritos, sino también, de otros factores como el tabaquismo, las alteraciones endocrino-metabólicas, la hipertensión arterial sistémica y los diferentes esquemas de terapia antirretroviral combinada (42). De hecho, en los individuos PT se observó una correlación positiva

entre los niveles de triglicéridos y de VLDL con componentes inflamatorios como la expresión de los inflamasomas NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2 y otros asociados, como la proteína adaptadora ASC y la caspasa-1. Estos resultados podrían explicarse por la capacidad que tiene el HIV-1 de activar las cascadas moleculares de la inflamación, lo que genera alteraciones en el metabolismo de los lípidos y, en consecuencia, un aumento del riesgo cardiovascular (12,43).

Por otra parte, en el grupo sin control de la replicación viral y sin terapia se observó disminución de la expresión del TGF- $\beta$  en comparación con los otros dos grupos, lo cual podría deberse a alteraciones asociadas con la replicación viral. Sin embargo, en otros estudios se han reportado niveles de TGF- $\beta$  más altos en las personas con infección por HIV-1-sida antes de iniciar la terapia antirretroviral combinada, que disminuyen luego de 6 a 12 meses de tratamiento (44). Esta citocina tiene un importante papel antiaterosclerótico y su neutralización en modelos de ratón ha favorecido la pérdida de estabilidad de las placas ateromatosas, la cual incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares (45).

Por otra parte, la expresión de la IL-10 fue significativamente menor en el grupo PT que en el P. En estudios previos, se ha demostrado que los niveles de esta citocina no guardan relación con la terapia antirretroviral combinada o el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (46) y, aunque se ha descrito su papel protector para evitar la formación de placas ateromatosas en modelos *in vitro* (47), en estudios más recientes se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (48,49).

Por último, aunque no se observaron diferencias significativas en parámetros clínicos asociados con el incremento del riesgo cardiovascular, tales como la proteína C reactiva ultrasensible, el dímero D, la creatinina y la glucemia en ayunas (30), en el perfil lipídico se encontraron niveles de colesterol total, VLDL y triglicéridos más altos en el grupo de pacientes sin control de la replicación viral y con terapia. Esto concuerda con estudios previos que muestran que, aunque las personas con infección por HIV-1-sida que reciben terapia antirretroviral combinada pueden tener un control virológico adecuado, persisten procesos activos de inflamación asociados a alteraciones en los niveles de los parámetros lipídicos que pueden incrementar el riesgo cardiovascular (50). Entre dichos mecanismos, se encuentran la activación inmunitaria persistente que favorece el desarrollo del síndrome metabólico, así como el tratamiento con algunos fármacos antirretrovirales, especialmente inhibidores de la proteasa, que afectan diferencialmente los niveles de colesterol y triglicéridos (51-53). Aunque sería interesante explorar esta asociación en nuestra población, en el estudio no fue posible estratificar el grupo de individuos PT en función de los diferentes esquemas disponibles de terapia antirretroviral combinada y el tiempo de tratamiento.

En conclusión, los pacientes sin control de la replicación viral y con terapia antirretroviral registraron un incremento en la expresión de los componentes de los inflamasomas, lo cual se correlaciona con los niveles de triglicéridos y de VLDL, y sugiere que factores como la activación inmunológica y la terapia antirretroviral están involucrados en el incremento del riesgo cardiovascular.

### Agradecimientos

A Sarita M. Oyuela, por su apoyo en el reclutamiento de los pacientes, y a Diana M. Giraldo, por la revisión crítica del manuscrito.

## Referencias

1. Walker BD. Elite control of HIV Infection: Implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med.* 2007;15:134-6.
2. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers. *Yale J Biol Med.* 2017;90:245-59.
3. Deeks S, Tracy R, Douek D. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013;39:633-45. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.001>. **Systemic**
4. Deeks S. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med.* 2009;14:118-23
5. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015;235:229-41. <https://doi.org/10.1002/path.4449>
6. Kedzierska K, Crowe SM. Cytokines and HIV-1: Interactions and clinical implications. *Antivir Chem Chemother.* 2001;12:133-50. <https://doi.org/10.1177/095632020101200301>
7. Ahmad R, Sindhu STA, Toma E, Morisset R, Ahmad A. Elevated levels of circulating interleukin-18 in human immunodeficiency virus-infected individuals: Role of peripheral blood mononuclear cells and implications for AIDS pathogenesis. *J Virol.* 2002;76:12448-56. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.24.12448-12456.2002>
8. Granowitz E V, Saget BM, Wang MZ, Dinarello CA, Skolnik PR. Interleukin 1 induces HIV-1 expression in chronically infected U1 cells: Blockade by interleukin 1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein type 1. *Mol Med.* 1995;1:667-77. <https://doi.org/10.1007/bf03401607>
9. Shapiro L, Puren AJ, Barton HA, Novick D, Peskind RL, Shenkar R, *et al.* Interleukin 18 stimulates HIV type 1 in monocytic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:12550-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12550>
10. Swingler S, Easton A, Morris A. Cytokine augmentation of HIV-1 LTR-driven gene expression in neural cells. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8:487-93. <https://doi.org/10.1089/aid.1992.8.487>
11. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018;269:262-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>
12. Mullis C, Swartz TH. NLRP3 Inflammasome signaling as a link between HIV-1 infection and atherosclerotic cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:1-11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00095>
13. Yazdi AS, Ghoreschi K. The interleukin-1 family. *Adv Exp Med Biol.* 2016;941:21-9. <https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5>
14. Broz P, Monack DM. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:551-65. <https://doi.org/10.1038/nri3479>
15. Hernández JC, Latz E, Urcuqui-Inchima S. HIV-1 induces the first signal to activate the NLRP3 inflammasome in monocyte-derived macrophages. *Intervirology.* 2014;57:36-42. <https://doi.org/10.1159/000353902>
16. Feria MG, Taborda NA, Hernández JC, Rugeles MT. HIV replication is associated to inflammasomes activation, IL-1 $\beta$ , IL-18 and caspase-1 expression in GALT and peripheral blood. *PLoS One.* 2018;13:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192845>
17. Ahmad F, Mishra N, Ahrenstorf G, Franklin BS, Latz E, Schmidt RE, *et al.* Evidence of inflammasome activation and formation of monocyte-derived ASC specks in HIV-1 positive patients. *AIDS.* 2018;32:299-307. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001693>
18. Bociaga-Jasik M, Polus A, Góralaska J, Śliwa A, Rażny U, Zdzienicka A, *et al.* Metabolic complications and selected cytokines in HIV-infected individuals. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124:27-35. <https://doi.org/10.20452/pamw.2073>
19. Umeh OC, Currier JS. Lipids, metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005;2:132-9. <https://doi.org/10.1007/s11904-005-0006-6>
20. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:104-16. <https://doi.org/10.1038/nri3793>

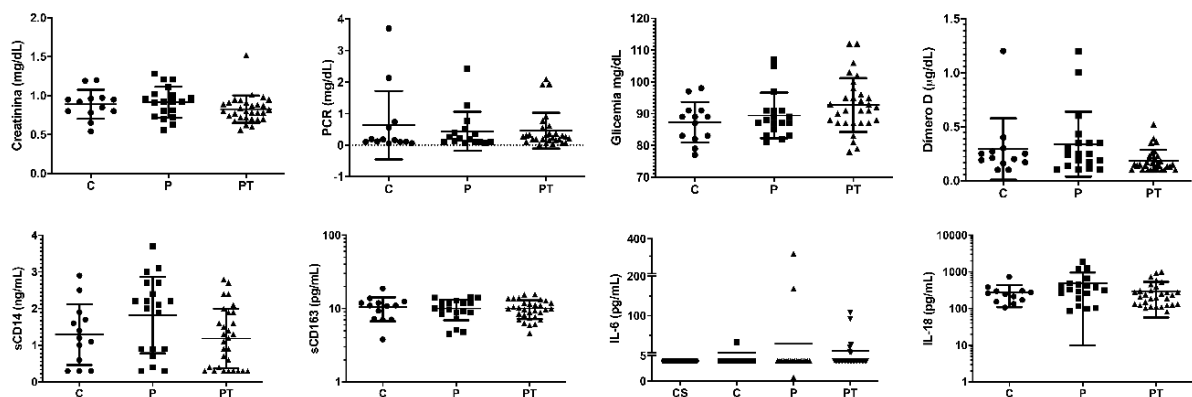
21. Arias-Pérez R, Álvarez N, Sánchez-Gómez C, Flórez-Álvarez L, Marín-Palma D, Taborda NA, *et al.* Alteración en la expresión de proteínas transportadoras de colesterol y moléculas inmunomoduladoras en pacientes con VIH-1. *Kasmera*. 2021;49:1-13. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4780969>
22. Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, Sahebkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2018;233:2116-32. <https://doi.org/10.1002/jcp.25930>
23. Tabares-Guevara J, Villa-Pulgarín J, Hernández JC. Atherosclerosis: Immunopathogenesis and strategies for immunotherapy. *Immunotherapy*. 2021;13:1. <https://doi.org/https://doi.org/10.2217/imt-2021-0009>
24. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Ischemic heart disease in HIV: An in-depth look at cardiovascular risk. *Rev Española Cardiol*. 2016;69:1204-13. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.10.005>
25. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, *et al.* Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART. *Viruses*. 2019;11:1-19. <https://doi.org/10.3390/v11030200>
26. Marín-Palma D, Castro GA, Cardona-Arias JA, Urcuqui-Inchima S, Hernández JC. Lower high-density lipoproteins levels during human immunodeficiency virus type 1 infection are associated with increased inflammatory markers and disease progression. *Front Immunol*. 2018;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01350>
27. Marín-Palma D, Cardona-Arias JA, Hernández JC. Factores inmunológicos relacionados con VIH-1 en pacientes colombianos. *Revista Ciencias de la Salud*. 2019;17:245-58. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7927>
28. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Domínguez K, Mitsch A, McKenna MT. *et al.* Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-12.
29. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, *et al.* Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127-35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1001689>
30. Thomas MR, Lip GYH. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017;120:133-49. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309955>
31. Yvan-Charvet L, Bonacina F, Guinamard RR, Norata GD. Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1393-407. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz127>
32. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, *et al.* Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:1-7. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0435-z>
33. Bandera A, Masetti M, Fabbiani M, Biasin M, Muscatello A, Squillace N, *et al.* The NLRP3 inflammasome is upregulated in HIV-infected antiretroviral therapy-treated individuals with defective immune recovery. *Front Immunol*. 2018;9:1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00214>
34. Toksoy A, Sennefelder H, Adam C, Hofmann S, Trautmann A, Goebeler M, *et al.* Potent NLRP3 inflammasome activation by the HIV reverse transcriptase inhibitor abacavir. *J Biol Chem*. 2017;292:2805-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.749473>
35. Luo H, He J, Qin L, Chen Y, Chen L, Li R, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response. *Clin Exp Immunol*. 2020;203:66-79. <https://doi.org/10.1111/cei.13510>
36. Taborda NA, Blanquiceth Y, Urcuqui-Inchima S, Latz E, Hernández JC. High-density lipoproteins decrease proinflammatory activity and modulate the innate immune response. *J Interf Cytokine Res*. 2019;39:760-70. <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0029>
37. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2278-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.028>
38. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211-5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>

39. Hocini H, Bonnabau H, Lacabaratz C, Lefebvre C, Tisserand P, Foucat E, *et al.* HIV controllers have low inflammation associated with a strong HIV-specific immune response in blood. *J Virol.* 2019;93:1-14. <https://doi.org/10.1128/jvi.01690-18>
40. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, immune activation, and antiretroviral therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017;14:93-100. <https://doi.org/10.1007/s11904-017-0356-x>
41. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: Mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:745-59. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0219-9>
42. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, *et al.* Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140:e98-124. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000695>
43. Hsue PY, Waters DD. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2018;138:1113-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036211>
44. Osuji FN, Onyenekwe CC, Ahaneku JE, Ukibe NR. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J Biomed Sci.* 2018;25:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0490-9>
45. Theron AJ, Anderson R, Rossouw TM, Steel HC. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of Non-AIDS-defining fibrotic disorders. *Front Immunol.* 2017;8:1-15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01461>
46. Orsilles MÁ, Pieri E, Cooke P, Caula C. IL-2 and IL-10 serum levels in HIV-1-infected patients with or without active antiretroviral therapy. *Apmis.* 2006;114:55-60. [https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm\\_108.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_108.x)
47. Girndt M, Köhler H. Interleukin-10 (IL-10): An update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1976-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg311>
48. Lu S, Zhong J, Huang K, Zhou H. Association of IL-10-1082A/G polymorphism with cardiovascular disease risk: Evidence from a case-control study to an updated meta-analysis. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:1-11. <https://doi.org/10.1002/mgg3.888>
49. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU, *et al.* The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1207-16. <https://doi.org/10.2215/CJN.08660813>
50. Kaplan RC, Landay AL, Hodis HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, *et al.* Potential cardiovascular disease risk markers among HIV-infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60:359-68. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31825b03be>
51. Masenga S, Elijovich F, Koethe J, Hamooya B, Heimburger D, Munsaka S, *et al.* Hypertension and metabolic syndrome in HIV-infected patients. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s1190-020-01089-3>
52. Ji S, Xu Y, Han D, Peng X, Lu X, Brockmeyer NH, *et al.* Changes in lipid indices in HIV+ cases on HAART. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/2870647>
53. Castro G, León K, Marín-Palma D, Oyuela S, Cataño-Bedoya JU, Duque-Botero J, *et al.* Evaluation of differences in metabolic and immunologic markers and cardiovascular risk in HIV-1 patients. *Revista Ciencias de la Salud.* 2021;19:1-18. <https://doi.org/https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a>

### Archivos suplementarios

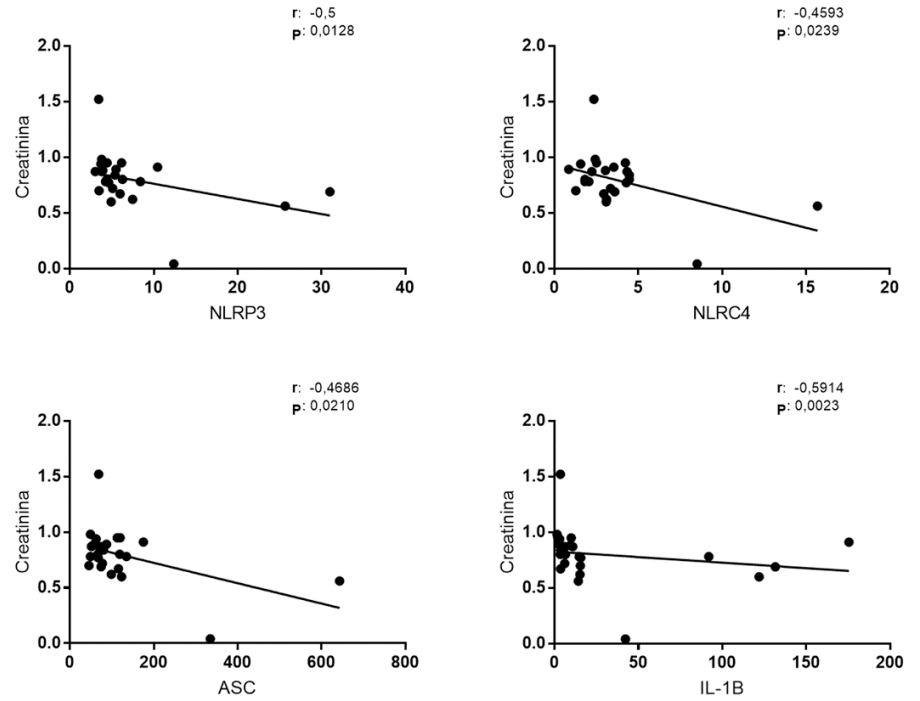
**Cuadro S1.** Secuencia de los iniciadores empleados y las temperaturas de hibridación

Gen	Secuencia de iniciadores 5'-3'	Temperatura de hibridación (° C)
IL-1β	Fw: CTTTGCCGATCCGCCGC Rv: ATCACGCCCTGGTGCCTGG	60
IL18	Fw: ATGGCTGCTGAACCAGTAGAAG Rv: CAGCCATACCTCTAGGCTGGC	62
NLRP3	Fw: AGCACCAGCCAGAGTCTAAC Rv: CCCCACCACAATCTCCGAAT	57
NLRP1	Fw: CTATACTCCCGAGGCATCCTT Rv: GGTCTTGAAGTCAGTGTGAGT	56
NLRC4	Fw: CTCTCATGGTGAAGCCAGTCC Rv: ACAGAGACTTGACTATGTAATCC	56
AIM2	Fw: AAGCGCTGTTTGCCAGTTAT Rv: CACACGTGAGGCGCTATTTA	55
ASC	Fw: AACCCAAGCAAGATGCGGAAG Rv: TTAGGGCCTGGAGGAGCAAG	62
Caspasa-1	Fw: CAAGGTGCTGAACAAGG Rv: GGGCATAGCTGGGTTGTC	60
TLR2	Fw: GGCCAGCAAATTACCTGTGTG Rv: CCAGGTAGGTCTTGGTGTTC	63
TLR4	Fw: CTGCAATGGATCAAGGACCA Rv: TCCACTCCAGGTAAGTGTT	61
β-actina	Fw: CTTTGCCGATCCGCCGC Rv: ATCACGCCCTGGTGCCTGG	60
TGF-β	Fw: CAGCAACAATTCCTGGCGATA Rv: AAGGCGAAAGCCCTCAATTT	60
IL-10	Fw: GCTGAGAACCAAGACCCAGAC Rv: GGAAGAAATCGATGACAGCG	60



**Figura S1.** Cuantificación de otros marcadores metabólicos e inflamatorios: marcadores metabólicos (glucemia y creatinina) y de reacción inflamatoria (hs-PCR, dímero-D, sCD14, sCD163, IL-6 e IL-18). Las comparaciones se hicieron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y el test de Dunn post hoc. Todos los valores de p fueron superiores a 0,05.





**Figura S2.** Correlación entre los niveles de creatinina y los componentes del inflamasoma pacientes sin control de la replicación viral y con terapia: correlación entre NLRP3, NLRC4, ASC e IL-1 $\beta$  y creatinina. Las correlaciones se evaluaron con las pruebas de Pearson y Spearman según la normalidad de los datos. Los valores de p y r se indican en cada figura; se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Artículo original

## Hipertiroidismo en niños y adolescentes: experiencia en un hospital universitario en Colombia

Judith Sofía García<sup>1</sup>, María Paula Sarmiento<sup>1</sup>, Jesús David Bello<sup>2</sup>, Nora Alejandra Zuluaga<sup>1,3</sup>, Adriana Carolina Forero<sup>1,3</sup>, Laura Fernanda Niño-Serna<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Programa de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

**Introducción.** El hipertiroidismo es una condición heterogénea caracterizada por la producción excesiva de hormonas tiroideas. Su aparición en la edad pediátrica representa un reto diagnóstico y terapéutico.

**Objetivo.** Describir las características clínicas y paraclínicas, así como la evolución y las diferencias entre las principales causas etiológicas de los pacientes con hipertiroidismo atendidos por el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, entre el 1° de julio de 2015 y el 30 de junio de 2020.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio observacional transversal con recolección retrospectiva de la información.

**Resultados.** Se incluyeron 54 pacientes con una edad media de 11,9 años, 72,2 % de ellos mujeres. El 11,1 % tenía antecedentes familiares de enfermedad de Graves y 29,6 % de otras enfermedades tiroideas. El bocio fue la manifestación clínica más frecuente (83,3 %). El 92,6 % había recibido terapia con metimazol, el 79,6 % requirió betabloqueador y el 11,2 % necesitó una terapia farmacológica adicional. Se presentaron reacciones adversas a la medicación en el 16,7 %. En el 20,4 % de los pacientes hubo resolución del hipertiroidismo (espontánea: 9,3 %; posterior a la ablación con yodo radiactivo: 9,3 %, y después de la cirugía: 1,9 %).

**Conclusión.** El hipertiroidismo es una enfermedad con manifestaciones clínicas diversas. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves, seguida por la hashitoxicosis. En este estudio, la hashitoxicosis fue más frecuente que en estudios previos. La duración y los efectos secundarios del tratamiento farmacológico fueron similares a los reportados previamente, pero es de resaltar la mayor frecuencia de agranulocitosis en nuestra población.

**Palabras clave:** hipertiroidismo; tirotoxicosis; enfermedad de Graves; autoinmunidad; adolescente; niño.

### Hyperthyroidism in children and adolescents: Experience in a university hospital in Colombia

**Introduction:** Hyperthyroidism is a heterogeneous condition characterized by the excessive production of thyroid hormones. It represents a diagnostic and therapeutic challenge.

**Objective:** To describe the clinical and paraclinical characteristics and the evolution and differences between the main etiologies in patients with hyperthyroidism treated by the Pediatric Endocrinology Service at the *Hospital Universitario San Vicente Fundación* in Medellín, Colombia, between July 1<sup>st</sup>, 2015, and June 30<sup>th</sup>, 2020.

**Materials and methods:** We conducted a cross-sectional observational study with retrospective data collection.

**Results:** We included 54 patients with a mean age of 11.9 years, 72.2% of whom were female; 85.2% had no history of comorbidities related to autoimmunity; 11.1% had a family history of Graves' disease, and 29.6% of other thyroid diseases. Goiter was the most frequent clinical manifestation (83.3%) and 92.6% of the patients received treatment with methimazole, 79.6% required beta-blockers, and 11.2% additional drug therapy. Adverse drug reactions occurred in 16.7% of the patients and in 20.4% there was a resolution of hyperthyroidism (spontaneous: 9.3%; after radio-iodine ablation: 9.3%, and after surgery: 1.9%).

**Conclusion:** Hyperthyroidism is a disease with diverse clinical manifestations. Its most frequent cause is Graves' disease followed by hashitoxicosis, which in this study had a higher frequency than that reported in the literature. The duration and side effects of pharmacological treatment were similar to those previously reported, but the higher frequency of agranulocytosis is noteworthy.

**Keywords:** Hyperthyroidism; thyrotoxicosis; Graves' disease; autoimmunity; adolescent; child.

**Recibido:** 02/08/2021

**Aceptado:** 29/03/2022

**Publicado:** 06/05/2022

#### Citación:

García JS, Sarmiento MP, Bello JD, Zuluaga NA, Forero AC, Niño LF. Hipertiroidismo en niños y adolescentes: experiencia en un hospital universitario en Colombia. *Biomédica*. 2022;42:342-54. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6244>

#### Correspondencia:

María Paula Sarmiento, Calle 61 No 75-116, Medellín, Colombia  
Teléfono: (+57) (316) 833 8003  
mpsarmiento4@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el diseño del protocolo, la recolección de datos, el análisis de resultados y la elaboración del manuscrito final.

#### Financiación:

Este estudio se financió con recursos propios de los autores.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El hipertiroidismo se define como el aumento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (1). La causa más frecuente de hipertiroidismo en niños es la enfermedad de Graves, un trastorno autoinmunitario resultante de la estimulación del receptor de tirotropina ejercida por autoanticuerpos, cuya patogenia se relaciona con una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos (2,3).

En general, el hipertiroidismo es menos frecuente en niños que en adultos, pues solo representan el 5 % del total de los casos. Los datos epidemiológicos disponibles en la edad pediátrica son limitados, pero, en algunos países, principalmente en el norte de Europa y China, se han informado tasas de incidencia que van de 1 a 6,5 por 100.000 personas al año (1,4).

El hipertiroidismo plantea un reto en el ejercicio de la endocrinología pediátrica porque no siempre es posible hacer un diagnóstico etiológico preciso, las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser confusas y no hay unanimidad en cuanto al tiempo de tratamiento con fármacos antitiroideos antes de considerar una terapia definitiva. Además, puede presentarse con síntomas neuropsiquiátricos que suelen atribuirse a otras condiciones, lo que genera retraso en el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo, y afecta significativamente la calidad de vida del paciente (5).

Hasta donde sabemos, en Colombia solo se ha publicado un estudio observacional en población infantil en el que se evaluaba la eficacia y la seguridad de un fármaco antitiroideo para la enfermedad de Graves en 20 pacientes menores de 18 años, y se describían algunas de las características clínicas de la enfermedad (6). No obstante, en ningún estudio de las bases de datos analizadas, se evaluaban ampliamente las manifestaciones clínicas iniciales, antropometría, estadio puberal, criterios diagnósticos, tratamiento y reacción terapéutica, en pacientes hipertiroides con la enfermedad de Graves u otras causas de hipertiroidismo.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y paraclínicas, y la evolución del hipertiroidismo, en los pacientes atendidos por el servicio de endocrinología pediátrica en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín, así como explorar algunas diferencias entre la enfermedad de Graves y la hashitoxicosis.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño del estudio***

Se hizo un estudio observacional transversal con recolección retrospectiva de la información de pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertiroidismo clínico y subclínico, evaluados en la consulta externa de endocrinología pediátrica en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín entre el 1° de julio de 2015 y el 30 de junio de 2020.

Los casos potenciales se seleccionaron de los registros de historia clínica electrónica de la institución mediante la búsqueda de los códigos diagnósticos CIE-10 relacionados con (E05) tirotoxicosis [hipertiroidismo]. Después, estos se digitaron en un formulario diseñado por los investigadores, en el que se registraron variables sociodemográficas, características clínicas, pruebas de laboratorio e imágenes diagnósticas, así como enfermedades asociadas con el hipertiroidismo, tratamientos recibidos, efectos secundarios y la resolución o falta de mejoría de la enfermedad. Para disminuir la posibilidad de sesgos de información, se hizo una prueba piloto inicial en

la que los investigadores reunieron datos a partir de las mismas historias y verificaron su coherencia.

La interpretación de los estudios de laboratorio se basó en los rangos de referencia propios del laboratorio de origen o los de LabCorp: TSH, 0,6-5,5 uU/ml en prepúberes y 0,5-4,8 uU/ml en púberes; T4 total, 5,5-12,8 ug/dl en prepúberes y 4,9-13 ug/dl en púberes; T4L, 0,8-2,2 ng/dl en prepúberes y 0,8-2,3 ng/dl en púberes; y T3, 119-218 ng/dl en prepúberes y 80-185 ng/dl en púberes (7).

Los anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidada, anti-TPO), antitiroglobulina, anti-Tg) y los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb), se evaluaron con el registro numérico del resultado. Además, se incluyó la lectura como positivos o negativos según el rango de referencia de cada laboratorio o según los reportados en LabCorp (anti-Tg positivo >100 UI/ml, anti-TPO positivo >20 UI/ml, TRAb positivo >1,5 U/L) (7).

Las variables antropométricas se evaluaron según las curvas de la OMS con Anthro y Anthro plus. Para el análisis de estas variables, se excluyeron los pacientes con síndrome de Down.

### **Definiciones**

*Tirotoxicosis*: manifestaciones clínicas y bioquímicas resultantes de la exposición de los diferentes tejidos a la acción del exceso de hormonas tiroideas, sin consideración de la fuente hormonal.

*Hipertiroidismo clínico*: presencia de una TSH suprimida, con T4 libre (T4L) y T3 elevadas.

*Hipertiroidismo subclínico*: presencia de TSH suprimida, con T4L y T3 normales.

*Enfermedad de Graves*: cuadro clínico de hipertiroidismo, con alguno de los siguientes: TRAb positivos; signos sugestivos de la enfermedad, como oftalmopatía o aumento difuso de la captación del radioisótopo en la gammagrafía; tirotoxicosis persistente por más de dos años sin ninguna otra causa.

*Fase tirotóxica de la tiroiditis linfocítica crónica o hashitoxicosis*: estado de tirotoxicosis con, al menos, uno de los dos anticuerpos positivos (anti-TPO o anti-TG) en ausencia de otra causa identificada.

*Tormenta tiroidea*: episodio agudo de exacerbación de la tirotoxicosis que conduce a disfunción multiorgánica. Se manifiesta típicamente con taquicardia, fiebre y alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares o del sistema nervioso central.

### **Criterios de selección**

*Inclusión*: pacientes menores de 18 años con códigos diagnósticos relacionados con hipertiroidismo según la CIE-10.

*Exclusión*: pacientes con historia clínica incompleta para la confirmación del diagnóstico de hipertiroidismo, diagnóstico descartado por resultados o pacientes no evaluados por endocrinología pediátrica.

### Análisis de datos

Para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias y proporciones; para las cuantitativas, se evaluó la normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y, según esta, se calcularon medidas de tendencia central (mediana o media) con su respectiva medida de dispersión (rango intercuartílico, RIC, o desviación estándar, DE). Se hizo un análisis exploratorio que evaluaba las diferencias entre la enfermedad de Graves y la hashitoxicosis, utilizando el test exacto de Fisher o de ji al cuadrado para las variables categóricas, según el caso, y la prueba t de Student, para las cuantitativas. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. La información se analizó con el programa SPSS versión 20 (Inc., Chicago, IL, USA).

### Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital San Vicente Fundación.

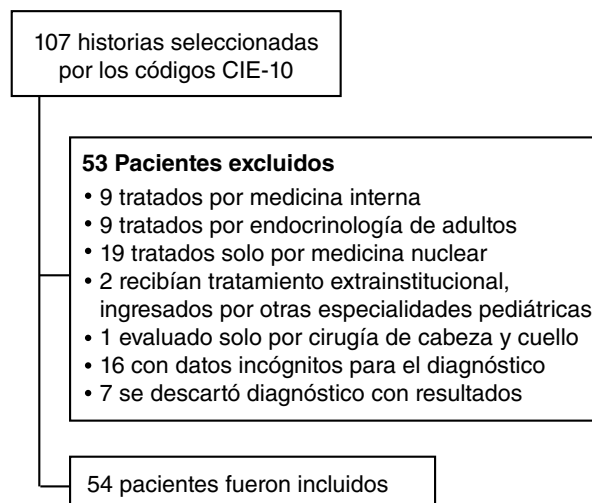
### Resultados

Se incluyeron 54 pacientes con una edad media en el momento de la primera consulta de  $12,4 \pm 3,4$  años; la mayoría (77 %) estaba en el rango de 10 a 18 años y solo el 5,5 % tenía menos de cinco años (figura 1). El 51,9 % (n=28) se había diagnosticado en otra institución. Las características demográficas se amplían en el cuadro 1.

En el momento del diagnóstico, la edad media era de  $11,9 \pm 3,3$  años. La mayoría de los pacientes se encontraba entre los 10 y los 18 años (32 mujeres y 12 hombres), seguidos del grupo entre los 5 y los 10 años (5 mujeres y 2 hombres). En el 68,5 % de los pacientes, se había registrado el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, con una mediana de tres meses (RIC=2-6 meses) y, en el 62 % (22 pacientes), fue de cinco meses o menos.

El 85,2 % de los pacientes no tenía antecedentes relevantes, seis pacientes (11,1 %) tenían trisomía 21 y, dos, vitíligo (3,7 %). Asimismo, el 57,4 % no tenía antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y otros hallazgos se presentan en el cuadro 1.

**Figura 1.** Flujograma de selección de pacientes



**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de la población (N=54)

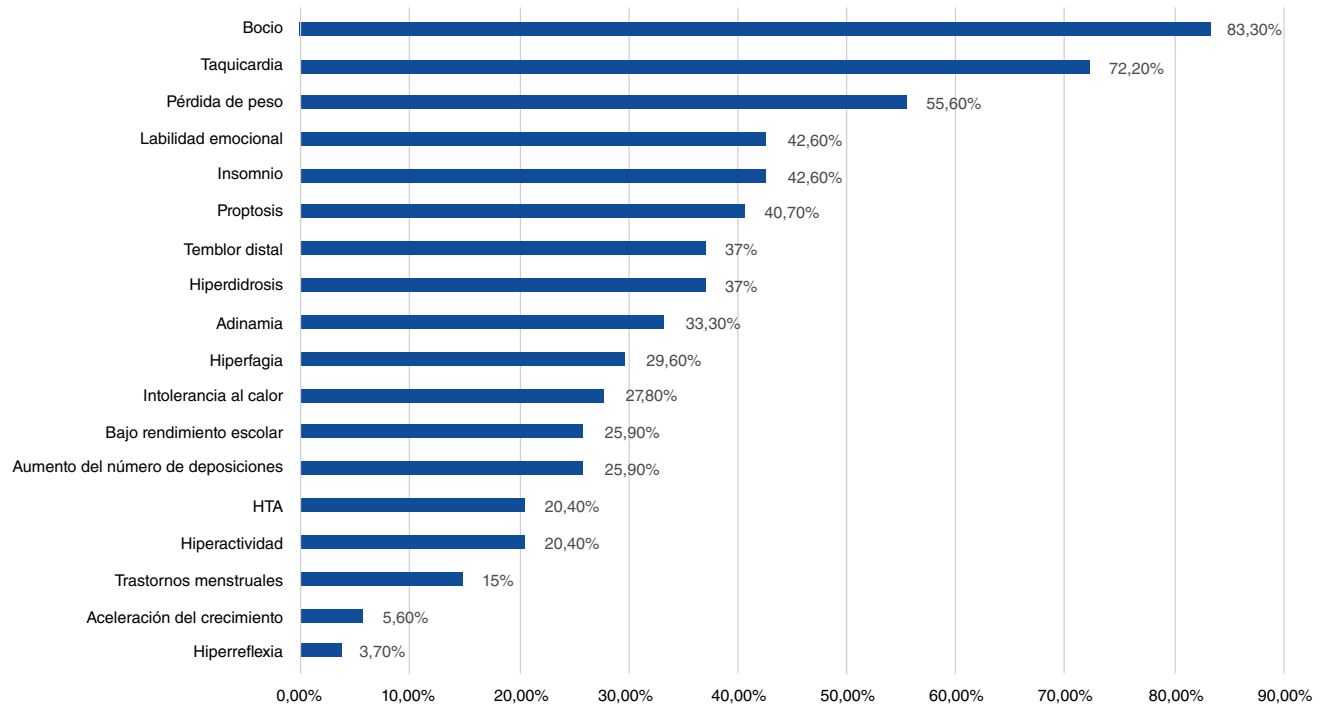
Variable	Media (años)	DE (años)	Mínimo (años)	Máximo (años)
Edad				
En primera consulta	12,4	3,4	2,4	17,9
En momento del diagnóstico	11,9	3,3	2,4	17
	<b>n</b>		<b>%</b>	
Sexo				
Femenino	39			72,2
Masculino	15			27,8
Procedencia				
Área rural	5			9,3
Área urbana	49			90,7
Residencia				
Medellín y municipios del área metropolitana	42			77,8
Municipios antioqueños diferentes al área metropolitana	8			14,8
Municipios fuera de Antioquia	4			7,4
Desarrollo puberal en el momento del diagnóstico				
Tanner 1	12			22,2
Tanner 2	5			9,3
Tanner 3	8			14,8
Tanner 4	15			27,8
Tanner 5	14			25,9
Comorbilidades relacionadas con autoinmunidad				
Trisomía 21	6			11,1
Vitiligo	2			3,7
Ninguno	46			85,2
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea				
Trastorno tiroideo no especificado	16			29,6
Enfermedad de Graves	6			11,1
Cáncer de tiroides	1			1,9
Ninguno	31			57,4

En cuanto a las variables antropométricas, la media de la talla estaba en  $0,06 \pm 1$  DE; un paciente estaba por debajo de  $-2,0$  DE (baja talla) y cuatro estaban por encima de  $+2,0$  DE (talla alta). La media del índice de masa corporal (IMC) para la edad fue de  $-0,19$  DE ( $\pm 1,2$  DE, mínimo:  $-3,6$ , máximo:  $2,24$ ).

La manifestación clínica más frecuente fue el bocio, presente en el 83,3 % de los casos, seguida de taquicardia (72,2 %), pérdida de peso (55,6 %), insomnio (42,6 %), labilidad emocional (42,6 %) y proptosis (37 %). La frecuencia de los diferentes signos y síntomas se puede ver en detalle en la figura 2.

La valoración de los primeros exámenes de laboratorio registrados en la consulta de endocrinología, mostró TSH suprimida, con una mediana de 0,005 uU/ml (RIC=0,001-0,01); el 92,5 % tenía niveles de TSH  $<0,1$  uU/ml. Los valores de T4L estaban elevados, con una mediana de 3 ng/dl (RIC=2,29-5,16 ng/dl), así como los niveles de T3 total, con una mediana de 345 ng/dl (RIC=199-520 ng/dl). El 64,8 % tenía reporte de anti-TPO y el 46,2 %, de anti-Tg, con resultados positivos en el 80 % y el 52 % de los casos, respectivamente. Con respecto a la valoración de los TRAbs, se encontraron resultados en el 26 % de los pacientes y, de estos, el 78,5 % era positivo. En el cuadro 2 se describen las medianas y los RIC de los diferentes resultados de laboratorios.

En el 90,7 % de los pacientes se tenían resultados de ecografía, los que revelaron bocio difuso en el 77,6 % y nódulo único en solo el 4 %. En el cuadro 3 se presentan los hallazgos de imágenes para el total de la muestra y se comparan los resultados entre las dos causas más frecuentes.



**Figura 2.** Frecuencia de manifestaciones clínicas de la población con hipotiroidismo (n=54)

**Cuadro 2.** Resumen de resultados de laboratorio

Laboratorio	n	Resultado	Mínimo y máximo	Interpretación
TSH (uU/ml)	54	0,005 (0,001-0,01)*	0,00-0,39	Suprimida, 100 %
T4 (ug/dl)	10	22 (13,8-26,6)*	8,46-129	Elevada, 70 %
T4L (ng/dl)	49	2,9 (2,3-5,0)*	0,6-10,6	Elevada, 73,4 %
T3 (ng/dl)	31	345 (199-520)*	127-1880	Elevada, 77,4 %
Anti TPO (IU/ml)	35	172 (39-575)*	0-1466	Positivos, 80 %
Anti TG (IU/ml)	25	71 (15-681)*	0-2257	Positivos, 52 %
TRAbs (U/L)	14	18,6±14,6**	0,7-40	Positivos, 78,5 %

\* Mediana y RIC

\*\* Media y DE

Se practicó gammagrafía tiroidea en el 48,1 % de los pacientes: 76,9 % con hipercaptación y 19,2 % con hipocaptación. La mediana del porcentaje de captación fue de 12,4 % (RIC=4,6-24 %). En dos (3,7 %) pacientes se detectó un nódulo hipercaptante.

Con los datos disponibles, se logró establecer la causa del hipertiroidismo en el 81,5 % de los pacientes, así: enfermedad de Graves (76 %), hashitoxicosis (22 %) y nódulo hiperfuncionante (2 %).

Al analizar las opciones terapéuticas, el 92,6 % de los pacientes fue tratado con fármacos antitiroideos, todos con una mediana de dosis máxima recibida de metimazol de 0,5 mg/kg/día (rango: 0,2 a 2,4 mg/kg/día). Solo un paciente recibió propiltiouracilo en dosis de 5,4 mg/kg/día. El medicamento se distribuyó en dos dosis al día en el 64,8 % de los casos, una vez al día en el 24,1 % y tres dosis al día en el 1,9 %. El 81,5 % de los pacientes recibió tratamiento con betabloqueadores: propranolol en el 79,6 % y metoprolol en el 1,9 %. En un 11,2 % de los pacientes, se requirió otro medicamento adicional: colestiramina en un 9,3 % y colesiteramina más lugol en el 1,9 %.

**Cuadro 3.** Comparación de características sociodemográficas y clínicas según la causa etiológica

Variable	Toda la población (N=54)	Enfermedad de Graves (n=34)	Hashitoxicosis (n=10)	p
<b>Hallazgos sociodemográficos</b>				
Edad en meses, media (DE)	143 (± 40)	144 (± 46)	158 (± 35)	0,37 <sup>a</sup>
Sexo femenino	39 (72,2 %)	25/33 (75,7 %)	8/10 (80%)	1,0 <sup>b</sup>
Talla/edad, media (DE)	-0,11 (± 1,18)	0,17 (± 1)	0,33 (± 1,3)	0,71 <sup>a</sup>
IMC/edad, media (DE)	0,19 (± 1,2)	-0,46 (± 1,3)	0,25 (± 1,2)	0,17 <sup>a</sup>
Trisomía 21	6 (11,1 %)	4/33 (12,1 %)	1/10 (10 %)	0,84 <sup>c</sup>
<b>Manifestaciones clínicas</b>				
Taquicardia	39 (72,2 %)	25/34 (73,5 %)	7/10 (70 %)	1,0 <sup>b</sup>
Pérdida de peso	30 (55,6 %)	21/34 (62 %)	4/10 (40 %)	0,28 <sup>b</sup>
Insomnio	23 (42,6 %)	14/34 (41 %)	4/10 (40 %)	1,0 <sup>b</sup>
Hipertensión arterial	11 (20,4 %)	6/34 (17,6 %)	1/10 (10 %)	1,0 <sup>b</sup>
Hiperactividad	11 (20,4 %)	7/34 (20,5 %)	2/20 (20 %)	1,0 <sup>b</sup>
Bajo rendimiento escolar	14 (25,4 %)	7/34 (20,5 %)	5/10 (50 %)	0,1 <sup>b</sup>
Bocio	45 (83,3 %)	29/34 (85 %)	7/10 (70 %)	0,001 <sup>b</sup>
Proptosis	22 (40,7 %)	20/34 (59 %)	0	0,34 <sup>b</sup>
Hiperhidrosis	20 (37 %)	10/34 (29 %)	5/10 (50 %)	0,27 <sup>b</sup>
<b>Laboratorios</b>				
Anti-TPO positivos /medidos	26/32 (80 %)	18/24 (75 %)	8/8 (100 %)	0,29 <sup>b</sup>
Anti-TG positivos /medidos	13/25 (52 %)	7/17 (41 %)	4/5 (80 %)	0,31 <sup>b</sup>
TRAbs positivos /medidos	11/14 (78,5 %)	11/11 (100 %)	0/3	0,003 <sup>b</sup>
<b>Ecografía tiroidea</b>				
Bocio difuso	38/49 (77,6 %)	22/29 (75,8 %)	7/10 (70 %)	1,0 <sup>b</sup>
Bocio multinodular	4/49 (8,2 %)	4/29 (13,7 %)	0	
Nódulo único	2/49 (4,0 %)	1/29 (3,4 %)	0	
Tiroides normal	5/49 (10,2 %)	0	3/10 (30 %)	
<b>Ecogenicidad</b>				
Homogénea	11/49 (22,4 %)	6/29 (20,6 %)	4/10 (40 %)	0,66 <sup>b</sup>
Heterogénea	38/49 (77,5 %)	23/29 (79,3 %)	6/10 (60 %)	
<b>Gammagrafía tiroidea</b>				
Captación homogénea	17/26 (65,3 %)	14/20 (70 %)	4/5 (80 %)	1,0 <sup>b</sup>
Captación heterogénea	7/26 (26,9 %)	6/20 (30 %)	1/5 (20 %)	
Hipercaptante	20/26 (76,9 %)	18/20 (90 %)	0	
Hipocaptante	5/26 (19,2 %)	2/20 (10 %)	4/5 (80 %)	0,03 <sup>b</sup>
Normocaptante	1/26 (3,8 %)	0	1/5 (20 %)	
<b>Tratamiento</b>				
Metimazol	50 (92,6 %)	32/34 (94,1 %)	9/10 (90 %)	0,4 <sup>b</sup>
Propranolol	42 (77,8 %)	27/34 (79,4 %)	7/10 (70 %)	0,48 <sup>b</sup>
Colestiramina	6 (11,1 %)	6/34 (17,6 %)	0	0,36 <sup>b</sup>
Yodoablación	9 (20,4 %)	9/34 (26,4 %)	0	0,053 <sup>b</sup>
Resolución hipertiroidismo	11 (20,4 %)	5/34 (14,7%)	4/10 (40 %)	0,56 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> t Student<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher<sup>c</sup> ji al cuadrado

En el 74 % (n=40) de los pacientes se pudo analizar la presencia de reacciones adversas a los medicamentos antitiroideos en el seguimiento clínico y en los exámenes de laboratorio. El 22,5 % de los pacientes con información disponible presentó reacciones adversas, entre ellas, leucopenia (11,1 %), elevación de transaminasas (7,4 %), agranulocitosis (5,6 %), ictericia, mialgias, artralgias y fiebre (1,8 % cada una). El 77,5 % de los pacientes no presentó ningún efecto adverso con el tratamiento. La media de tiempo para la aparición de las reacciones adversas a la medicación fue de 10 meses (rango: 2 a 35 meses) según los datos disponibles, de 6 de los 9 pacientes que presentaron dichas reacciones.

De los 9 pacientes que presentaron reacciones adversas, se redujo la dosis en 3 casos, se suspendió el medicamento en 5 casos, y se lo cambió con posterior ablación con yodo radiactivo en un caso.



La duración media del tratamiento para lograr la normalización de T4L fue de 7,5 meses (DE  $\pm$  7,4 meses, rango: 1 a 24 meses) y de 7,1 meses para el T3 total (DE  $\pm$  6,8 meses, rango: 1 a 24 meses) según los datos de 14 (25,9 %) de los 54 pacientes con esta información para la T4 y de 10 (18,5 %) pacientes para la T3.

En cuanto a la resolución del hipertiroidismo, en 21 (38,8 %) pacientes no se disponía de datos en este sentido debido a que no continuaron el seguimiento en la institución; de los 33 restantes, en 11 (20,3 %) hubo resolución del hipertiroidismo: espontánea en 5 (45,5 %) pacientes, posterior a la ablación con yodo en otros 5 (45,5 %) y después de la cirugía en uno (9 %).

La duración media del tratamiento antes de decidir el manejo definitivo fue de 22,5 meses (DE  $\pm$  18 meses, mínimo 3 meses y máximo 60 meses). Por un lado, el manejo con ablación con yodo radiactivo se indicó en 10 pacientes (18,5 %), en dos (20 %) por complicaciones con el medicamento anti-tiroideo y en 8 (80 %) porque el hipertiroidismo no remitió con el manejo farmacológico. De este grupo de pacientes tratados con yodoterapia, 3 (30 %) no regresaron a control en el hospital después de practicarla, por lo que no se pudo establecer si hubo o no resolución del hipertiroidismo; uno (10 %) no recibió el tratamiento en la institución y se desconoce su evolución posterior, y en otro (10 %) la condición no remitió tras la primera dosis por lo que se indicó una segunda. Solo un paciente (1,9 %) requirió manejo quirúrgico con hemitiroidectomía por nódulo autónomo. El otro caso de nódulo, un paciente con trisomía 21 y TRAbs positivos, se manejó como una enfermedad de Graves con nódulo.

Del total de pacientes, el 61 % (33 pacientes) recibía aún fármacos anti-tiroideos en la última consulta y, hasta ese momento, la mediana de duración del tratamiento era de 10 meses (RIC=4-27,5 meses, mínimo un mes, máximo 60 meses).

En cuanto a las complicaciones, seis pacientes presentaron crisis tirotóxicas: dos (3,7 %) de ellos en el momento del diagnóstico y cuatro (7,4 %) durante la evolución, incluido un caso de tormenta tiroidea. Además, se encontró oftalmopatía de Graves en 20 (37 %) de los 54 pacientes, todos en manejo convencional del hipertiroidismo y sin necesidad de glucocorticoides.

## Discusión

Este estudio consistió en una descripción de las características clínicas, de los resultados de laboratorio y del tratamiento de los pacientes atendidos por hipertiroidismo en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital universitario en Medellín.

La media de la edad en el momento del diagnóstico fue de 11,9 años, el grupo etario más afectado fue el de 10 a 18 años (77 %) y hubo un predominio del sexo femenino (72,2 %), lo cual corresponde con lo reportado en diferentes estudios, que informan una frecuencia más alta en las niñas que en los niños, la cual es más pronunciada con el aumento de la edad (8,9).

Entre las comorbilidades asociadas, se encontró vitíligo en 2 (3,7 %) pacientes y diagnóstico de trisomía 21 en el 11,1 %, a diferencia de la cohorte descrita por Simon, *et al.* (9), en la que el 1,9 % de los pacientes tenía diabetes mellitus de tipo 1 y una menor frecuencia (1 %) de trisomía 21, o la de Rodanaki, *et al.*, con 5,3 % en 113 pacientes (9-12). Es probable que esta diferencia se deba a que los dos estudios citados son de tipo poblacional y el nuestro se hizo en un solo centro de referencia.

El antecedente familiar de enfermedad tiroidea se registró en el 40,7 % de los casos, lo que coincide con los hallazgos de Godoy, *et al.*, (42 %) (8) y de Havgaard Kjær, *et al.*, (41,1 %) (13). En nuestro estudio, el 11,1 % tenía antecedentes de enfermedad de Graves, similar a lo reportado por Zanolli, *et al.* (14), quienes encontraron el antecedente de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en un 10,5 % de los familiares de primer y segundo grado. Estos datos resaltan la importancia de indagar sobre estos antecedentes en la evaluación de los pacientes con sospecha de enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el momento del diagnóstico fueron bocio (83 %), taquicardia (72,2 %) y pérdida de peso (55,6 %), similares a las reportadas en otras series a nivel mundial, con frecuencias de bocio que oscilaban entre 71,4 y 90,5 % (12,13,15-17), y de pérdida de peso entre el 61,7 y el 63,6 % (13,15). Al comparar por causa etiológica, se encontró que el bocio fue más frecuente en los pacientes con enfermedad de Graves (85 %) que en aquellos con hashitoxicosis (70 %), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ), similar a lo hallado por Kourime, *et al.* (17).

En diversos artículos se señala que la instauración de los síntomas en los niños puede ser insidiosa y que muchas veces hay un retraso en la sospecha diagnóstica debido a que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos (5,10,18,19). En la población descrita, se encontró una mediana del tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico similar a la reportada por Williamson, *et al.* y por Godoy, *et al.*, con una mediana de 3 meses (8,15), aunque un poco distante de lo reportado por Sims, *et al.*, con una duración media de  $9,6\pm 11,7$  meses (19).

Se presentó compromiso oftalmológico con una frecuencia similar a lo reportado en otros estudios, en los que se ha documentado orbitopatía entre un 29 y 47 % de los pacientes pediátricos con enfermedad de Graves (12,13,20). En el diseño de este estudio, no se incluyó el análisis a profundidad de los detalles de las manifestaciones de la orbitopatía porque no era fácil tener acceso a la historia de la valoración oftalmológica de estos pacientes, ya que en muchos de los casos eran remitidos a otras instituciones (12,13,20).

En lo que respecta a las crisis tirotóxicas, no se incluyó un análisis de las causas que las desencadenan; aun así, se estableció que uno de los casos se presentó después de la terapia de ablación por yodo radiactivo y otro se desencadenó por un cuadro infeccioso en el contexto de una leucopenia como reacción adversa al metimazol. No hay datos disponibles sobre la incidencia de la tormenta tiroidea en pediatría, probablemente por ser poco frecuente, y los datos se limitan a reportes de casos o pequeñas series de casos (21). Aun así, llama la atención que entre los 54 pacientes estudiados, una paciente presentó tormenta tiroidea, a diferencia del estudio de Williamson, *et al.* (15), en el que no hubo casos entre los 110 pacientes incluidos, y de las demás series de pacientes con hipertiroidismo, en cuyos resultados no se alude a esta manifestación (12,13,16,17,22).

La causa más frecuente de hipertiroidismo en niños es la enfermedad de Graves, con el 95 % de los casos. Para el diagnóstico de esta enfermedad, los TRAbs tienen una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 99 %. Sin embargo, el porcentaje de enfermedad de Graves en nuestros datos fue menor a lo informado en otros (3,12,13,15,21,22), aunque debe tenerse en cuenta que solo el 27,7 % de los pacientes tuvo evaluación de TRAbs, y no se

descarta la posibilidad de subdiagnóstico en aquellos pacientes cuyos datos de seguimiento se desconocen.

Cabe resaltar que los anti-TPO y los anti-Tg se han definido como marcadores sensibles de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, pero no permiten diferenciar entre tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, dado que se ha reportado una positividad mayor del 80 % para anti-TPO y mayor del 50 % para anti-Tg en ambas condiciones (23-25). En la población estudiada, los anti-TPO fueron positivos en el 80 % de los pacientes con diagnóstico de hashitoxicosis y en el 57,5 % de aquellos con enfermedad de Graves, en tanto que los anti-Tg lo fueron en el 40 y el 24,2 %, respectivamente.

Se exploraron las posibles diferencias en los hallazgos ecográficos entre los pacientes con enfermedad de Graves y aquellos con hashitoxicosis, ya que, aunque no son indispensables, pueden orientar la causa. En los datos presentados no se encontraron diferencias significativas en las dos condiciones en la descripción ecográfica del bocio ni en la ecogenicidad (homogénea o heterogénea) entre los dos grupos. Hay información en la literatura que sugiere que la hipervascularización de la glándula es un dato que orienta el diagnóstico hacia la enfermedad de Graves y, su disminución, hacia tiroiditis de Hashimoto (23,26); sin embargo, en los registros de las historia clínicas revisadas no estaba disponible la descripción de la vascularización, por lo que no fue posible incluir esta variable.

La gammagrafía de tiroides es considerada por algunos autores como la prueba de referencia en imágenes para el diagnóstico diferencial de la etiología del hipertiroidismo. Malik, *et al.*, encontraron una sensibilidad de la captación de tecnecio-99 del 100 %, igual a la sensibilidad de los TRAbs, y una especificidad de 84 % Vs. 89 % (27). Los datos del presente estudio son similares a los de Perdomo, *et al.*, quienes no encontraron captación, o solo baja en el 19 %, e hipercaptación, en el 80,5 % de los pacientes con tirotoxicosis (28). En nuestro estudio, dada la gran sensibilidad de la prueba, aquellos con hipercaptación difusa se clasificaron como enfermedad de Graves, presente en el 90 % de los pacientes con dicho diagnóstico sometidos a la prueba, y en ninguno de los que tenían tiroiditis de Hashimoto. Llama la atención que, en el 10 % restante de los pacientes con enfermedad de Graves, la gammagrafía reveló una condición hipocaptante, pero se clasificaron con dicha enfermedad porque tenían resultados de TRAbs positivos y, uno de ellos, además, presentaba oftalmopatía. Se exploraron otras posibles diferencias entre los dos diagnósticos más frecuentes, como el tipo de captación (homogénea Vs. heterogénea), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Las guías internacionales recientes para el manejo del hipertiroidismo sugieren usar, en primer lugar, el resultado de TRAbs para clasificar la etiología del hipertiroidismo; sin embargo, puede haber limitaciones en el acceso al estudio, por lo que el análisis de la gammagrafía fue un apoyo complementario para el diagnóstico etiológico.

En lo que respecta al manejo de los fármacos antitiroideos, los datos fueron similares a los reportados en otros estudios, en los que los derivados de imidazol, como el metimazol, han sido la opción terapéutica inicial preferida en el 89,2 a 100 % de los pacientes, con dosis iniciales que oscilan entre 0,25 y 0,52 mg/kg/día (12,13,22,29,30). Los estudios que evalúan la seguridad de estos fármacos muestran frecuencias variables de efectos

adversos, que van desde las más altas, de 19 a 35.7 % (31-33), hasta frecuencias más bajas, de 1,9 a 7,8 % (29,30,34). Asimismo, la frecuencia reportada de las reacciones adversas individualmente varía entre los diferentes estudios. El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue la leucopenia, con una frecuencia similar al estudio colombiano (6), que reporta un 10 %, pero llama la atención que en la cohorte analizada se encontró una frecuencia de agranulocitosis mayor a la reportada en la mayoría de series, que varía de 0,2 a 2 % (31,32,34). Asimismo, la disfunción hepática leve, evidenciada por la elevación de transaminasas, se presentó con una frecuencia mayor a la encontrada en otros reportes, que ha sido de 0,5 a 1 % (31,32). Es probable que tan amplias diferencias en la frecuencia de presentación y el tipo de reacciones se deba a la sensibilidad cambiante según la población.

En nuestros pacientes, se logró el estado eutiroideo para T3 total en un tiempo medio de 7,1 meses (1-16 meses) y el de T4L en 7,5 meses (1-22 meses), contrario a los informes de la literatura que mencionan usualmente una normalización más temprana de los niveles de T4L. Esto puede deberse a la falta de datos en algunos pacientes. y a las dificultades en el acceso al seguimiento y el control médico por causas administrativas y psicosociales.

Las opciones de tratamiento definitivo disponibles para hipertiroidismo son la ablación por yodo y la tiroidectomía, que constituyen una opción, especialmente en aquellos pacientes que no han tenido remisión después de 1 a 2 años del inicio del tratamiento farmacológico, o si se presentan efectos adversos relacionados con la medicación (3).

En la literatura hay controversia con respecto al tiempo de duración del tratamiento con fármacos antitiroideos para establecer la necesidad de una terapia definitiva en niños. Se conoce que las tasas de recurrencia luego de un primer ciclo de fármacos durante dos años, son altas (70-80 %), por lo que algunos autores sugieren prolongar la duración del primer curso de metimazol para potenciar la eficacia del tratamiento a largo plazo (35,36). En el estudio de Kourime, *et al.* (17), se reportó la necesidad de la ablación por yodo en 33 % de los 66 pacientes revisados en su serie, lo que difiere del 18,5 % reportado en el presente estudio, pero es probable que un mayor número de pacientes haya requerido esta terapia en el seguimiento en otra institución. Solamente un paciente (1,9 %) requirió manejo quirúrgico con hemitiroidectomía por un nódulo autónomo. No se evaluaron complicaciones quirúrgicas en este estudio.

Entre las limitaciones del estudio, se destaca la falta de información sobre algunos pacientes debido a dificultades administrativas por cambios frecuentes de los prestadores de servicios de salud, trámites para la autorización de procedimientos, estudios complementarios e, incluso, citas de control, lo que genera dificultades para el seguimiento de los pacientes en una sola institución.

En conclusión, el hipertiroidismo es una enfermedad con manifestaciones clínicas diversas que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico oportuno, y cuya causa más frecuente es la enfermedad de Graves. En este estudio, se encontró una mayor frecuencia de hashitoxicosis con respecto a lo reportado en la literatura, así como un mayor porcentaje de pacientes con síndrome de Down. Aunque se reportan frecuencias muy bajas de tormenta tiroidea en otros estudios, llama la atención que en esta serie se encontró un caso, y es importante resaltar su impacto clínico y el alto riesgo

de morbimortalidad. La duración y los efectos secundarios del tratamiento farmacológico fueron similares a lo reportado previamente, pero es de resaltar la mayor frecuencia de agranulocitosis, lo que indica la importancia de un seguimiento riguroso de estos pacientes.

## Referencias

1. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: Causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl. 1):50-6. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.854>
2. Mokhashi MH, Desai U, Desai MP. Hyperthyroidism in children. *Indian J Pediatr*. 2000;67:653-6. <https://doi.org/10.1007/BF02762177>
3. Srinivasan S. Hyperthyroidism in children. *Pediatr Rev*. 2015;36:239-48. <https://doi.org/10.1542/pir.36-6-239>
4. Marino M, Vitti P, Chiovato L. Graves' disease. En: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, *et al.*, editors. *Endocrinology: adult and pediatric*. Seventh edition. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 1437-64.e8 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00082-2>
5. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1008-19. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0486>
6. Alvira J, Galván G, Ordóñez J. Eficacia y seguridad del metimazol en el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en menores de 18 años: Barranquilla, 2013-2015. *Biociencias*. 2016;11:41-7.
7. Laboratory Corporation of America. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables. Esoterix. 2017. Fecha de consulta: 2 de junio de 2022. Disponible en: [https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421-18%20Endocrine%20Expected%20Values\\_0.pdf](https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421-18%20Endocrine%20Expected%20Values_0.pdf)
8. Godoy CC, Acevedo MM, Barrera NA, Yismeyián MA, Ugarte PF. Hipertiroidismo en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr*. 2009;80:21-9. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062009000100003>
9. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, *et al.* Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: A nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2980-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00273>
10. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79:647-55. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.001>
11. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune thyroid disease in specific genetic syndromes in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00543>
12. Rodanaki M, Lodefalk M, Forssell K, Arvidsson CG, Forssberg M, Åman J. The incidence of childhood thyrotoxicosis is increasing in both girls and boys in Sweden. *Horm Res Paediatr*. 2019;91:195-202. <https://doi.org/10.1159/000500265>
13. Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: A nationwide study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:102-7. <https://doi.org/10.1159/000430985>
14. Zanolli M, Araya A, Cattani A, Orellana P, Martínez-Aguayo A. Enfermedad de Basedow Graves en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79:26-35. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062008000100004>
15. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: A national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:358-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
16. Tunç S, Köprülü Ö, Ortaç H, Nalbantoğlu Ö, Dizdärer C, Demir K, *et al.* Long-term monitoring of Graves' disease in children and adolescents: A single-center experience. *Turkish J Med Sci*. 2019;49:464-71. <https://doi.org/10.3906/sag-1804-177>
17. Kourime M, McGowan S, Al Towati M, Ahmed SF, Stewart G, Williamson S, *et al.* Long-term outcome of thyrotoxicosis in childhood and adolescence in the west of Scotland: The case for long-term antithyroid treatment and the importance of initial counselling. *Arch Dis Child*. 2018;103:637-42. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313454>
18. Okawa ER, Grant FD, Smith JR. Pediatric Graves' disease: Decisions regarding therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:442-7. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000241>

19. Sims EK, Eugster EA, Nebesio TD. Detours on the road to diagnosis of graves disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51:160-4. <https://doi.org/10.1177/0009922811418823>
20. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: The children's hospital of philadelphia experience and literature review. *Thyroid*. 2008;18:997-9. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0014>
21. Ladd JM, Sabsabi B, von Oettingen JE. Thyroid storm in a toddler presenting as a febrile seizure. *Pediatrics*. 2020;145:e20191920. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1920>
22. Esen İ, Bayramoğlu E, Yildiz M, Aydin M, Özturhan EK, Aycan Z, *et al.* Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: A Turkish multi-center experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11:164-72. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0210>
23. Yap PS, Ali O, Truran P, Aspinall S. Thyrotoxicosis and thyroiditis. *Surgery*. 2020;38:794-800. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.002>
24. Léger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:373-86. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.014>
25. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
26. Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119:S8-16.
27. Malik SA. Comparison between peak systolic velocity of the inferior thyroid artery and technetium-99m pertechnetate thyroid uptake in differentiating Graves' disease from thyroiditis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63:495-500. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000165>
28. Perdomo CM, García-Goñi M, Sancho L, JJ Paricio, Lozano MD, de la Higuera M, *et al.* Evaluation of the role of thyroid scintigraphy in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:466-72. <https://doi.org/10.1111/cen.14308>
29. Marques O, Antunes A, Oliveira MJ. Treatment of Graves' disease in children: The Portuguese experience. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2018;65:143-9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.014>
30. Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A. Long-term methimazole therapy in Juvenile Graves' Disease: A randomized trial. *Pediatrics*. 2019;143:e20183034. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3034>
31. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:1-4. <https://doi.org/10.1155/2010/176970>
32. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, *et al.* Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: A long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid*. 2014;24:200-7. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0612>
33. Yasuda K, Miyoshi Y, Tachibana M, Namba N, Miki K, Nakata Y, *et al.* Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26:1-7. <https://doi.org/10.1297/cpe.26.1>
34. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, Coutant R, *et al.* Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: National long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:110-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1944>
35. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79:647-55. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.001>
36. De Luca F, Valenzise M. Controversies in the pharmacological treatment of Graves' disease in children. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:1113-21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1546576>

Artículo original

## Participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas en Latinoamérica

Christian Renzo Aquino-Canchari<sup>1</sup>, Sarai Gloria Chávez-Bustamante<sup>2</sup>, Christeam A. Benites-Ibarra<sup>3</sup>, Renatta Quijano-Escate<sup>4</sup>, Hugo Arroyo-Hernández<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad Peruana Los Andes, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Los Andes (SOCIEMLA), Huancayo, Perú

<sup>2</sup> Universidad Continental, Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental (SOCIMEC), Huancayo, Perú

<sup>3</sup> Universidad Nacional del Santa, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional del Santa (SOCEMUNS), Nuevo Chimbote, Perú

<sup>4</sup> Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Ica (SOCEMI), Ica, Perú

<sup>5</sup> Oficina General de Información y Sistemas, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú

**Introducción.** La participación femenina en el campo de la medicina y la investigación se ha incrementado en los últimos años; sin embargo, aún existen inequidades en la proporción de hombres y mujeres, especialmente en los cargos directivos y la participación en los comités editoriales de revistas científicas.

**Objetivo.** Establecer la participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas en Latinoamérica, y explorar su asociación con los cargos editoriales y los indicadores de impacto.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio descriptivo de tipo bibliométrico de revistas médicas de Latinoamérica indizadas en Scopus, actualizadas y vigentes en el 2020, las cuales se seleccionaron del portal de *Scimago Journal & Country Rank*. Los equipos editoriales se categorizaron en tres grupos según sus funciones y, posteriormente, se registró el sexo de sus miembros a partir de sus nombres.

**Resultados.** Se incluyeron 113 revistas. En cuanto al liderazgo editorial, entre los 264 directores de comités editoriales, las mujeres representaban el 12,9 %. En lo concerniente a las diferentes funciones, de 1.449 miembros, las mujeres eran el 28,9 %, en tanto que, de los 4.575 miembros de comités consultivos, el 19,0 % correspondía a mujeres. Se observó una mayor presencia de mujeres en los comités editoriales de revistas de Chile, Brasil y Venezuela, y en las especialidades de salud pública, pediatría y anestesiología.

**Conclusiones.** La participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas de Latinoamérica es escasa.

**Palabras clave:** publicaciones periódicas como asunto; bibliometría; editorial; equidad de género; América Latina.

### Female participation in the editorial committees of medical journals in Latin America

**Introduction:** Female participation in the field of medicine and research has increased in recent years; however, there are still inequities in the proportion of men and women in medical leadership, especially in management positions and editorial committees of scientific journals.

**Objective:** To identify female participation in the editorial committees of medical journals in Latin America and explore the association with editorial positions and impact indicators.

**Materials and methods:** We conducted a descriptive bibliometric study to determine female participation in the editorial committees of medical journals in Latin America. We included 113 medical journals published in Latin America and indexed in Scopus, updated and current in 2020, selected from the Scimago Journal & Country Rank portal. The gender of editorial committee members was identified on the web pages of each magazine.

**Results:** Regarding editorial leadership in the 113 journals included, women represented 12.9% of 264 members; as for the functions within the editorial committee, of 1,449 members, 28.9% were women while in advisory committees, of 4,575 members 19.0% were women. The presence of women in editorial committees was higher in journals from Chile, Brazil, and Venezuela in specialties such as public health, pediatrics, and anesthesiology.

**Conclusions:** Female participation in the editorial committees of medical journals in Latin America is low.

**Keywords:** Periodicals as topic; bibliometrics; editorial; gender equity; Latin America.

**Recibido:** 12/05/2021

**Aceptado:** 04/04/2022

**Publicado:** 19/04/2022

#### Citación:

Aquino-Canchari CR, Chávez-Bustamante SG, Benites-Ibarra CA, Quijano-Escate R, Arroyo-Hernández H. Participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas en Latinoamérica. *Biomédica*. 2022;42:355-63.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6120>

#### Correspondencia:

Christian Renzo Aquino-Canchari, CC.HH. Juan Parra del Riesgo, II Etapa, Block 02, Dpto: 101, El Tambo, Huancayo, Junín, Perú  
Teléfono: (051) 9 3482 4051  
[christian.aquino.canchari@gmail.com](mailto:christian.aquino.canchari@gmail.com)

#### Contribución de los autores:

Christian R. Aquino-Canchari: conceptualización y diseño, obtención y extracción de datos, y redacción del manuscrito

Sarai G. Chávez-Bustamante, Christeam A.

Benites-Ibarra, Renatta Quijano-Escate: obtención y extracción de datos

Hugo Arroyo-Hernández: supervisión y análisis formal  
Todos los autores participaron en el diseño y la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

El presente estudio fue financiado por los autores.

#### Conflicto de intereses:

Hugo Arroyo-Hernández es miembro del comité editorial de la Revista Peruana *Medicina Experimental y Salud Pública*.

Tradicionalmente, las oportunidades brindadas a varones y mujeres han sido desiguales. Para contrarrestar dicha tendencia, en este siglo la equidad de género se considera un factor determinante de la salud (1). El Índice Global de Brecha de Género, el cual evalúa a 153 países en su progreso hacia la igualdad de género en salud, educación, economía y política, arroja una brecha actual del 31,4 % a nivel mundial, situando a la región de Latinoamérica y el Caribe en el tercer lugar entre ocho regiones analizadas (2).

La inequidad de género repercute en el desarrollo profesional de las mujeres (3,4). Está comprobado que las profesionales reciben hasta la mitad del sueldo que sus pares varones, lo que se justifica aduciendo el nivel de especialización y de producción científica (5,6). También, en el financiamiento de los proyectos de investigación hay inequidad, con una clara ventaja para los varones (7), es decir, la distribución de los recursos y las oportunidades entre varones y mujeres sigue siendo desigual.

Los comités editoriales de las revistas científicas están conformados por equipos de profesionales cuyas funciones incluyen la gestión de los procesos de publicación de los manuscritos y su evaluación. La participación de las profesionales en estos equipos ha venido aumentando paulatinamente en las últimas cuatro décadas; sin embargo, sigue siendo poca (8). El porcentaje de participación varía según la especialidad de la revista: se reporta 3,8 % de presencia en revistas de cirugía ortopédica (9); 13,3 % en revistas de anestesia cardiotorácica (10) y 23,1 % en revistas de radiología general (11).

Hay datos sobre la participación de las mujeres en revistas médicas de Norteamérica, Europa y Asia (12,13), y un breve reporte sobre revistas médicas en Perú (14), pero no hay un registro a nivel latinoamericano. Por ello, el objetivo del presente estudio fue determinar la participación femenina en los comités editoriales de revistas médicas en Latinoamérica.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño del estudio***

Se hizo un estudio transversal y descriptivo de tipo bibliométrico, en el que se incluyeron revistas médicas editadas en Latinoamérica e indizadas en Scopus. Se seleccionaron como mínimo dos revistas de cada especialidad médica con publicación actualizada para el 2020, en cuyas páginas web apareciera la composición del comité editorial.

### ***Procedimientos***

Se realizó una búsqueda en la plataforma de *SCImago Journal and Country Rank* (SJR) (<https://www.scimagojr.com>) de todos los títulos de revistas en el área de "medicina," en "todas las categorías" y para la región de "América Latina." Posteriormente, se accedió a las páginas web oficiales de cada revista y se ingresaron en una base de datos los nombres de los integrantes de sus comités editoriales. La selección se hizo entre el 11 y el 19 de junio del 2020.

### ***Variables***

La variable de género se categorizó en hombres y mujeres a partir de los nombres de pila; en caso de dudas sobre la identidad del sexo, se ingresaban los nombres y apellidos en el motor de búsqueda de Google (Google Inc., Mountain View, Palo Alto, California, USA) para determinarla con base en



las imágenes de los perfiles publicados en las páginas web de instituciones académicas, científicas o gubernamentales, así como en redes sociales para profesionales (LinkedIn, ResearchGate, Academia.edu) o generales (Facebook, Twitter, Instagram) de acceso libre.

También, se estableció la variable de la conformación de los equipos editoriales categorizada según las funciones de sus miembros, en tres grupos: el de liderazgo editorial, integrado por directores(as) o editores(as) en jefe, es decir, los cargos editoriales principales y de mayor prestigio científico en la revista; el correspondiente a los comités editoriales integrados por editores(as), incluidos los editores asociado(as) o adjuntos(as) encargados de los procesos editoriales de los manuscritos, y el del comité consultivo, conformado por profesionales de reconocida experticia con funciones consultivas, de revisión y de asesoría en caso de dudas editoriales.

Se evaluaron, además, las variables de especialidad médica de las revistas según las categorías del *SCImago Journal and Country Rank* (SJR), y las revistas médicas no especializadas se consideraron como misceláneas. Se contemplaron, también, el país de edición de la revista y su especialidad, así como la clasificación del *SCImago Journal and Country Rank* (SJR) por cuartiles (Q), donde Q1 corresponde al valor más alto de influencia científica por el número de citas y el prestigio de las revistas donde aparecen. Se consideró, asimismo, el índice de impacto del *SCImago Journal and Country Rank* (SJR) (15,16).

### **Análisis estadístico**

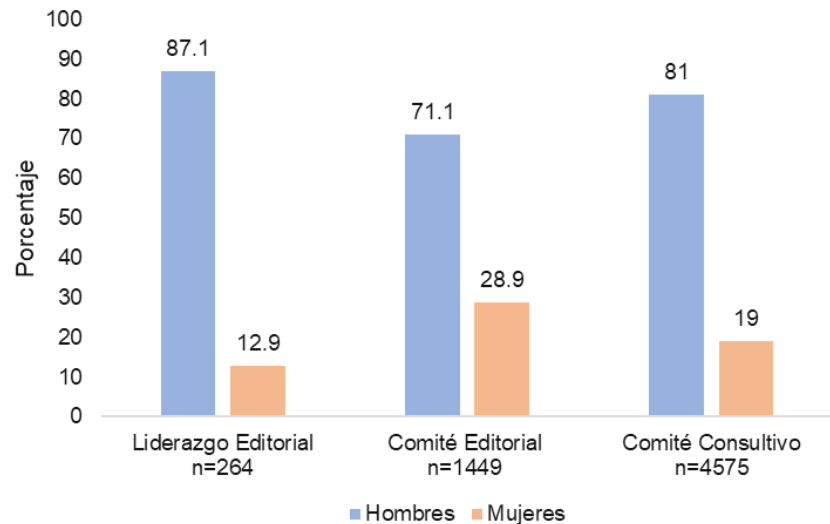
Se hicieron análisis de frecuencias relativas y absolutas según las funciones de las mujeres en los comités editoriales y las características de las revistas. Para las variables numéricas, se determinó la mediana con su rango intercuartílico (RIC), previa comprobación de la normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk. La prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para determinar si la presencia de mujeres en puestos de liderazgo editorial, o según el cuartil de la revista, presentaba diferencias en cuanto a su número en el comité editorial y el comité consultivo. Además, se evaluó si los puestos editoriales según género presentaban diferencias en los indicadores del *SCImago Journal and Country Rank*. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se hicieron con el programa estadístico Stata™, versión 22.0.

### **Consideraciones éticas**

El estudio no requirió la aprobación de un comité de ética institucional, ya que los datos se encuentran disponibles públicamente y son de acceso libre.

### **Resultados**

De las 129 revistas médicas latinoamericanas indizadas en Scopus durante el 2020, se excluyeron 16. En las 113 incluidas, de 6.448 profesionales participantes, el 21,2 % correspondía a mujeres. En cuanto a los cargos de liderazgo editorial, de 264 miembros, las mujeres representaban el 12,9 %; de los 1.449 miembros de los comités editoriales, el 28,9 % era de sexo femenino y en el grupo de los comités consultivos, de 4.575 miembros, el 19,0 % correspondía a mujeres (figura 1).



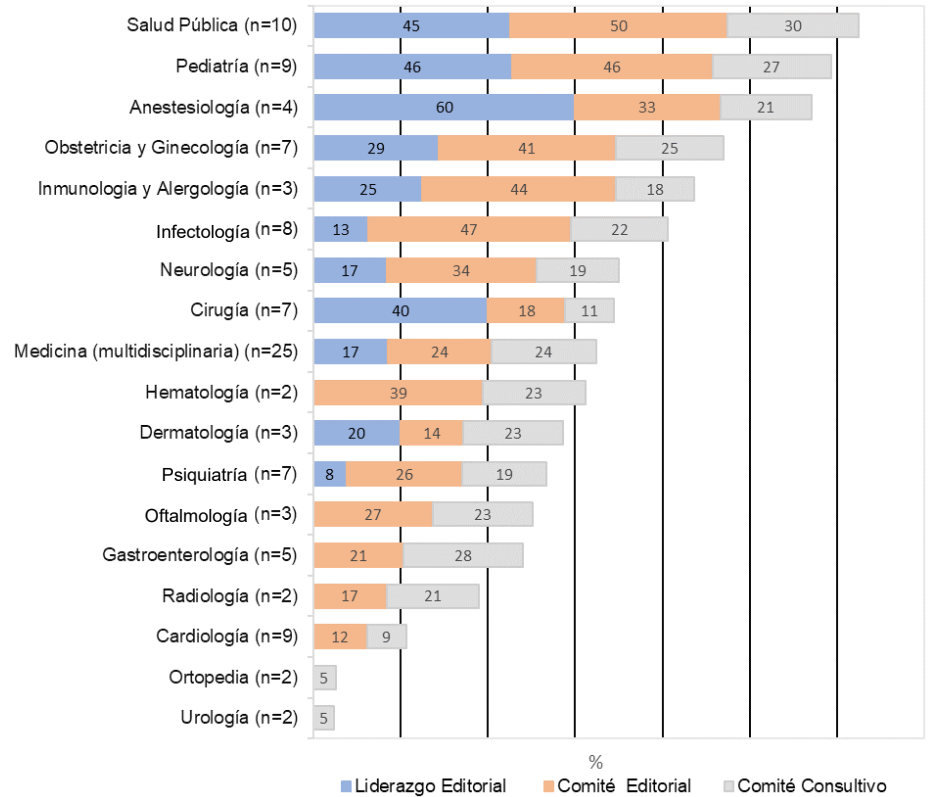
**Figura 1.** Distribución por género, según funciones editoriales en revistas médicas de Latinoamérica indizadas en Scopus, 2019

Entre las 18 especialidades de las revistas médicas analizadas, hubo una mayor presencia de mujeres en las de pediatría y anestesiología; en estas revistas también se encontró una participación igual o superior al 45 % de mujeres en puestos de liderazgo editorial. Por otra parte, en las revistas de hematología, oftalmología, gastroenterología, radiología, cardiología, ortopedia y urología, no se registró la participación de mujeres en puestos de liderazgo editorial. En las revistas de enfermedades infecciosas y pediatría, también se registró una proporción de 45 % o más de mujeres en los cargos de los comités editoriales, en tanto que no hubo participación de mujeres en las revistas de ortopedia y urología. Globalmente, en todas las especialidades, la participación de las mujeres en los comités consultivos fue menor o igual al 30 % (figura 2).

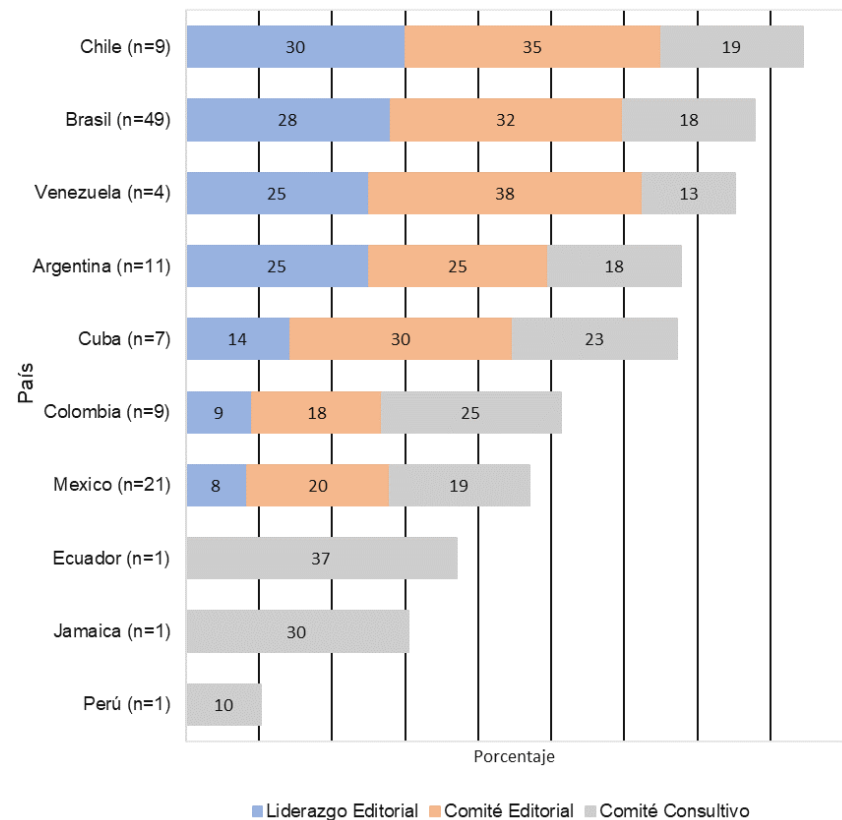
En cuanto al liderazgo editorial, la presencia de mujeres llegó como máximo a un 25 a 30 % en revistas de Chile, Brasil, Venezuela y Argentina; en los comités editoriales su presencia llegó a un máximo de 25 a 38 % en revistas de Venezuela, Brasil, Cuba y Argentina, en tanto que no se encontraron mujeres en puestos de liderazgo editorial en revistas de Ecuador, Jamaica y Perú, pero la presencia de mujeres como parte de los comités consultivos fue mayor en Ecuador (37%) y Jamaica (30%) (figura 3).

La presencia de mujeres en cargos de liderazgo editorial se asoció con su mayor número en los comités editoriales (mediana de 6 mujeres, RIC: 2-6; p=0,001), en comparación con los cargos de liderazgo editorial conformados solo por hombres. Además, se encontró una asociación entre las revistas clasificadas en Q1 y Q2 y un mayor número de mujeres en los comités editoriales (mediana 6, RIC: 2-15; p=0,007); estas diferencias no se encontraron en los comités consultivos (cuadro 1).

Asimismo, se encontró una asociación entre la participación de mujeres en puestos de liderazgo editorial y un mejor indicador en el SJR (SJR: 0,223; RIC: 0,139 - 0,481; p=0,031) comparado con puestos de liderazgo editorial exclusivamente en manos de hombres; no se encontraron diferencias en el indicador del SJR con la participación o ausencia de mujeres en los comités editoriales (p=0,102) y consultivos (p=0,766) (cuadro 2).



**Figura 2.** Proporción de funciones editoriales con participación femenina según especialidades de revistas médicas de Latinoamérica indexadas en Scopus, 2019



**Figura 3.** Proporción de funciones editoriales con participación femenina según países en revistas médicas de Latinoamérica indexadas en Scopus, 2019

**Cuadro 1.** Mujeres en puestos de liderazgo editorial y cuartil de la revista y su relación con la presencia de mujeres en puestos de comité editorial y consultivo en revistas médicas de Latinoamérica indizadas en Scopus, 2019

	Mujeres en el comité editorial					Mujeres en el comité consultivo				
	Revistas	%*	Mediana de mujeres	RIC	p	Revistas	%*	Mediana de mujeres	RIC	p
Mujeres en liderazgo editorial										
No	53/79	67,1	2	(0 a 3)	0,001	71/76	93,4	6	(3 a 12)	0,269
Sí	22/27	81,5	6	(2 a 6)		23/24	95,8	9	(3 a 16)	
Cuartil										
Q3 - Q4	62/91	68,1	2	(0 ta 4)	0,007	81/87	93,1	7	(3 a 13)	0,746
Q1 - Q2	13/15	86,7	6	(2 a 15)		13/13	100	4	(2 a 16)	

RIC: rango intercuartílico

\*Proporción de revistas con presencia de mujeres en el comité editorial o consultivo según cada categoría

**Cuadro 2.** Participación de mujeres según puestos editoriales y su relación con el indicador de *SCImago Journal and Country Rank* en revistas médicas de Latinoamérica indizadas en Scopus, 2019

Participación de mujeres	Mediana del SJR	RIC	p
Liderazgo editorial			
No	0,169	(0,122 a 0,269)	0,031
Sí	0,223	(0,139 a 0,481)	
Comité editorial			
No	0,156	(0,121 a 0,268)	0,102
Sí	0,211	(0,132 a 0,389)	
Comité consultivo			
No	0,173	(0,162 a 0,239)	0,766
Sí	0,187	(0,128 a 0,370)	

RIC: rango intercuartílico

### Discusión

Los hallazgos del estudio muestran que las funciones editoriales en las revistas médicas de Latinoamérica indizadas en Scopus están a cargo principalmente de hombres. Sin embargo, en áreas como la salud pública, la pediatría y la anestesiología, así como en las revistas de Chile, Brasil y Venezuela, hubo mayor participación femenina. Asimismo, la presencia de mujeres en puestos de liderazgo editorial se asoció con un mayor número de mujeres en los comités editoriales; además, las revistas con mejores cuartiles de impacto y un mejor indicador de citación, tenían una mayor presencia de mujeres en los comités editoriales y en cargos de liderazgo editorial.

Nuestro estudio demuestra que las mujeres son una minoría en las diversas funciones editoriales y están ausentes de los cargos de liderazgo editorial en algunas especialidades y países, lo que se ha reportado previamente en otros estudios (17-19). La participación en los comités editoriales requiere un perfil profesional con experiencia científica, algo que las mujeres que inician una carrera en la investigación no logran del todo, pues tienen un mayor riesgo de deserción que su contraparte masculina (20), como queda demostrado con su menor presencia en las carreras de ciencia, tecnología, ingeniería y matemática, incluso hoy, cuando logran grados académicos y títulos de posgrado en número similar a los varones (21).

La selección para los cargos editoriales se hace entre quienes tienen mayores niveles académicos y ostentan cargos directivos en órganos de gobierno de universidades o instituciones científicas, por ello, el que haya menos mujeres con estas características explicaría esta desigualdad en la conformación de los comités editoriales (22). A esto se debe sumar el histórico déficit de mujeres en algunas especialidades como urología y ortopedia (9), aunque en las últimas décadas se ha comenzado a ver una tendencia creciente de participación femenina en otras especialidades como la anestesiología (10).

La baja representatividad de mujeres en los comités editoriales es notoria en los países de Latinoamérica, donde la participación de los hombres representa más del doble que la de las mujeres. Al comparar este hallazgo con el actual índice global de brecha de género, países como Cuba y Ecuador mostraron un gran progreso en su reducción (2), situación que no se ve reflejada en el presente estudio, pues en ambos países se evidenció una baja participación de mujeres en los comités editoriales de sus revistas.

Lograr la igualdad de género en la composición editorial es complejo, pues se trata de un problema de múltiples factores en un campo dominado históricamente por hombres y con poco recambio en los cargos de liderazgo editorial (5,23,24) dada la mayor carga social y de obligaciones familiares de las mujeres en comparación con los hombres, lo que se cuenta entre las principales limitaciones para dedicar tiempo adicional a las labores editoriales (11,12,25). Las políticas nacionales de incentivos para las investigadoras aún son limitadas (26), sin embargo, se ha evidenciado que en países donde la brecha de género es menor, las mujeres que cursan carreras STEM son pocas, pese a tener más oportunidades educativas y de empoderamiento (27). Una buena propuesta es la que han adoptado algunas revistas médicas internacionales de alcanzar la paridad de género en los comités editoriales como un signo visible de progreso continuo que sirva de ejemplo a las mujeres jóvenes que contemplan una carrera científica (28-30).

La presencia de mujeres en puestos de liderazgo editorial se asoció con su mayor número en los comités editoriales, mas no así en los consultivos, lo que indicaría una gestión editorial en aquel nivel más cercana y colaborativa entre mujeres. Este hallazgo es similar al de un análisis de 69 revistas de diversas especialidades odontológicas (31), pero difiere de lo reportado en otro de revistas de psiquiatría en el que las mujeres en puestos de liderazgo editorial se asoció a su menor presencia en los comités editoriales y consultivos (19). Por lo tanto, no podrían hacerse inferencias con respecto a otras revistas especializadas o, incluso, países.

Asimismo, la ubicación de las revistas médicas en un mejor cuartil (Q1-Q2) se asoció con la presencia de más mujeres en los comités editoriales, en tanto que su presencia en puestos de liderazgo editorial se asoció con mejores indicadores de citación (SJR), pues, si bien son pocas las mujeres que integran estos cargos editoriales, requieren de una mayor experiencia en la publicación científica, hecho que se ha reportado en otros estudios en los que las revistas con mayor factor de impacto parecen favorecer la inclusión de mujeres (19,32,33). La presencia de mujeres en revistas de impacto en una especialidad o país podría generar modelos y convertirlas en mentoras que, por medio del establecimiento de redes de información y apoyo, contribuyan a incrementar las posibilidades de promoción de las mujeres en el ámbito de las revistas científicas.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se consideraron únicamente las revistas médicas latinoamericanas incluidas en el SJR; sin embargo, al ser Scopus una base de datos internacional, se pudo sistematizar la recolección de los datos sin olvidar que varias de las revistas seleccionadas se encontraban en otras bases de datos internacionales y regionales. Otra limitación es que la estructura organizativa de algunas revistas podría contemplar roles en sus comités editoriales diferentes a los analizados aquí, y que sus páginas web podían estar desactualizadas en el momento de la recolección de los datos. Además, aunque muchas revistas médicas siguen estándares internacionales

para la conformación de sus comités editoriales, podrían verse influenciadas por aspectos económicos, administrativos o de política institucional.

Por último, los hallazgos deben generalizarse con cautela dada la temporalidad y la capacidad limitadas de los diseños transversales, así como la disparidad en los números, lo que dificulta hacer inferencias. Además, no puede afirmarse que exista un sesgo de género en las revistas, ignorando que este también existe en la productividad científica, como se ha señalado en estudios previos.

En conclusión, la participación de las mujeres en los cargos editoriales de las revistas médicas de Latinoamérica es escasa. Las investigadoras tienen una mayor participación en aquellas revistas ubicadas en un mejor cuartil de impacto. Podrían adoptarse estrategias editoriales que busquen una participación más inclusiva de las mujeres y, por ende, una mayor diversidad de perspectivas de investigación y colaboración.

## Referencias

1. World Health Organization. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva: WHO; 2008. p. 33
2. World Economic Forum. The Global Gender Gap Report 2020]. Geneva: World Economic Forum; 2019. Fecha de consulta: 11 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://wef.ch/2M3ZO1G>
3. Mandel H. Configurations of gender inequality: The consequences of ideology and public policy. *Br J Sociol.* 2009;60:693-719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-4446.2009.01271.x>
4. Lerchenmueller MJ, Sorenson O, Jena AB. Gender differences in how scientists present the importance of their research: Observational study. *BMJ.* 2019;367:l6573. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6573>
5. Jena AB, Olenski AR, Blumenthal DM. Sex differences in physician salary in US public medical schools. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1294-304. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3284>
6. Ngaage LM, Harris C, Gao C, Puthumana J, Crabill GA, Baglien B, *et al.* Investigating the gender pay gap in industry contributions to academic neurosurgeons. *World Neurosurg.* 2019;130:516-22. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.145>
7. García-Calvente M, Ruiz-Cantero MT, Río-Lozano M, Borrell C, López-Sancho MP. Desigualdades de género en la investigación en salud pública y epidemiología en España (2007-2014). *Gac Sanit.* 2015;29:404-11. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.07.013>
8. Grinnell M, Higgins S, Yost K, Ochuba O, Lobl M, Grimes P, *et al.* The proportion of male and female editors in women's health journals: A critical analysis and review of the sex gap. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.11.005>
9. Okike K, Liu B, Lin YB, Torpey JL, Kocher MS, Mehlman CT, *et al.* The orthopedic gender gap: Trends in authorship and editorial board representation over the past 4 decades. *Am J Orthop.* 2012;41:304-10.
10. Pagel PS, Freed JK, Lien CA. Gender composition and trends of Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia editorial board membership: A 33-year analysis, 1987-2019. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:3229-34. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.07.139>
11. Piper CL, Scheel JR, Lee CI, Forman HP. Representation of women on radiology journal editorial boards: A 40-year analysis. *Acad Radiol.* 2018;25:1640-5. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.03.031>
12. Gottlieb M, Krzyzaniak SM, Mannix A, Parsons M, Mody S, Kalantari A, *et al.* Sex distribution of editorial board members among emergency medicine journals. *Ann Emerg Med.* 2021;77:117-23. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.03.027>
13. Miró Ó, Burillo-Putze G, Plunkett PK, Brown AFT. Female representation on emergency medicine editorial teams. *Eur J Emerg Med.* 2010;17:84-8. <http://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32832e98f7>

14. Arroyo-Hernández H, Huarez B. La brecha de género en los comités editoriales de revistas científicas peruanas. *Rev Gastroenterol Perú*. 2019;39:197-8.
15. Universidad de Deusto. SJR. SCImago Journal & Country Rank: Posición de una revista: cuartiles 2020. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://biblioguias.biblioteca.deusto.es/c.php?g=155487&p=1114311>
16. Universidad de Deusto. Índice de impacto: cuartiles 2020. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://biblioguias.biblioteca.deusto.es/c.php?g=515641&p=3525059>
17. Lobl M, Grinnell M, Higgins S, Yost K, Grimes P, Wysong A. Representation of women as editors in dermatology journals: A comprehensive review. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6:20-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.09.002>
18. Fox CW, Duffy MA, Fairbairn DJ, Meyer JA. Gender diversity of editorial boards and gender differences in the peer review process at six journals of ecology and evolution. *Ecol Evol*. 2019;9:13636-49. <https://doi.org/10.1002/ece3.5794>
19. Hafeez DM, Waqas A, Majeed S, Naveed S, Afzal KI, Aftab Z, *et al*. Gender distribution in psychiatry journals' editorial boards worldwide. *Compr Psychiatry*. 2019;94:152119. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152119>
20. Shaw AK, Stanton DE. Leaks in the pipeline: Separating demographic inertia from ongoing gender differences in academia. *Proc Biol Sci*. 2012;279:3736-41. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.0822>
21. Holman L, Stuart-Fox D, Hauser CE. The gender gap in science: How long until women are equally represented? *PLoS Biol*. 2018;16:e2004956. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004956>
22. Amaya E, Mougnot B, Herrera-Añazco P. Gender disparities in scientific production: A nationwide assessment among physicians in Peru. *PLoS ONE*. 2019;14:e0224629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224629>
23. Bosello SL, Chimenti MS, Conigliaro P, Iannuccelli C, Gremese E, Spinelli FR, *et al*. Gender equality in Rheumatology. *Reumatismo*. 2019;71:173-6. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1259>
24. Pololi LH, Civian JT, Brennan RT, Dottolo AL, Krupat E. Experiencing the culture of academic medicine: Gender matters, a national study. *J Gen Intern Med*. 2013;28:201-7. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2207-1>
25. Leite L, Diele-Viegas LM. Too intelligent for the life sciences in Brazil: How two female researchers fought back. *Nature*. 2020;587:163-4. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02978-y>
26. Sege R, Nykiel-Bub L, Selk S. Sex differences in institutional support for junior biomedical researchers. *JAMA*. 2015;314:1175-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8517>
27. Stoet G, Geary DC. The gender-equality paradox in science, technology, engineering, and mathematics education. *Psychol Sci*. 2018;29:581-93. <https://doi.org/10.1177/0956797617741719>
28. Amrein K, Langmann A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber TR, Zollner-Schwetz I. Women underrepresented on editorial boards of 60 major medical journals. *Gend Med*. 2011;8:378-87. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.10.007>
29. Clark J, Horton R. What is The Lancet doing about gender and diversity? *Lancet*. 2019;393:508-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30289-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30289-2)
30. Borrell C, Vives-Cases C, Domínguez-Berjón MF, Álvarez-Dardet C. Las desigualdades de género en la ciencia: Gaceta Sanitaria da un paso adelante. *Gac Sanit*. 2015;29:161-3. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.03.005>
31. Loannidou E, Rosania A. Under-representation of women on dental journal editorial boards. *PLoS One*. 2015;10: e0116630 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116630>
32. Wing DA, Benner RS, Petersen R, Newcomb R, Scott JR. Differences in editorial board reviewer behavior based on gender. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19:1919-23. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1904>
33. González F, Osca-Lluch J. Desigualdad de género en órganos directivos y producción científica de las revistas iberoamericanas de psicología de mayor visibilidad internacional. *Rev Esp Doc Cient*. 2018;41:e211. <https://doi.org/10.3989/redc.2018.3.1506>

Revisión sistemática

## Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*, revisión sistemática y metaanálisis

Astrid Lorena Cubillos, Alexandra Porras, Alejandro Rico

Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La tafenoquina fue aprobada en el 2018 por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos y, en el 2019, por la *Therapeutic Goods Administration* en Australia. Su administración en dosis única y su mecanismo de acción en las fases aguda y latente han sido objeto de estudio para cambiar el esquema de tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*.

**Objetivo.** Evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, entre el 2009 y el 2019.

**Materiales y métodos.** Se establecieron los descriptores MeSH y DeCS. Se utilizó la sintaxis ((Malaria *Vivax*) AND (tafenoquine) AND (prophylaxis)) OR [(Malaria *Vivax*) AND (tafenoquine) AND (relapse)] en las siguientes bases de datos: Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), ISIS Web of Science, Lilacs y Scopus. Los resultados obtenidos se sometieron a análisis crítico (matriz CASPE). El análisis cuantitativo se realizó utilizando la diferencia de riesgos en análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) en los tres artículos finales.

**Resultados.** Se sometieron tres estudios a metaanálisis (Llanos-Cuentas, 2014; Llanos-Cuentas, 2019, y Lacerda, 2019) para evaluar la eficacia del tratamiento con tafenoquina en comparación con primaquina. Se obtuvo una diferencia de riesgo global de 0,04 (IC<sub>95%</sub> 0-0,08; p=0,07). La tafenoquina no mostró inferioridad en la eficacia del tratamiento frente al esquema de primaquina.

**Conclusión.** La tafenoquina es una alternativa que mejora el cumplimiento del tratamiento, lo que podría acercar a Colombia a las metas de la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria, 2016-2030.

**Palabras clave:** Malaria *Vivax*; tratamiento; profilaxis; tafenoquina; primaquina

### Efficacy of tafenoquine in the prophylaxis and treatment of malaria by *Plasmodium vivax*, systematic review and meta-analysis

**Introduction:** Tafenoquine was approved in 2018 by the Food and Drug Administration in the United States and in 2019 by the Therapeutic Goods Administration in Australia. Its administration in a single dose and its mechanism of action in the acute and latent phases of the disease have been studied to change the treatment regimen for *Plasmodium vivax* malaria.

**Objective:** To evaluate the available scientific evidence of the efficacy of tafenoquine in prophylaxis and treatment between 2009 and 2019.

**Materials and methods:** We established the MeSH and DeCS descriptors and we used the syntax ((Malaria *Vivax*) AND (tafenoquine) AND (prophylaxis)) OR [(Malaria *Vivax*) AND (tafenoquine) AND (relapse)] in the following databases: Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), ISIS Web of Science, Lilacs, and Scopus. The results obtained were subjected to critical analysis (CASPE matrix). The quantitative analysis was performed with risk differences in survival analysis (Kaplan Meier) in the final three articles.

**Results:** Three studies underwent meta-analysis (Llanos-Cuentas, 2014; Llanos-Cuentas, 2019, and Lacerda, 2019) to evaluate the efficacy of the treatment with tafenoquine compared to primaquine. A global risk difference of 0.04 was obtained (95% CI: 0.00-0.08; p=0.07). Tafenoquine did not show inferiority in the efficacy of treatment compared to the primaquine scheme.

**Conclusion:** Tafenoquine is a therapeutic alternative to primaquine that improves adherence, which could bring Colombia closer to the goals of the World Technical Strategy against Malaria 2016-2030.

**Keywords:** *Vivax* malaria; treatment; prophylaxis; tafenoquine; primaquine

**Recibido:** 25/02/2021

**Aceptado:** 11/04/2022

**Publicado:** 05/05/2022

#### Citación:

Cubillos AL, Porras A, Rico A. Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de malaria por *Plasmodium vivax*, revisión sistemática y metaanálisis. *Biomédica*. 2022;42:364-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5988>

#### Correspondencia:

Astrid Lorena Cubillos Osorio, Carrera 50 No 152 -20, Mazurén 05, apto 523, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (300) 631 0304  
lorenacubillos.md@gmail.com; alcubillos@unbosque.edu.co

#### Contribución de los autores:

Los tres autores participaron en todas las etapas del estudio.

#### Financiación:

Este artículo fue financiado con recursos propios.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Registro No. 219715 PROSPERO



La malaria o paludismo es una enfermedad transmisible que constituye un grave problema de salud pública. Diversos países tienen una carga desproporcionada de la enfermedad, evidenciada en el aumento de casos. En el Informe Mundial sobre el Paludismo 2020, se estimó que hubo 229 millones de casos de malaria en todo el mundo, siendo África, el Sudeste Asiático y el Mediterráneo Oriental las regiones que más casos presentaron, con más del 50 % de la carga de la enfermedad concentrada en cinco países: Nigeria (27 %), República Democrática del Congo (12 %), Uganda (5 %), Mozambique (4 %) y Níger (4 %) (1).

En el 2017, la Organización Panamericana de Salud (OPS) reportó 108 millones de personas en riesgo de malaria en Latinoamérica y, a pesar de los esfuerzos para disminuir los casos de muertes, se vio un aumento de casos aproximado del 26 % en los últimos tres años, con el 93 % en Brasil, Colombia, Guyana, Haití, Perú y Venezuela. Argentina y Paraguay iniciaron desde el 2016 el proceso ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la certificación de la eliminación de la malaria en el territorio, lo que Paraguay obtuvo en el 2018 y Argentina en el 2019, ya que reportaron cero casos autóctonos a partir del 2012 y el 2011, respectivamente. En las Américas se presentó una proporción de casos de *Plasmodium vivax* de 75 % y de *Plasmodium falciparum* de 20 % (2).

En Colombia, se reportaron 61.339 casos en el 2018, con un incremento del 27,94% para el 2019 con 78.513 casos y una disminución del 1,98 % para el 2020 con 76.958 casos, y una tendencia a la disminución en las notificaciones de casos con respecto al mismo corte epidemiológico del 2019. En este último periodo de 2019, 75.816 casos fueron de malaria no complicada y 1.142 de malaria complicada. Predominó la infección por *P. vivax*, con el 49,8 % (38.288 casos), seguida por *P. falciparum*, con el 49,4 % (38.017) y, la infección mixta, con el 0,8 % (653). Los principales focos de transmisión de malaria en el país se encuentran en Chocó (27,6 %), Nariño (21,5 %), Antioquia (9,5 %), Córdoba (9,2 %) y Norte de Santander (6,4 %), departamentos que aportan el 74,2 % de los casos de malaria no complicada. El 44,7 % de la población afectada es afrocolombiana y el 20,2 % es indígena (3-5).

La erradicación de la malaria presenta diversas problemáticas entrelazadas entre sí: el cumplimiento del tratamiento completo después de la desaparición de los síntomas, el surgimiento de resistencia de los parásitos a los medicamentos antimaláricos y de los vectores a los insecticidas, la falta de financiamiento y el aumento de la incidencia en la población vulnerable, entre otros. Por ello, la OMS lanzó la “Estrategia técnica mundial contra la malaria, 2016-2030” con el objetivo de reducir las tasas de mortalidad y de incidencia, eliminar la malaria en los países en los que persista la transmisión y evitar su restablecimiento en los países exentos de la enfermedad. Las metas trazadas son el acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportunos, basados en el máximo control vectorial mediante una vigilancia y seguimiento entomológico adecuados, controlando la resistencia y la transmisión residual (6).

El tratamiento de adultos para la malaria por *P. vivax* no complicada está establecido por la OMS y depende de la sensibilidad regional a la cloroquina. En Colombia, la sensibilidad permanece alta, por lo que en la guía para la atención integral del paciente con malaria (2010) se establece como primera y segunda líneas de cura radical un esquizotónico, la cloroquina (en dosis de 10 mg por kilogramo de peso el primer día, seguidos de 7,5 mg/kg el segundo día y 7,5 mg/kg el tercer día) en conjunto con la primaquina, que

actúa en la forma latente (en dosis de 0,25 mg/kg por día durante 14 días) (7). A partir del 2013, organizaciones internacionales como *Medicines for Malaria Venture* iniciaron en colaboración con GlaxoSmithKline las pruebas clínicas de eficacia, tolerabilidad y seguridad de la tafenoquina que, junto con el tratamiento estándar de tres días de cloroquina, promete mejorar el cumplimiento de la profilaxis y del tratamiento radical. La tafenoquina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos en el 2018 y por la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) en Australia en el 2019, pero aún está pendiente la aprobación de la OMS (8,9).

La tafenoquina es un medicamento que pertenece a la familia de las 8-aminoquinoleínas. Fue descubierta en 1978 por el Instituto Walter Reed Army como respuesta a la búsqueda de un medicamento que actuara en las formas aguda y latente de la infección por *P. vivax*. Aún no se conoce el mecanismo de acción exacto, pero se plantea la hipótesis de que induce oxidación espontánea por ciclos *redox*, provocando la muerte del parásito. Tiene un gran volumen de distribución, escaso aclaramiento y su metabolismo es microsómico hepático por medio de citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Los efectos adversos son poco frecuentes, aproximadamente, el 13 %, y predominan los síntomas gastrointestinales. Se han observado *queratopatía en vórtice* (*cornea verticillate*) sin secuelas al año, prolongación del intervalo QT y anemia hemolítica en pacientes con déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Su eficacia se ha evaluado en grandes estudios como el DETECTIVE y el GATHER, los cuales son objeto de análisis de esta revisión sistemática (10-12).

Como propuesta para el cumplimiento internacional de la Estrategia Técnica Mundial, de los Objetivos del Desarrollo Sostenible (2030), de la Iniciativa Regional de Eliminación de la Malaria (2014) y de las acciones intersectoriales regionales posteriores a la evaluación de los resultados del Plan Decenal de Salud Pública (2012-2021), esta revisión busca evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y el tratamiento radical entre el 2009 y el 2019, para así contribuir a la disminución de la incidencia y la carga de la malaria por *P. vivax* en Colombia.

## **Materiales y métodos**

La revisión está registrada con el número 219715 en la base de datos PROSPERO del *National Institute for Health Research*.

La pregunta PICOT (*population, patients, people*) contempló los siguientes componentes: una población de adultos (>16 años) con diagnóstico parasitológico de malaria no complicada por *P. vivax*; intervención de profilaxis o tratamiento; comparación de la administración de las 8-aminoquinoleínas y placebo; resultado expresado como eficacia, y el periodo de 2009 a 2019. El análisis cualitativo se hizo mediante revisión sistemática y, el cuantitativo, mediante metaanálisis.

## **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda electrónica se inició estableciendo los siguientes descriptores MeSH y DeCs (cuadro 1): malaria *vivax*, tafenoquine, prophylaxis y relapse; se utilizó la sintaxis ((*Malaria vivax*) AND (tafenoquine) AND (prophylaxis)) OR [(*Malaria vivax*) AND (tafenoquine) AND (relapse)] en las siguientes bases de datos: Pubmed, The Cochrane Central Register Of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), ISIS Web of Science, Lilacs y Scopus.

**Cuadro 1.** Términos MESH y DeCS

Palabra	Sinónimos	Definición
Malaria <i>vivax</i>	Vivax malaria, paludismo por <i>Plasmodium vivax</i> ; paludismo, <i>Plasmodium vivax</i>	Paludismo causado por <i>Plasmodium vivax</i> . Esta forma de malaria es menos grave que la malaria <i>falciparum</i> , pero existe una mayor probabilidad de que ocurran recaídas. Los paroxismos febriles a menudo ocurren día de por medio. Año de introducción: 1992 (13)
Tafenoquina	Succinato de tafenoquina, maleato de tafenoquina, WR 238605, WR-238605, Krintafel, N (4) – (2,6-dimetoxi-4-metil-5 – ((3-trifluorometil) fenoxi)-8-quinolinil) -1,4-pentanodiamina	Aminoquinolona, antimalárico (14)
Profilaxis (profilaxis preexposición)	Profilaxis previa a la exposición; profilaxis, preexposición	Un método de prevención de enfermedades que implica la administración de medicamentos a personas en riesgo que no han estado expuestas al agente causante de la enfermedad. Año de introducción: 2015 (15)
Recaída	Recurrencias, recrudescimiento, recaídas	El regreso de un signo, síntoma o enfermedad después de una remisión. Año de introducción: 1991 (16)

### Selección de estudios

Tres autores de la revisión examinaron de forma independiente los estudios detectados por la estrategia de búsqueda y obtuvieron informes de artículos que podían someterse a la revisión. Se aplicaron los criterios de inclusión expuestos en la pregunta PICOT y se excluyeron las personas menores de 16 años, embarazadas e infectados o coinfectados por *P. falciparum*, los artículos que no estuvieran en inglés o español y los de tipo observacional descriptivo. En los casos de desacuerdo con los criterios o los artículos incluidos, se recurrió al consenso. Se incluyeron estudios clínicos, clínicos aleatorizados y clínicos controlados, revisiones sistemáticas que incluyeran metaanálisis y estudios observacionales analíticos. Se excluyeron los estudios clínicos observacionales descriptivos.

### Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

Se extrajeron los datos de los estudios seleccionados y se registraron los resultados de forma independiente. Se elaboró una matriz en el programa Excel (2016), tomando como guía el “Manual de Revisión Sistemática Cochrane”. Se incluyeron las siguientes características: resumen, revista, autor, año de publicación, tipo de muestra, intervención, medidas de asociación u otras medidas estadísticas y resultados en los que se especificaran las limitaciones. Después de este proceso, se seleccionaron los 16 artículos objeto de la revisión final y se sometieron a la revisión crítica en la matriz Caspe, utilizando la herramienta de análisis de revisiones sistemáticas y estudios clínicos. Los artículos con un puntaje de más del 70 % fueron incluidos (17).

### Análisis cuantitativo: análisis de heterogeneidad

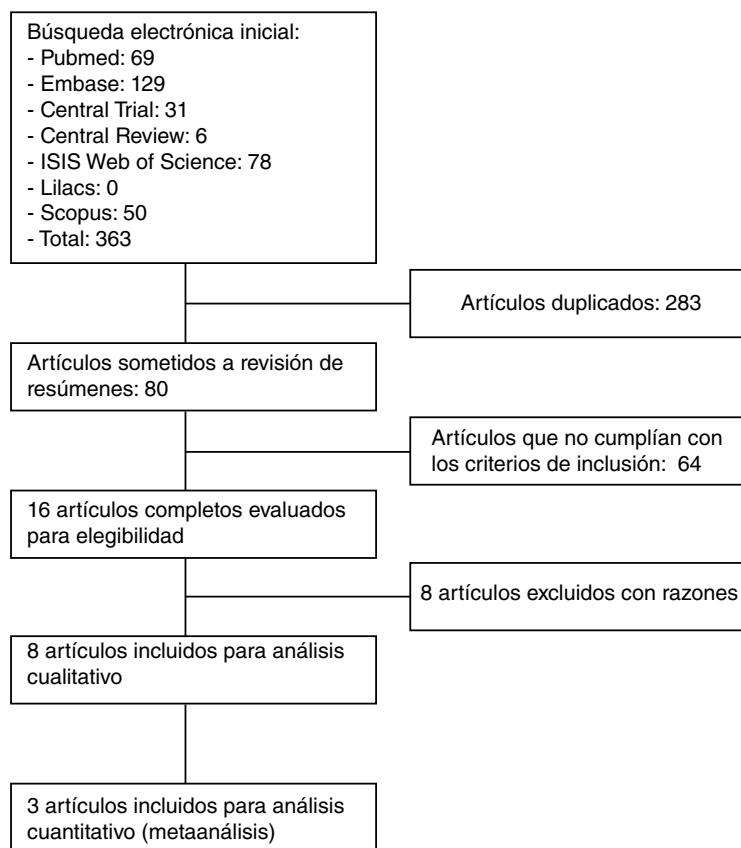
Se evaluó con la prueba estadística Q de Cochran, se estableció que la variabilidad entre estudios no existía como hipótesis nula, y se utilizó el

I2 para medir el grado de inconsistencia de los resultados de los estudios debido a la heterogeneidad y no al azar, fijando el valor  $>70\%$  como gran heterogeneidad. Se sometieron tres artículos a análisis cuantitativo, por lo que no fue posible construir un gráfico de embudo (*funnel plot*) para evaluar el sesgo de publicación, y se calculó el índice de tolerancia de Rosenthal como medida para su análisis.

## Resultados

La revisión sistemática incluyó 363 artículos, de los que se excluyeron 283 por presentar resultados repetidos; los resúmenes de 80 artículos se revisaron y quedaron 16 para la lectura crítica utilizando la matriz Caspe. De estos, ocho cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la pregunta de investigación. El proceso de selección se muestra en el diagrama de flujo PRISMA en la figura 1 y, el resumen de los hallazgos, en los cuadros 2a y 2b, en tanto que el análisis de sesgo se resume en el cuadro 3 y se presenta de forma detallada en el material suplementario con una descripción y el resumen de cada estudio.

Se analizó en dos etapas la historia natural de la enfermedad, estableciendo como profilaxis la intervención en personas sanas que hubieran estado expuestas y, como tratamiento, la intervención en personas con diagnóstico microbiológico de malaria por *P. vivax*. En esta definición se incluyó la cura radical del hipnozoíto a los seis meses como factor determinante para evaluar la eficacia.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA del proceso de inclusión y exclusión de estudios

**Cuadro 2a.** Resumen de resultados de los estudios incluidos en la evaluación de la calidad en la matriz Caspe

Título	Revista	Lugar	Autor	Año	Tipo de estudio
Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects	Antimicrob Agents Chemother	Timor Oriental, Australia	Nasveld, <i>et al.</i>	2010	Fase III, ensayo de seguridad, tolerabilidad y efectividad de la tafenoquina en la profilaxis de malaria.
Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomized, phase 2b dose-selection study	The Lancet	Perú, Brasil, Tailandia e India	Llanos-Cuentas, <i>et al.</i>	2014	Fase 2b, estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo
Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria	Cochrane Database Syst Rev	-	Rajapakse, <i>et al.</i>	2015	Revisión sistemática y metaanálisis
Estimation of the antirelapse efficacy of tafenoquine using Plasmodium vivax genotyping	J Infect Dis	Perú, Brasil, Tailandia e India	Beck, <i>et al.</i>	2016	Fase 2b, estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo
A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three-day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of Plasmodium vivax malaria	PLoS ONE	Tailandia	Fukuda, <i>et al.</i>	2017	Estudio aleatorizado, de control activo, doble ciego, doble simulación
Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: A systematic review	Trans R Soc Trop Med Hyg	-	Rodrigo, <i>et al.</i>	2019	Revisión sistemática y metaanálisis
Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria	N Engl J Med	Perú, Brasil, Colombia, Vietnam, y Tailandia	Llanos-Cuentas, <i>et al.</i>	2019	Pase 3, controlado, prospectivo, doble ciego, aleatorizado
Single-dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria	N Engl J Med	Etiopia, Perú, Brasil, Camboya, Tailandia	Lacerda, <i>et al.</i>	2019	Multicéntrico, controlado, doble ciego, en paralelo, aleatorizado

### **Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis de la malaria por Plasmodium vivax**

*Tafenoquina versus mefloquina.* En el 2010, Nasveld, *et al.* (18), realizaron un estudio de fase III sobre seguridad, tolerabilidad y efectividad de los medicamentos en soldados australianos que iban a realizar una misión en la isla de Timor. Se comparó la administración de 600 mg de tafenoquina (200 mg/día durante tres días) seguidos de 200 mg por semana durante 26 ± 4 semanas con la de 750 mg de mefloquina (250 mg/día por tres días), seguidos de 250 mg semanales por el mismo periodo. Se hizo el seguimiento microbiológico en las semanas 4, 8, 16 y 26, y en los dos grupos hubo reportes en que se descartó la presencia de la enfermedad. Se llevó a cabo un análisis por protocolo, con resultados que evidenciaron cuatro casos (0,9 %) de infección por *P. vivax* en el grupo de tafenoquina y un solo caso (0,7 %) en el grupo de mefloquina durante la fase de seguimiento de la recaída en las semanas 16 y 20 (IC<sub>95%</sub> -1,32 a 1,74; p=1,0).

En el 2019, Rodrigo, *et al.* (19), hicieron una revisión sistemática con metaanálisis en la que incluyeron dos artículos: el primero comparaba la tafenoquina en dosis que variaban de 25 a 200 mg semanales con la mefloquina en dosis de 250 mg semanales durante 12 semanas, en tanto que, en el otro, se comparaba la administración de 200 mg semanales de tafenoquina con 250 mg semanales de mefloquina durante 26 semanas. En el análisis cuantitativo, se reportó una heterogeneidad del 0 %, con un riesgo relativo (RR) de 1,0 (IC<sub>95%</sub> 0,45-2,24), efecto nulo, y ausencia de significación estadística. Ninguno de los dos estudios reportó casos positivos para *P. vivax*.

**Cuadro 2b.** Resumen de resultados de los estudios incluidos en la evaluación de la calidad en la matriz Caspe

Artículo	Muestra	Intervención	Análisis estadístico	Profilaxis/tratamiento
Nasveld, <i>et al.</i> , 2010	663/654	1. TQ 200 mg diarios x 3 días seguido de 200 mg semanales x 26 ± 4 semanas 2. MQ 250 mg diarios x 3 días seguido de 250 mg/ semanal x 26 ± 4 semanas Al regreso a Australia los soldados recibían en el grupo de TQ placebo y en el del grupo MQ, el esquema de PQ de 15 mg cada 12 horas x 14 días.	Ji al cuadrado con corrección de Yates o test exacto de Fisher, no se realizaron ajustes para pruebas múltiples. Análisis por protocolo	Profilaxis
Llanos, <i>et al.</i> , 2014	424/329	1. TQ 50, 100, 300, y 600 mg (dosis única en día 1 o 2) más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) Vs. placebo 2. PQ 15 mg diarios x 14 días más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) Vs. placebo 3. CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) sin otro medicamento	Estimaciones de Kaplan-Meier, test de Log Rank Análisis por intención de tratar	Tratamiento
Rajapakse, <i>et al.</i> , 2015	5	1. TQ (50 a 100 mg, 300 mg, 500 a 600 mg y 1.800 a 3.000 mg) más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) Vs. CQ sin otro medicamento. 2. TQ (300 mg única dosis, 600 mg única dosis y 1.800 a 2.100 mg) Vs. PQ (15 mg/día por 14 días)	Riesgo relativo	Tratamiento
Beck, <i>et al.</i> , 2016	329/100	1. TQ 50 mg, 100 mg, 300 mg, 600 mg (dosis única en día 1 o 2) más cloroquina 600 mg (día 1), 600 (día 2), 300 (día 3) 2. Primaquina 15 mg diarios x 14 días más cloroquina 600 mg (día1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) 3. Cloroquina 600 mg (día 1), 600 (día 2), 300 mg (día 3) sin otro medicamento	Estimaciones de Kaplan-Meier, test de Log Rank	Tratamiento
Fukuda, <i>et al.</i> , 2017	70/55	1. TQ 400 mg diarios por x 3 días más CQ placebo diario x 3 días más PQ placebo día 4-18 2. TQ placebo diarios por x 3 días más CQ 1.000 mg diarios x 2 días, en el día 3, 500 mg CQ más PQ 15 mg diarios x 14 días	No se planificó una comparación formal entre los grupos de tratamiento, IC (Clopper-Pearson, 90 %). Análisis por protocolo	Tratamiento
Rodrigo, <i>et al.</i> , 2019	428/6	1. TQ 50, 100, 200 y 400 mg/semana y 400 mg/mes Vs. placebo	Riesgo relativo	Profilaxis
Llanos, <i>et al.</i> , 2019	369/251	1. TQ 300 mg (dosis única en día 1 o 2) más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) 2. PQ 15 mg diarios x 14 días más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3)	Estimaciones de Kaplan-Meier Análisis por protocolo e intención de tratar	Tratamiento
Lacerda, <i>et al.</i> , 2019	683/522	1. TQ 300 mg dosis única en día 1 o 2 más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) Vs. placebo 2. PQ 15 mg diarios x 14 días más CQ 600 mg (día 1), 600 mg (día 2), 300 mg (día 3) Vs. placebo	Estimaciones de Kaplan-Meier, modelo de riesgos y proporciones de Cox Análisis por intención de tratar	Tratamiento

TQ: tafenoquina; QC: cloroquina; PQ: primaquina; MQ: mefloquina

**Cuadro 3.** Resumen del riesgo de sesgo: los juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo se encuentran en los anexos

	Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal)	Sesgo de selección (aleatorización)	Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del resultado)	Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)	Sesgo de notificación (notificación selectiva)	Sesgo de publicación (metaanálisis)
Nasveld, <i>et al.</i> , 2010	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-
Llanos-Cuentas, <i>et al.</i> , 2014	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-
Rajapakse, <i>et al.</i> , 2015	-	-	-	-	-	No claro
Beck, <i>et al.</i> , 2016	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-
Fukuda, <i>et al.</i> , 2017	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-
Rodrigo, <i>et al.</i> , 2019	-	-	-	-	-	No claro
Llanos-Cuentas, <i>et al.</i> , 2019	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-
Lacerda, <i>et al.</i> , 2019	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	-

*Tafenoquina versus placebo.* Se encontró solo una revisión sistemática en que se sometieron a análisis cuantitativo tres artículos de Ghana, Kenia y Tailandia, con un rango de dosis desde los 25 mg hasta los 400 mg semanales o mensuales. Se reportó un efecto total a favor de la tafenoquina (RR=0,12; IC<sub>95%</sub> 0,09-0,16). En dos de los estudios, se estandarizó la dosis de tafenoquina (200 mg), lo que mostró un resultado también favorable en comparación con el placebo (RR=0,14; IC<sub>95%</sub> 0,09-0,21) (19)MEDLINE [PubMed], Embase [Ovid], Scopus, CINAHL [EBSCOhost] and LILACS.

### **Eficacia de la tafenoquina en el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax***

En tres estudios clínicos aleatorizados, se evaluó la eficacia en las etapas aguda y latente a los seis meses, con un análisis por intención de tratar con base en estimaciones mediante la función de supervivencia y el método de Kaplan-Meier.

Llanos-Cuentas, *et al.* (2014), evaluaron la eficacia de la tafenoquina con relación a la ausencia de recaída a los 6 meses y obtuvieron mejores resultados en los dos grupos con mayores dosis; en el grupo de 300 mg se obtuvo una eficacia del 89,2 % (IC<sub>95%</sub> 77-95) y, en el grupo de 600 mg, fue de 91,9 % (IC<sub>95%</sub> 80-97) (12). En comparación con la cloroquina sola, la eficacia fue significativamente mayor al agregar los 300 mg de tafenoquina (diferencia de tratamiento: 51,7 %; IC<sub>95%</sub> 35-69; p<0,0001). En un análisis *post hoc* solicitado por *The Lancet*, se comparó el esquema terapéutico de tafenoquina en dosis de 300 mg y la cloroquina sin adición de otro medicamento. Se obtuvo un *odds ratio* (OR) de 8,4 (IC<sub>95%</sub> 3,4-20,6) para la eficacia en ausencia de recaídas a los 6 meses.

Llanos-Cuentas, *et al.* (2019), también evaluaron en un estudio clínico de fase III, la eficacia en la ausencia de recaída a los 6 meses de dos esquemas de tratamiento comparados con placebo; en el grupo de tafenoquina en dosis única de 300 mg comparada con la cloroquina la eficacia fue de 73,3 % (IC<sub>95%</sub> 64,8-79,2) y en el grupo de primaquina con cloroquina fue de 75,1 % (IC<sub>95%</sub> 64,2-83,2) (10).

Lacerda, *et al.* (2019), en un estudio multicéntrico realizado en Etiopia, Perú, Brasil, Camboya y Filipinas, evaluaron el mismo resultado y tipo de intervención del estudio previo. La razón de riesgo (HR) para el riesgo de recurrencia fue de 0,30 (IC<sub>95%</sub> 0,22-0,40) en el grupo de la tafenoquina, comparada con un placebo (p<0,001), y de 0,26 (IC<sub>95%</sub>: 0,18 - 0,39), en el grupo de primaquina comparada con un placebo (p<0,001) (20).

En esta revisión, solo se encontró un análisis por protocolo realizado por Llanos-Cuentas, *et al.* (2019), (10). Fukuda, *et al.* (2017), realizaron un estudio en Tailandia y encontraron que en el grupo de la tafenoquina no se presentaron recaídas a los 6 meses, en tanto que, en el de primaquina-cloroquina, en el día 63 un paciente presentó este resultado. No se reportaron datos estadísticos (21).

Rajapakse, *et al.* (2015), llevaron a cabo una revisión sistemática con análisis cuantitativo de dos esquemas de tratamiento: en el primero se comparaba la eficacia a los 6 meses de la tafenoquina con cloroquina y de la cloroquina sola, sin otro medicamento. Se reportó una heterogeneidad del 31 % y un RR de 0,13 (IC<sub>95%</sub> 0,08-0,22). El segundo tratamiento combinaba tafenoquina con cloroquina y se comparó con el esquema de primaquina: se registró únicamente un estudio

en que se usó una dosis de tafenoquina de 300 mg y el RR fue de 0,41 (IC<sub>95%</sub> 0,15-1,14) y otro con tafenoquina en dosis de 1.800 a 2.100 mg con un RR de 0,06 (IC<sub>95%</sub> 0,15-0,59). En el resultado final, hubo una heterogeneidad de 0 % (RR=0,3; IC<sub>95%</sub> 0,15-0,59) a favor de la tafenoquina (22).

A partir de la muestra que utilizaron Llanos-Cuentas, *et al.* (2014) (12), Beck, *et al.* (2016), (23) hicieron un estudio de la eficacia de la tafenoquina según la clasificación genotípica del parásito. Para esto, se agruparon los alelos por tamaño de bandas para las regiones codificantes y por longitud de repetición de los microsatélites (3 pares de bases para MS16 y 4 pares de bases para Pv3.27). Si las recaídas mostraban al menos un marcador diferente al de la infección inicial, se clasificaban como heterogéneas, pero si había coincidencia de la secuencia genómica, se consideraban homólogas. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier y en las secuencias heterólogas no se encontró significación estadística para las dosis altas y bajas de tafenoquina, con el 6,7 y el 15,2 %, respectivamente, y una diferencia de -8,5 % (IC<sub>95%</sub> -17,9-1,0; p=0,069). En las secuencias homólogas se evidenció una recurrencia con relación dosis-respuesta: 2,9 % para las dosis altas de tafenoquina comparado con el 31,2 % con las dosis bajas, y una diferencia de tratamiento de -28,3 % (IC<sub>95%</sub> -37,9% a -18,7%; p<0,001) (23). No se encontraron estudios adicionales que utilizaran la diferenciación genotípica.

### **Metaanálisis de la diferencia de riesgo de los esquemas de tafenoquina y de primaquina**

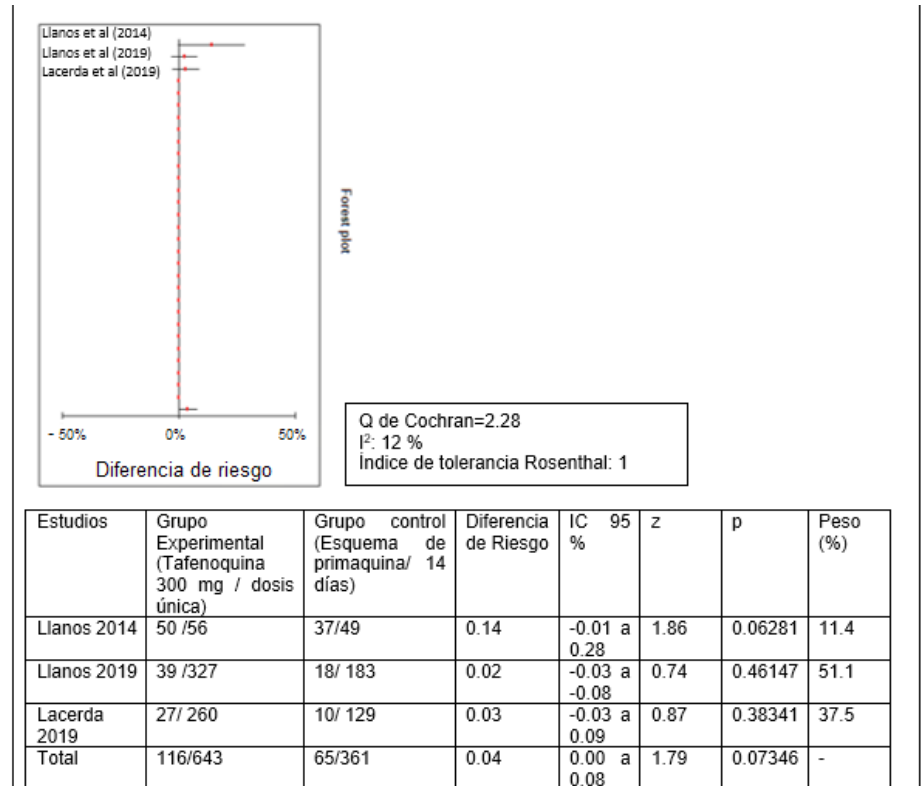
Se hizo el análisis cuantitativo de tres estudios con análisis por intención de tratar: el de Llanos-Cuentas, *et al.* (2014) (12), el de Llanos-Cuentas, *et al.* (2019) (10), y el de Lacerda, *et al.* (2019) (20). En los tres se comparaba el esquema de tafenoquina con dosis única de 300 mg en el día 1 o el 2 en conjunto con la cloroquina en dosis de 600 mg en el día 1, de 600 mg en el día 2, y de 300 mg en el día 3; y el esquema de primaquina en dosis de 15 mg/día durante 14 días en conjunto con cloroquina en dosis de 600 mg en el día 1, de 600 mg en el día 2, y de 300 mg en el día 3. Se obtuvo un bajo nivel de heterogeneidad, por lo que se utilizó un modelo de efectos fijos para estimar el efecto combinado de la diferencia de riesgos con el método de Mantel-Haenszel. La diferencia de riesgo total fue de 0,04 (IC<sub>95%</sub> 0 - 0,08; p=0,073); se aceptó la hipótesis nula de que no había diferencia en la eficacia de los dos esquemas para evaluar la recaída a los 6 meses (figura 2).

### **Discusión**

La tafenoquina en dosis mayores de 25 mg como medida de profilaxis puede ser mejor que el placebo, pero no demostró superioridad sobre la mefloquina durante el periodo estudiado. Rodrigo, *et al.* (2019) (19), coinciden con este hallazgo.

Es importante determinar el tipo de análisis en el tratamiento: el esquema de tafenoquina en una única dosis conjuntamente con cloroquina ha sido un avance en cuanto al cumplimiento, por lo que un análisis por protocolo permitiría inferir la eficacia, disminuyendo el sesgo de seguimiento. Sin embargo, el análisis por intención de tratar es necesario, ya que los grupos de comparación de los estudios incluidos presentan un esquema de tratamiento de 14 días. Los autores controlaron este sesgo mediante un seguimiento clínico periódico, asegurando al máximo el cumplimiento a los seis meses del estudio. Llanos-Cuentas, *et al.* (2019) (10), incluyeron estos dos análisis con resultados similares.





**Figura 2.** Diagrama de bosque de la diferencia de riesgo (tafenoquina\*Vs. primaquina\*\*) a los 6 meses para recaída de infección por *Plasmodium vivax*

En todos los estudios se estableció el esquema de tafenoquina más cloroquina como tratamiento en la fase aguda y la latente, con dosis de 300 mg de tafenoquina y 600 mg de cloroquina. Este esquema mostró una mayor eficacia en comparación con el esquema de primaquina más cloroquina y el de cloroquina sola. Únicamente un estudio multicéntrico, doble ciego, en paralelo, aleatorizado y controlado con placebo, el de Lacerda, *et al.* (2019), evidenció una menor eficacia en el análisis por intención de tratar de la tafenoquina frente a la primaquina. Hace falta más evidencia para determinar si el esquema con primaquina es superior al de tafenoquina. En los artículos analizados, se evaluó la eficacia en el tratamiento de la tafenoquina, utilizando como medida la ausencia de recaída a los 6 meses, pero hacen falta estudios con un periodo de seguimiento más largo para determinar la cura radical de la malaria por *P. vivax*.

El análisis cuantitativo con bajo riesgo de heterogeneidad evidenció que no hubo diferencia en la eficacia del esquema de tafenoquina más primaquina, por lo que, al no ser inferior la primera y presentar la ventaja de administrarse en una única dosis, podría mejorar el cumplimiento del tratamiento y la cura de la infección por *P. vivax* tanto en la fase aguda como en la latente.

Una limitación del presente estudio fue el reducido número de artículos que cumplían los criterios de inclusión como consecuencia de la poca evidencia disponible, razón por la que el índice de tolerancia de Rosenthal fue bajo.

Se encontró una revisión sistemática con metaanálisis y búsqueda activa hasta el 13 de abril de 2015, con criterios de inclusión similares (Rajapakse, *et al.*, 2019) (22). Sin embargo, nuestro estudio establece un periodo de

10 años (2009-2019) e incluye a la población con déficit de G6PD como factor de riesgo para presentar hemólisis secundaria a la administración de 8-aminoquinoleínas, pero en la estrategia de búsqueda no se encontraron artículos que hubieran considerado esta enfermedad recesiva ligada al cromosoma X como criterio de inclusión, por lo que los resultados no pueden ser aplicados en esta población.

Aunque aún hace falta evidencia, Rueangweerayut, *et al.* (2017) (24), iniciaron estudios clínicos de cohorte abierta con relación dosis-respuesta para evaluar la seguridad de la tafenoquina en sujetos heterocigotos con rango de actividad enzimática de G6PD del 40 al 60 %, en la cual reportaron que la tafenoquina en dosis única de 300 mg no aumentó la gravedad de la hemólisis en comparación con la primaquina en dosis de 15 mg/día durante 14 días.

La prevalencia calculada por la OMS en Colombia para la deficiencia de la G6PD es del 3 al 7 %. Los estudios poblacionales son escasos. En el 2008, se hizo uno transversal para medir la prevalencia de esta enfermedad en la población masculina sana de Turbo, Antioquia, y en la población con diagnóstico de *P. vivax*. Los resultados indicaron que el 14,8 % de la muestra tuvo déficit de G6PD y, entre las personas que presentaban malaria por *P. vivax*, el 9,5 % presentaba esta enfermedad (25,26).

La tafenoquina es un medicamento aprobado recientemente por organizaciones sanitarias como la FDA y la TGA, que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la infección por *P. vivax*, pero se requieren estudios de costo-efectividad que contemplen el déficit de G6PD para poderla utilizar en esta población de riesgo. Esta nueva alternativa de tratamiento es una opción para mejorar el control de la enfermedad en Colombia y acercarse a las metas planteadas en la Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030.

Al igual que la primaquina, la tafenoquina previene la recaída de malaria por *P. vivax*, por lo que la evidencia revisada permite concluir que puede recomendarse para su tratamiento. Es importante mencionar que el déficit de G6PD es un error innato del metabolismo que podría someterse a tamizaje neonatal o a detección mediante una prueba previa al tratamiento con 8-aminoquinoleínas en personas en alto riesgo de paludismo, lo que facilitaría la vigilancia del tratamiento, en especial con la tafenoquina, que, aunque mejora el cumplimiento por administrarse en una única dosis, tiene una vida media más prolongada y se encuentra en estudio para determinar su potencial hemolítico. El costo del tamizaje varía de acuerdo con la técnica y oscila entre COP \$ 100.000 y COP \$ 1'000.000.

En este estudio se encontró que el esquema de tafenoquina, en dosis única de 300 mg en el día 1 o el día 2, en conjunto con cloroquina, en dosis de 600 mg en el día 1, 600 mg en el día 2 y 300 mg en el día 3, y el esquema de primaquina, 15 mg por día por 14 días, en conjunto con cloroquina, 600 mg en el día 1, 600 mg en el día 2 y 300 mg en el día 3, muestran que la diferencia de riesgo total fue de 0,04 ( $IC_{95\%}$  0 - 0,08;  $p=0,073$ ), lo cual indica que no hay diferencia en la eficacia de los dos esquemas para evaluar la recaída a los seis meses. Sin embargo, al ser el de tafenoquina un tratamiento de corta duración, sí implica una mejora significativa en el cumplimiento del tratamiento.

Todos los estudios incluidos evaluaron las recurrencias como una medida indirecta de la recaída, ya que los participantes permanecieron en el área

endémica durante el seguimiento, con riesgo de reinfección. Llanos-Cuentas, *et al.* (2014) (12), mostraron que la tafenoquina en dosis bajas únicas (50 y 100 mg) fue ineficaz para prevenir las recurrencias, en comparación con la monoterapia con cloroquina, y que 300 mg pueden ser más adecuados para esta indicación. Lacerda, *et al.* (2019) (20), probaron esta hipótesis con un tamaño de muestra mayor y la confirmaron.

La OMS ya recomienda una dosis de primaquina superior a la estándar en Asia oriental y Oceanía (30 mg/día durante 14 días) y es posible que se requiera la misma para la tafenoquina, además de revisar su eficacia y seguridad (27).

La hemólisis con deficiencia de G6PD es un riesgo estructuralmente similar con la primaquina y la tafenoquina, y se aplican las mismas precauciones en su prescripción. La OMS ha mencionado que, cuando la actividad enzimática es inferior al 30 % de lo normal, se puede prescribir un esquema modificado (0,75 mg base/kg/día/semana durante 8 semanas) bajo supervisión médica estricta tanto para hombres como para mujeres no embarazadas (25,26).

En este contexto, es posible que en futuros estudios experimentales se comparen la tafenoquina y la primaquina con esquemas de dosificación modificados en estas circunstancias. Las observaciones de los estudios incluidos demuestran que, con una dosis única de 300 mg, es probable que la tafenoquina no cause metahemoglobinemia sintomática.

Al considerar el panorama general, se concluye que la tafenoquina es más eficaz que el placebo para prevenir las recaídas de malaria por *P. vivax* durante un seguimiento de seis meses a partir de evidencia de certeza moderada. Sin embargo, las recaídas de la malaria por *P. vivax* pueden ocurrir incluso más tarde, probablemente hasta un año después, situación que amerita investigaciones futuras.

El tipo más común de efecto adverso grave informado fue una disminución de la concentración de hemoglobina, por lo que los médicos deben estar alerta para hacer seguimiento a los pacientes recetados que tienen un valor bajo de hemoglobina inicial.

En su metaanálisis de estudios con participante individual por protocolo, Lacerda, *et al.* (2019) (20), y Llanos-Cuentas, *et al.* (2019) (10), llegaron a la misma conclusión que nosotros, aunque no se pudo demostrar que la tafenoquina no fuera inferior a la primaquina con base en un margen de no inferioridad preestablecido calculado a partir del resultado de Llanos-Cuentas, *et al.* (2014) (12).

En cuanto a posibles sesgos en el proceso de revisión, se buscaron en los registros de estudios mediante estrategias de búsqueda específicas para detectar los no publicados y no se encontró ninguno.

### **Agradecimientos**

Esta revisión sistemática se desarrolló con el apoyo académico de la Universidad El Bosque. Agradecemos a los docentes de la maestría de epidemiología y a la correctora de estilo, María Andrea Rico.

## Referencias

1. World Health Organization. World Malaria Report: 20 years of global progress and challenges. 2020. Fecha de consulta: 17 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
2. Pan American Health Organization. Epidemiological Update - Malaria in the Americas Situation. 2019. Fecha de consulta: 31 de octubre de 2020. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=2019-2&alias=51009-18-november-2019-malaria-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=2019-2&alias=51009-18-november-2019-malaria-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en)
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico, semana 53 de 2020: Malaria. Fecha de consulta: 17 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_53.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_53.pdf)
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico, semana 52 de 2019: Malaria. Fecha de consulta: 17 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_52.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf)
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico, semana 52 de 2018: Malaria. Fecha de consulta: 17 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016 - 2030. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186671/1/9789243564999\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186671/1/9789243564999_spa.pdf)
7. Instituto Nacional de salud. Guía para la atención integral del paciente con malaria. 2010. Fecha de consulta: 10 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Guia-atencion-clinica-malaria-2011.pdf>
8. Australian Government Department of Health. AusPAR: Tafenoquine succinate - Therapeutic Goods Administration (TGA). Fecha de consulta: 17 de noviembre 2020. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-tafenoquine-succinate-0>
9. Mayence A, Vanden JJ. Tafenoquine: A 2018 novel FDA-approved prodrug for the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria and prophylaxis of malaria. *Pharmaceuticals*. 2019;12:115. <https://doi.org/10.3390/ph12030115>
10. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-larp C, Chu CS, *et al*. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:229-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802537>
11. Ebstie YA, Abay SM, Tadesse WT, Ejigu DA. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria: The evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2387-99. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S61443>
12. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV., Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, *et al*. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet*. 2014;383:1049-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62568-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62568-4)
13. National Center for Biotechnology Information. Malaria, Vivax – MeSH. Fecha de consulta: 7 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=malaria+vivax>
14. National Center for Biotechnology Information. Tafenoquine – MeSH. Fecha de consulta: 7 noviembre 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=tafenoquine>
15. National Center for Biotechnology Information. Pre-exposure prophylaxis -MeSH. Fecha de consulta: 7 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68065129>
16. National Center for Biotechnology Information. Recurrence – MeSH. Fecha de consulta: 7 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012008>
17. Critical Appraisal Skills Programme. Instrumentos para la lectura crítica – CASPe. Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2020. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
18. Nasveld PE, Edstein MD, Reid M, Brennan L, Harris IE, Kitchener SJ, *et al*. Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:792-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00354-09>

19. Rodrigo C, Rajapakse S, Fernando SD. Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: A systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019 ;113 :579-86. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz052>
20. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R, *et al.* Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med.* 2019 ;380 :215-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710775>
21. Fukuda MM, Krudsood S, Mohamed K, Green JA, Warrasak S, Noedi H, *et al.* A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three-day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria. *PloS One.* 2017;12:e0187376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187376>
22. Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD. Tafenoquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD010458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010458.pub2>
23. Beck HP, Wampfler R, Carter N, Koh G, Osorio L, Rueangweerayut R, *et al.* Estimation of the antirelapse efficacy of tafenoquine, using *Plasmodium vivax* genotyping. *J Infect Dis.* 2016;213:794-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv508>
24. Rueangweerayut R, Bancone G, Harrell EJ, Beelen AP, Kongpatanakul S, Möhrle JJ, *et al.* Hemolytic potential of tafenoquine in female volunteers heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (G6PD Mahidol Variant) versus G6PD-normal volunteers. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97:702-11. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0779>
25. Uribe A. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en Colombia: memorias de 22 años de tamizaje de alto riesgo. *Revista Med,* 2017;25:7-21. <https://doi.org/10.18359/rmed.3206>
26. Fonseca J, Álvarez A, Ríos A, Vásquez MF. Deficiencia de glucosa 6-fostato deshidrogenasa en hombres sanos y en pacientes maláricos, Turbo (Antioquia, Colombia). *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11:252-65. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2008000200007>
27. World Health Organization. Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of *P. vivax* and *P. ovale* malaria. *Global Malaria Programme.* Geneva: WHO; 2016.

## Archivos suplementarios

### Características de los estudios

Artículo	Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects Nasvelt, <i>et al.</i> , (2010)
Autores	Peter E. Nasveld, Michael D. Edstein, Mark Reid, Leonard Brennan, Ivor E. Harris, Scott J. Kitchener, Peter A. Leggat, Philip Pickford, Caron Kerr, Colin Ohrt, William Prescott, and the Tafenoquine Study Team
Criterios de selección	Inclusión: sujetos masculinos y femeninos que tenían entre 18 y 55 años de edad, considerados saludable por antecedentes médicos y examen físico con valores hematológicos y bioquímicos normales, G6PD normal, estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con el protocolo del estudio Exclusión: las mujeres fueron excluidas si estaban embarazadas, lactando o no querían utilizar métodos anticonceptivos reconocidos.
Resultados	Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamiento anti-recaída en personas sanas con exposición a 6 meses
Sesgo	Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo) Sesgo de selección: un sistema de aleatorización en bloques para una proporción de 3:1 (bajo) Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado. (poco claro) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)
Artículo	Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of <i>Plasmodium vivax</i> malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study Llanos, <i>et al.</i> , (2014)
Autores	Alejandro Llanos-Cuentas, Marcus V Lacerda, Ronnatrai Rueangweerayut, Srivicha Krudsood, Sandeep K Gupta, Sanjay K Kochar, Preetam Arthur, Nuttagarn Chuenchom, Jörg J Möhrle, Stephan Duparc, Cletus Ugwuegbulam, Jörg-Peter Kleim, Nick Carter, Justin A Green, Lynda Kellam
Criterios de selección	Inclusión: <i>P. vivax</i> no complicado confirmado microscópicamente, mono infección con una densidad parasitaria asexual de más de 100 por $\mu$ l de sangre y menos de 100.000 por $\mu$ l sangre Exclusión: tratamiento antipalúdico en los últimos 30 días, paludismo grave, vómito intensos, hemoglobina de menos de 70 g/L, mujeres embarazadas o lactantes, paciente con actividad enzimática G6PD <70%, pacientes femeninas con actividad enzimática G6PD <90% ingresaban solo si tenían hemoglobina de 100 g/L o más.
Resultados	No se hizo ninguna distinción entre la recurrencia de <i>P. vivax</i> causada por recrudescencia, reinfección o recaída por activación de hipnozoitos. El resultado principal fue la eficacia de pacientes que estaban libre de recaídas a los 6 meses.
Sesgo	Sesgo de realización: doble ciego (bajo) Sesgo de selección: una asignación al azar generada por un programa de forma estratificado por el recuento de parásitos de línea de base ( $\leq 7.500$ y $> 7.500$ por $\mu$ l de sangre) (bajo) Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores es correcto y es poco probable que se haya roto (bajo) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)

Artículo	Tafenoquine for preventing relapse in people with <i>Plasmodium vivax</i> malaria (Review) Rajapakse, 2015
Autores	Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD
Criterios de selección	Inclusión: a adultos y niños con diagnóstico confirmado (clínico y parasitológico) de paludismo por <i>P. vivax</i> Exclusión: estudios en que las personas con deficiencia de G6PD se han excluido y en poblaciones sin detección de deficiencia de G6PD, estudios aleatorizados sobre profilaxis, estudios no controlados, informes de casos y estudios farmacocinéticos
Resultados	Parasitemia recurrente por <i>P. vivax</i> durante seis meses de seguimiento
Sesgo	Sesgo de publicación: no evaluado (poco claro)
Artículo	Estimation of the antirelapse efficacy of Tafenoquine, using <i>Plasmodium vivax</i> genotyping Beck, et al. (2016)
Autores	Hans Peter Beck, Rahel Wampfler, Nick Carter, Gavin Koh, Lyda Osorio, Ronnatrai Rueangweerayut, Srivicha Krudsood, Marcus V. Lacerda, Alejandro Llanos Cuentas, Stephan Duparc, Justin P. Rubio y Justin A. Green
Criterios de selección	Inclusión: <i>P. vivax</i> no complicado confirmado microscópicamente, mono infección con una densidad parasitaria asexual de más de 100 por $\mu$ l de sangre y menos de 100.000 por $\mu$ l sangre Exclusión: tratamiento antipalúdico en los últimos 30 días, paludismo grave, vómito intensos, hemoglobina de menos de 70 g/L, mujeres embarazadas o lactantes, paciente con actividad enzimática G6PD <70 %, pacientes femeninas con actividad enzimática G6PD <90 % ingresaban solo si tenían hemoglobina de 100 g/L o más.
Resultados	- Recurrencia homóloga de <i>Plasmodium vivax</i> a 6 meses - Recurrencia heteróloga de <i>Plasmodium vivax</i> a 6 meses
Sesgo	Sesgo de realización: doble ciego (bajo) Sesgo de selección: aleatorizado (bajo) Sesgo de detección: no se menciona cómo se realizó no se menciona cómo se realizó el cegamiento de los evaluadores (poco claro) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)
Artículo	A randomized, double blind, active control trial to evaluate the efficacy and safety of a three day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria Fukuda, et al. (2016)
Autores	Mark M. Fukuda, Srivicha Krudsood, Khadeeja Mohamed, Justin A Green, Sukhuma Warrasak, Harald Noedl, Ataya Euswas, Mali Ittiverakul, Nillawan Buathong, Sabaithip Sriwichai, R. Scott Miller, Colin Oh
Criterios de selección	Inclusión: pacientes masculinos o femeninos de 20 a 60 años con infección por <i>P. vivax</i> confirmada microscópicamente en frotis de sangre (densidad de parásitos >500 y <200.000/ $\mu$ l) Exclusión: premenarquia, embarazada o lactando, no deseo de planificar, infección mixta, vómitos graves, o problemas de absorción intestinal, enfermedad renal, cirugía ocular previa, anomalías corneales o retinianas, glaucoma, personas alérgicas a las 8 aminoquinoleínas y los que utilizaron antimaláricos en los últimos 30 días
Resultados	- Eficacia en el día 28, definida parasitológicamente - Proporción de pacientes sin reaparición de parasitemia por <i>P. vivax</i> en los días 60, 90 y 120
Sesgo	Sesgo de realización: doble ciego (bajo) Sesgo de selección: aleatorizado (bajo) Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores es correcto y es poco probable que se haya roto (bajo) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)

Artículo	Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: A systematic review Rodrigo, <i>et al.</i> (2019)
Autores	Chaturaka Rodrigo, Senaka Rajapakseb y Sumadhya Deepika Fernando
Criterios de selección	Inclusión: todos los diseños de estudios clínicos, incluyendo estudios abiertos que han utilizado tafenoquina como tratamiento en profilaxis primaria o terminal en adultos y niños sanos al inicio del estudio Exclusión: estudios que inscribieron a pacientes con diagnóstico de paludismo sintomático o asintomático al inicio del estudio
Resultados	Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamiento anti recaída en personas sanas con exposición a 6 meses
Sesgo	Sesgo de publicación: no evaluado (poco claro)
Artículo	Tafenoquine versus Primaquine to prevent relapse of <i>Plasmodium vivax</i> malaria Llanos, <i>et al.</i> (2019)
Autores	A. Llanos Cuentas, M.V.G. Lacerda, T.T. Hien, I.D. Vélez, C. Namaik Iarp, C.S. Chu, M.F. Villegas, F. Val, W.M. Monteiro, M.A.M. Brito, M.R.F. Costa, R. Chuquiyaury, M. Casapía, C.H. Nguyen, S. Aruachan, R. Papwijitsil, F.H. Nosten, G. Bancone, B. Angus, S. Duparc, G. Craig, V.M. Rousell, S.W. Jones, E. Hardaker, D.D. Clover, L. Kendall, K. Mohamed, G.C.K.W. Koh, V.M. Wilches, J.J. Breton, and J.A. Green
Criterios de selección	Inclusión: = Llanos (2014) excepto que se incluían las personas con actividad enzimática G6PD >40 % en mujeres y en hombres >70 %. Los pacientes debían tener un nivel de hemoglobina >7 g/dl, excepto las pacientes con actividad moderada de la enzima G6PD, que debían tener un nivel de hemoglobina >8 g/dl Exclusión: = Llanos (2014)
Resultados	Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamiento anti recaída en personas sanas con exposición a 6 meses
Sesgo	Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo) Sesgo de selección: aleatorizado (bajo) Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado (poco claro) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)
Artículo	Single dose Tafenoquine to prevent relapse of <i>Plasmodium vivax</i> malaria Lacerda, <i>et al.</i> (2019)
Autores	M.V.G. Lacerda, A. Llanos Cuentas, S. Krudsood, C. Lon, D.L. Saunders, R. Mohammed, D. Yilma, D. Batista Pereira, F.E.J. Espino, R.Z. Mia, R. Chuquiyaury, F. Val, M. Casapía, W.M. Monteiro, M.A.M. Brito, M.R.F. Costa, N. Buathong, H. Noedl, E. Diro, S. Getie, K.M. Wubie, A. Abdissa, A. Zeynudin, C. Abebe, M.S. Tada, F. Brand, H. P. Beck, B. Angus, S. Duparc, J. P. Kleim, L.M. Kellam, V.M. Rousell, S.W. Jones, E. Hardaker, K. Mohamed, D.D. Clover, K. Fletcher, J.J. Breton, C.O. Ugwuegbulam, J.A. Green, and G.C.K.W. Koh
Criterios de selección	Inclusión: >16 años de edad, (≥18 años de edad si está en Etiopía) e infección por <i>P. vivax</i> confirmada microscópicamente (>100 a <100.000 parásitos asexuales por microlitro) y un intervalo QT corregido según fórmula de Fridericia (QTcF) <de 450 mseg. Los participantes tenían pruebas de embarazo negativas, no estaban amamantando y usaban anticonceptivos aprobados Exclusión: infección mixta o paludismo grave, vómito intenso, hemoglobina <7 g/dl, pruebas hepáticas normales, uso de un fármaco antipalúdico en los 30 días previos o participación en estudio previo, alergias a 8 aminoquinoleínas o cloroquina. Pacientes con deficiencia de G6PD
Resultados	El resultado primario de eficacia fue el porcentaje de pacientes que estaban libres de recurrencia a los 6 meses.
Sesgo	Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo) Sesgo de selección: aleatorizado (bajo) Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado. (poco claro) Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo. (bajo) Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante. (bajo)



**Estudios excluidos por la matriz Caspe**

<b>Artículo</b>	<b>Autor</b>	<b>Motivo</b>
Tafenoquine at therapeutic concentrations does not prolong Fridericia-corrected QT interval in healthy subjects	Green, <i>et al.</i>	Habla de seguridad, no de eficacia.
Tafenoquine treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria: suggestive evidence that CYP2D6 reduced metabolism is not associated with relapse in the Phase 2b DETECTIVE trial	Jean, <i>et al.</i>	Estudio in vitro
Exposure-response analyses for Tafenoquine after administration to patients with <i>Plasmodium vivax</i> malaria	Tenero, <i>et al.</i>	No habla de eficacia, habla de farmacocinética según la dosis.
Prophylactic efficacy of primaquine for preventing <i>Plasmodium falciparum</i> and <i>Plasmodium vivax</i> parasitaemia in travelers: A meta-analysis and systematic review	Kolifarhood, <i>et al.</i>	No habla de tafenoquina, solo habla de primaquina.
Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/primaquine in a randomized clinical trial for <i>Plasmodium vivax</i> malaria radical cure	Warrasak, <i>et al.</i>	Solo habla de seguridad oftálmica.
A retrospective analysis of the protective efficacy of tafenoquine and mefloquine as prophylactic anti-malarials in non-immune individuals during deployment to a malaria-endemic area	Dow, <i>et al.</i>	Estudio restrospectivo, no se establecen medidas de asociación.
Short-course primaquine for the radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> malaria: A multicenter, randomized, placebo-controlled non-inferiority trial	Taylor, <i>et al.</i>	Solo habla de primaquine.
Hemolytic potential of Tafenoquine in female volunteers heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (G6PD Mahidol Variant) versus G6PD-normal volunteers	Rueangweerayut, <i>et al.</i>	Habla de seguridad, no de eficacia.

Artículo original

## Prevalencia y factores asociados con la práctica de actividad física en mujeres gestantes adultas en Colombia

Yuri Sánchez-Martínez<sup>1,2</sup>, Diana Marina Camargo-Lemos<sup>2</sup>, Myriam Ruiz-Rodríguez<sup>1</sup>, Camilo A. Triana<sup>3</sup>, Olga L. Sarmiento<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

<sup>2</sup> Escuela de Fisioterapia, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La actividad física durante el embarazo puede ser útil para la prevención de complicaciones gestacionales.

**Objetivo.** Estimar la prevalencia de actividad física en mujeres gestantes adultas en Colombia y evaluar los factores asociados con su práctica.

**Materiales y métodos.** Se hizo un análisis secundario de la información recolectada en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional en Colombia del 2015. La muestra incluyó 906 mujeres gestantes. La actividad física en los dominios de tiempo libre, transporte y global se evaluó con la versión larga del *International Physical Activity Questionnaire*. Los factores asociados se evaluaron mediante modelos de regresión binomial negativa.

**Resultados.** La prevalencia del cumplimiento de las recomendaciones de actividad física en las participantes fue de 12,57 % (IC<sub>95%</sub> 8,41-18,38), 28,66 % (IC<sub>95%</sub> 23,29-34,70) y 36,33 % (IC<sub>95%</sub> 30,92-42,11) en los dominios de tiempo libre, transporte y global, respectivamente. Los factores asociados con el dominio de tiempo libre fueron: residir en Bogotá (razón de prevalencia, RP=2,41; IC<sub>95%</sub> 1,16-4,99), encontrarse en el tercer trimestre de la gestación (RP=2,13; IC<sub>95%</sub> 1,17-3,87), disponer de programas de actividad física dirigida (RP=1,75; IC<sub>95%</sub> 1,07-2,87), nivel educativo de secundaria (RP=0,51; IC<sub>95%</sub> 0,29-0,91), y pertenecer a los cuartiles de riqueza dos (RP=0,45; IC<sub>95%</sub> 0,24-0,81), tres y cuatro (RP=0,43; IC<sub>95%</sub> 0,23-0,80). Los factores asociados con el transporte fueron: tener, por lo menos, un hijo (RP=1,60; IC<sub>95%</sub> 1,14-2,24), residir en Bogotá (RP=1,84; IC<sub>95%</sub> 1,23-2,73), convivir con compañero sentimental (RP=0,66; IC<sub>95%</sub> 0,49-0,89) y haber asistido a entre uno y cuatro controles prenatales (RP=0,53; IC<sub>95%</sub> 0,37-0,76).

**Conclusiones:** La prevalencia de la actividad física en mujeres gestantes colombianas es preocupantemente baja. Se requiere la implementación de programas y proyectos orientados a la promoción de la actividad física durante el embarazo.

**Palabras clave:** embarazo; ejercicio físico; salud materna; actividades recreativas; encuestas y cuestionarios; salud pública.

### Prevalence of the practice of physical activity and its associated factors in adult Colombian pregnant women

**Introduction:** Physical activity during pregnancy can be useful in the prevention of gestational complications.

**Objective:** To estimate the prevalence of physical activity in adult Colombian pregnant women and its associated factors.

**Materials and methods:** A secondary analysis of data from the 2015 National Nutrition Survey in Colombia was conducted. The total sample included 906 pregnant women. Leisure-time, commuting, and global physical activity were measured with the long version of the International Physical Activity Questionnaire. Factors associated with PA were evaluated through negative binomial regression models.

**Results:** The prevalence of physical activity in pregnant women was 12.57% (95% CI=8.41-18.38), 28.66% (95% CI=23.29-34.70), and 36.33% (95% CI=30.92-42.11) in the leisure-time, commuting and global domains, respectively. Factors associated with leisure-time physical activity were living in Bogotá (prevalence ratio, PR=2.41; 95% CI=1.16-4.99), being in the third gestational trimester (PR=2.13; 95% CI=1.17-3.87), obtaining access to physical activity programs (PR=1.75; 95% CI=1.07-2.87), having a high school education (PR=0.51; 95% CI=0.29-0.91), and being in the second (PR=0.45; 95% CI=0.24-0.81), third and fourth quartiles of wealth (PR=0.43; 95% CI=0.23-0.80). Factors associated with physical activity while commuting were having at least one child (PR=1.60; 95% CI=1.14-2.24), living in

**Recibido:** 03/09/2021

**Aceptado:** 18/04/2022

**Publicado:** 20/04/2022

#### Citación:

Sánchez-Martínez Y, Camargo-Lemos DM, Ruiz-Rodríguez M, Triana C, Sarmiento O. Prevalencia y factores asociados con la práctica de actividad física en mujeres gestantes adultas en Colombia. *Biomédica*. 2022;42:378-90.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6307>

#### Correspondencia:

Yuri Liseth Sánchez, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 No 29-31, Bucaramanga, Colombia  
Teléfono: (576) 344 000, extensión 3147  
ysancmartinez@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Yuri Sánchez-Martínez, Myriam Ruiz-Rodríguez, Camilo A. Triana: análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito  
Diana Marina Camargo-Lemos y Olga L. Sarmiento: diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito

#### Financiación:

La Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) fue financiada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, el Instituto Nacional de Salud, Profamilia y el Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Bogotá (PR=1.84; 95% CI=1.23-2.73), living with a partner (PR=0.66; 95% CI=0.49-0.89), and completing between one and four prenatal care sessions (PR=0.53; 95% CI=0.37-0.76).

**Conclusions:** The prevalence of physical activity in pregnant Colombian women is worryingly low. Programs and projects aimed at promoting physical activity during pregnancy are needed.

**Key words:** Pregnancy; exercise; maternal health; leisure activities; surveys and questionnaires; public health.

La práctica de actividad física regular para la población en general tiene múltiples beneficios para la salud y el bienestar (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a las mujeres gestantes saludables que no presenten complicaciones durante el embarazo, acumular 150 minutos semanales de actividad moderada, la cual debe ser prescrita de manera individual (1). Quienes han sido físicamente activas antes del embarazo pueden continuar con sus actividades habituales, a menos que presenten alguna complicación obstétrica (1,2).

La prevalencia mundial de cumplimiento de recomendaciones sobre la actividad física es del 68 % en mujeres (3), en tanto que, en Colombia, es del 42,7 % (4). En mujeres gestantes se ha estimado en Estados Unidos una prevalencia de actividad física del 23,4 % entre el 2007 y el 2014 (5). En Latinoamérica, la información es limitada y no hay evidencia de datos nacionales. En ciudades de Brasil, el cumplimiento de estas recomendaciones en mujeres gestantes varía entre el 8,5 y el 12,9 % (6,7). En Colombia, en dos estudios en ciudades del norte del país, se encontraron prevalencias entre el 30,9 (8) y el 38 % (9).

El embarazo es un periodo crítico para el fomento de estilos de vida saludables como la práctica de actividad física por el interés de la madre en el bienestar propio y el de su hijo (10). Infortunadamente, durante la gestación se observa una reducción de los niveles de actividad física (7), con tendencia a continuar disminuyendo a medida que avanza la edad gestacional (6,7).

La evidencia sugiere que la práctica de actividad física durante el embarazo implica un riesgo mínimo para la salud materno-fetal (2) y, por el contrario, hay información sobre sus beneficios, como un menor riesgo de preeclampsia (11), diabetes gestacional (12), parto por cesárea (13) y parto prematuro (10), además de contribuir a un mejor control de la ganancia de peso durante el embarazo (2). Este último es particularmente importante debido a que se asocia con otras complicaciones como hipertensión arterial gestacional (14), prolongación del trabajo de parto y macrosomía fetal (15), con sobrepeso infantil a largo plazo (16).

También, se ha sugerido que los efectos positivos de la actividad física gestacional sobre la salud del hijo se extienden a la fase posnatal (17-19). Los hijos de madres físicamente activas durante el embarazo presentan mejores puntajes en las mediciones del neurodesarrollo (17) y el desempeño psicomotor a los 12 meses de edad (18), así como en las evaluaciones de inteligencia general y de habilidades de lenguaje a los 5 años (19), comparados con los hijos de las mujeres gestantes inactivas.

En la literatura revisada, se encontró que Colombia es el primer país de Latinoamérica en evaluar la actividad física en mujeres gestantes en una muestra con representatividad nacional mediante la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) en el 2015 (4), razón por la cual los resultados de este estudio son relevantes desde la perspectiva de salud pública, pues la caracterización de estos comportamientos y la determinación de sus

factores asociados contribuirá al diseño de estrategias para la promoción de la actividad física durante la gestación, con los consiguientes beneficios para la salud de las mujeres gestantes y de sus hijos.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia del cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física, y evaluar los factores asociados con su práctica en mujeres gestantes colombianas entre los 18 y los 48 años.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un análisis secundario de la ENSIN 2015, la cual ha venido realizándose en Colombia cada cinco años desde el 2005. Esta es una encuesta de base poblacional, de corte transversal, con cobertura nacional y representatividad urbana y rural de seis regiones, 14 subregiones y 32 departamentos seleccionados mediante muestreo probabilístico de conglomerados estratificado y polietápico. Los criterios de inclusión de la ENSIN 2015 fueron pertenecer a la población civil no institucionalizada y ser residente habitual del territorio nacional.

La muestra final de la ENSIN 2015 estuvo compuesta por 44.202 hogares ubicados en 295 municipios de los 32 departamentos del país y en Bogotá. Se entrevistaron 1.140 mujeres gestantes entre los 18 y los 48 años. La información fue recolectada digitalmente entre noviembre del 2015 y diciembre del 2016.

### **Actividad física**

La actividad física se evaluó aplicando la versión larga del *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), previamente validada y recomendada para su aplicación en Latinoamérica (20). Se evaluaron los dominios de tiempo libre, transporte y global (tiempo libre más transporte). La actividad física se midió como el tiempo en minutos dedicado a su práctica en cada uno de los dominios mencionados durante los siete días previos a la aplicación del cuestionario. Posteriormente, considerando lo propuesto por la OMS (1) y las indicaciones del manual IPAQ (21), se calculó el cumplimiento de las recomendaciones en cada dominio, definiendo como punto de corte 150 minutos semanales.

Se excluyeron de la evaluación a aquellas mujeres gestantes que respondieron afirmativamente a la siguiente pregunta “¿Su médico o un profesional de la salud le han recomendado no hacer actividad física debido a que su embarazo es de alto riesgo?” y a quienes, por defecto, tenían contraindicación para la práctica de actividad física. El total de participantes incluidas en nuestro análisis fue de 906.

### **Variables sociodemográficas y del embarazo**

Se recolectó información sobre: la edad en años cumplidos categorizada en dos grupos (18 a 25 y 26 a 48); el nivel educativo medido como el número de años escolares aprobados y categorizado como ninguno o primaria (0 a 5 años), secundaria (6 a 11 años) y superior ( $\geq 12$  años); el cuartil de riqueza, correspondiendo el 1 al más pobre y el 4 al más rico; la convivencia con un compañero sentimental (sí o no) y la paridad (sí o no); la procedencia (rural o urbana), y la región geográfica, (Atlántico, Oriental, Orinoquía-Amazonía, Bogotá, Central o Pacífica). Además, se evaluaron características del embarazo como la edad gestacional categorizada por trimestres y el número

de controles prenatales (0, 1-4 y >4), registrando si estos eran los esperados según la edad gestacional (sí o no).

### **Variables contextuales**

Durante la encuesta, se preguntó sobre la disponibilidad de espacios para la práctica de actividad física en el barrio o vereda (sí o no), de ciclovías (sí o no) y de programas de actividad física dirigida (sí o no). A quienes respondieron afirmativamente a cada una de estas preguntas, se les indagó si participaban o asistían a estos lugares o programas (sí o no).

Todos los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de Profamilia.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico siguió las siguientes fases: primero, se determinaron las prevalencias de cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física en el tiempo libre, transporte y global. En la segunda fase, estas prevalencias se estratificaron según las variables independientes: características sociodemográficas, del embarazo y contextuales. Las diferencias en las prevalencias de cada dominio, según las categorías de las variables independientes, se evaluaron con la prueba de ji al cuadrado. Por último, en la tercera fase, se aplicaron modelos de regresión binomial negativa para estimar las razones de prevalencia en la evaluación de los posibles factores asociados con tiempo dedicado a actividades físicas en el tiempo libre, transporte y global. Todos los análisis estadísticos se ajustaron según los pesos muestrales y el diseño de la muestra utilizando el programa Stata 13.

### **Resultados**

Después de excluir a las mujeres gestantes con contraindicación para la práctica de actividad física, la muestra final quedó conformada por 906 mujeres en quienes se usó el IPAQ.

La mediana de edad fue de 25 años (rango intercuartílico, RIC=21-29) y la de educación fue de 11 años (RIC=7-12). El 60,74 % de las participantes tenía, al menos, un hijo; el 35,60 % se encontraba en el primer trimestre gestacional y, el 36,53 %, en el segundo. El 62,14 % de ellas mencionó la existencia de espacios para la práctica de actividad física en su barrio o vereda y el 63,64 % informó que disponía de por lo menos un tipo de programa de actividad física en su ciudad o municipio; de este porcentaje solo el 5,44 % reportó haber asistido a uno de estos programas durante el mes anterior a la encuesta.

### **Prevalencia de cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física**

El cumplimiento de estas recomendaciones fue del 12,57 % (IC<sub>95%</sub> 8,41-18,38), el 28,66 % (IC<sub>95%</sub> 23,29-34,70) y el 36,33 % (IC<sub>95%</sub> 30,92-42,11) en los dominios de tiempo libre, transporte y global, respectivamente.

Las participantes con nivel educativo superior, pertenecientes a los cuartiles de riqueza tres y cuatro, residentes en zonas urbanas, con los controles prenatales esperados según la edad gestacional y la disponibilidad de espacios para la práctica de actividad física, cumplieron con mayor frecuencia las recomendaciones sobre actividad física en el tiempo libre, transporte y global.

Las residentes en zona urbana, pertenecientes a la región Pacífica y con disponibilidad de un programa dirigido de actividad física cerca de su residencia, reportaron un mayor cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física en el tiempo libre, transporte y global. Por último, quienes refirieron no convivir con un compañero sentimental y disponer de un programa dirigido de actividad física cerca de su residencia, reportaron un mayor cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física en el tiempo libre y global (cuadro 1).

### **Factores asociados con el cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física**

Se encontró que las mujeres gestantes residentes en Bogotá dedicaban 1,41 veces más tiempo en minutos a la práctica de actividad física de tiempo libre, transporte y global, comparadas con quienes vivían en la región Atlántica. Quienes se encontraban en el tercer trimestre gestacional dedicaban 1,13 veces más minutos a la actividad física de tiempo libre, transporte y global, comparadas con las que estaban en el primer trimestre. Por último, el disponer de programas dirigidos de actividad física se asoció con 75 % más de minutos dedicados a la práctica de actividades físicas de tiempo libre, transporte y global.

En contraste, las mujeres gestantes con nivel educativo de secundaria reportaron 49 % menos minutos de actividades físicas de tiempo libre, transporte y global, comparadas con quienes tenían un nivel educativo superior, y aquellas pertenecientes a los cuartiles de riqueza 2 y 3 a 4 dedicaron 55 y 57 % menos tiempo a las actividades físicas de tiempo libre, transporte y global, respectivamente, comparadas con quienes se encontraban en el cuartil 1 de riqueza (figura 1).

Se encontró que las participantes que tenían un hijo, por lo menos, dedicaban 60 % más de minutos a las actividades físicas de tiempo libre y transporte, comparadas con quienes no tenían hijos. Asimismo, las residentes en Bogotá dedicaban un 84 % más de minutos a las actividades físicas de tiempo libre y transporte y, comparadas con quienes residían en la región Atlántica. En contraste, convivir con el compañero sentimental se asoció con un 34 % menos de tiempo dedicado a las actividades físicas de tiempo libre y transporte (figura 2).

Los factores asociados con las actividades físicas de tiempo libre y global fueron similares a los encontrados en el dominio de transporte; además, se encontró una asociación positiva con la disponibilidad de programas dirigidos de actividad física (figura 3).

### **Discusión**

Este es el primer estudio en Latinoamérica en el que se evalúan los niveles de actividad física en una muestra nacional representativa de mujeres gestantes. Nuestros resultados evidenciaron que solo el 12,57 % de ellas estuvieron físicamente activas durante el tiempo libre; el 28,66 % lo estuvieron en el dominio de transporte y, el 36,33 %, de manera global. Es importante destacar la baja prevalencia de las actividades físicas de tiempo libre comparada con las de transporte, especialmente si se tiene en cuenta que la primera está asociada con mejores niveles de salud física y mental.

**Cuadro 1.** Cumplimiento de recomendaciones sobre actividad física según características sociodemográficas, del embarazo y contextuales, en mujeres gestantes colombianas entre los 18 y los 48 años. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015

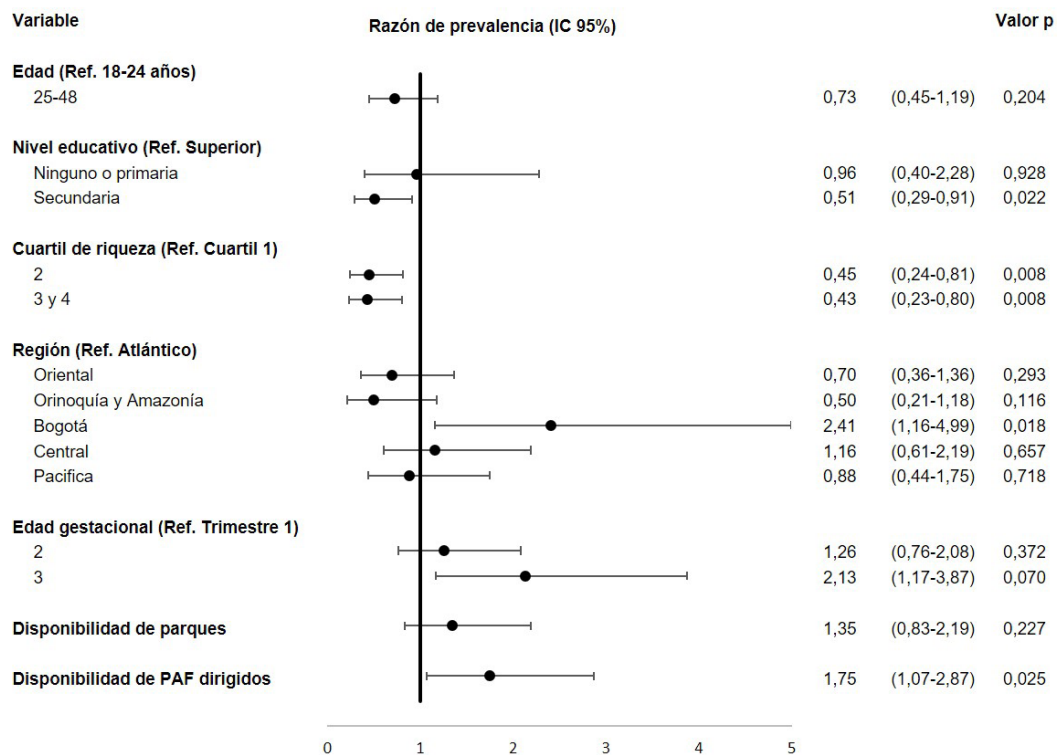
	AF durante el tiempo libre <sup>a</sup>			AF como medio de transporte <sup>b</sup>			AF total <sup>c</sup>		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p
<b>Características sociodemográficas</b>									
Edad (años)									
18-25	39	10,5	0,383	119	119	0,856	158	35,9	0,867
>25	32	14,79		95	95		126	36,78	
Nivel educativo									
Ninguno o primaria	17	12,51	0,004	30	25,84	0,926	41	30,66	0,663
Secundaria	31	6,47		116	28,86		153	35,96	
Superior	22	21,28		65	29,43		86	38,98	
Cuartil de riqueza									
1	40	9,13	0,030	94	24,95	0,415	135	33,46	0,435
2	16	8,15		59	28,34		75	34,42	
3 y 4	15	20,27		61	33,47		74	41,35	
Estado civil (convive con compañero)									
Sí	55	12,37	0,844	148	27,06	0,258	205	33,09	0,020
No	16	13,16		66	33,21		79	45,59	
Paridad (tiene hijos)									
Sí	50	12,69	0,978	144	33,1	0,078	188	38,49	0,382
No	19	12,56		66	22,69		90	33,49	
Procedencia									
Urbana	53	14,51	0,023	167	31,33	0,049	222	38,42	0,119
Rural	18	7,35		47	21,46		62	30,71	
Región									
Atlántico	17	12,72	0,163	44	22,97	0,009	70	30,33	0,085
Oriental	8	7,43		34	26,35		41	35,3	
Orinoquía y Amazonía	11	5,07		28	16,99		43	28,62	
Bogotá	9	25,17		26	57,9		26	57,9	
Central	16	14,73		48	25,02		62	37,87	
Pacífica	10	6,37		34	26,53		42	31,83	
<b>Características del embarazo</b>									
Edad gestacional (trimestre)									
1	21	7,24	0,076	71	24,83	0,406	91	29,48	0,058
2	25	11,81		75	28,37		100	35,9	
3	25	20,4		68	33,92		93	45,64	
Controles prenatales realizados									
0	11	5,68	0,178	48	32,89	0,518	55	36,16	0,135
1 a 4	26	13,94		69	26,36		92	31,87	
>4	24	18,24		68	32,46		96	44,37	
Controles según la edad gestacional									
Sí	24	20,11	0,016	68	29,99	0,879	97	39,2	0,736
No	35	8,39		111	30,93		142	37,18	
<b>Características contextuales</b>									
Disponibilidad de espacios para la práctica de AF									
Sí	42	15,53	0,027	129	31,38	0,150	169	39,98	0,055
No	29	7,73		85	24,19		115	30,33	
Seguridad en espacios para la práctica de AF									
Sí	28	17,2	0,041	88	32,2	0,245	119	42,11	0,057
No	43	8,58		126	25,6		165	31,33	
Disponibilidad de ciclovía									
Sí	39	14,02	0,434	121	33,28	0,067	162	39,84	0,147
No	32	10,77		93	22,87		122	31,94	
Disponibilidad de PAF dirigido									
Sí	37	16,11	0,109	111	34,72	0,024	150	41,91	0,037
No	34	9,31		103	23,07		134	31,18	

AF: actividad física; PAF: programa de actividad física

Se presentan proporciones por filas

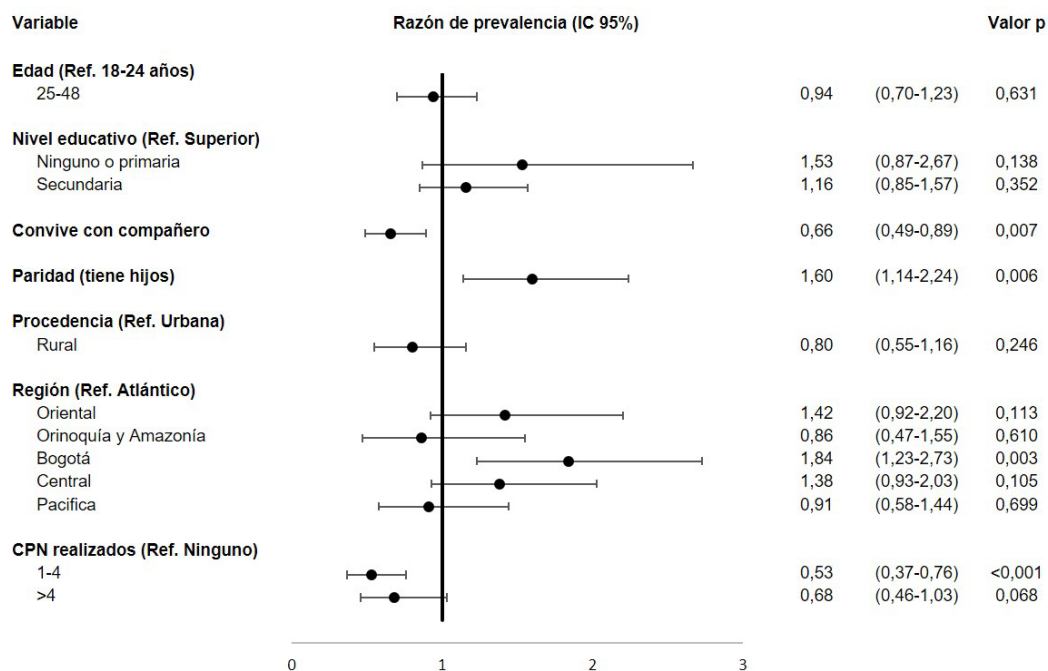
Prueba: ji al cuadrado

<sup>a</sup> Definida como la práctica de actividad física moderada en tiempo libre durante por lo menos 150 minutos en los últimos 7 días o realizar actividad física vigorosa por lo menos durante 75 minutos en los últimos 7 días, o una combinación equivalente de las dos<sup>b</sup> Definida como la práctica de actividad física como medio de transporte por lo menos durante 150 minutos en los últimos 7 días<sup>c</sup> Definida como la práctica de actividad física moderada a vigorosa en tiempo libre + actividad física como medio de transporte durante por lo menos 150 minutos en los últimos 7 días



Fuente: Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015  
 AF: actividad física; PAF: programas de actividad física

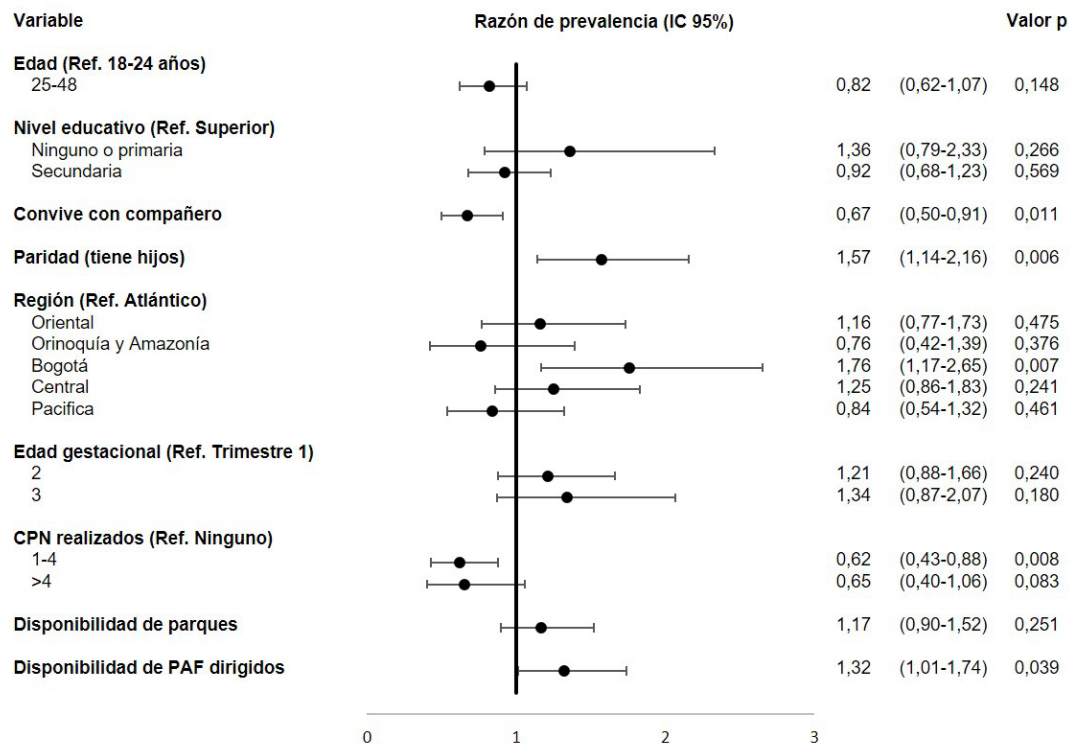
**Figura 1.** Factores asociados al tiempo dedicado a la actividad física durante el tiempo libre en mujeres gestantes colombianas entre los 18 y los 48 años.



Fuente: Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015  
 CPN: controles prenatales

**Figura 2.** Factores asociados al tiempo dedicado a la actividad física como medio de transporte en mujeres gestantes colombianas entre los 18 y los 48 años. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015





Fuente: Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015  
 CPN: controles prenatales; AF: actividad física; PAF: programas de actividad física

**Figura 3.** Factores asociados al tiempo dedicado a la actividad física global en mujeres gestantes colombianas entre los 18 y los 48 años. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2015

### Actividad física durante el tiempo libre

Los resultados de la ENSIN 2015 mostraron que solo 12 de cada 100 mujeres gestantes colombianas cumplían con los 150 minutos semanales de las actividades físicas de tiempo libre, dominio que en el 2015 en Estados Unidos registró una prevalencia del 23,4 % (5). Esta diferencia podría obedecer a las condiciones socioculturales de las mujeres gestantes colombianas o al tipo de pregunta en cada estudio. En la ENSIN 2015 se indagó por la actividad física durante los siete días previos a la encuesta, en tanto que en Estados Unidos se preguntó sobre la actividad física en una semana promedio, situación que puede llevar a una sobreestimación en el reporte.

Otra posible explicación de esta diferencia es la conformación étnica de la muestra de Estados Unidos, factor que previamente se ha asociado con las actividades físicas de tiempo libre (22). En ciudades como Johannesburgo (Sudáfrica) (23) y Bristol (Inglaterra) (24), se han informado prevalencias entre el 5 y el 48,8 %, destacándose esta última, lo que podría explicarse también por el tipo de pregunta utilizada, pues en este caso se indagó por, al menos, un día de práctica de actividad física durante la semana anterior; este tipo de medición puede sobreestimar el resultado si se lo compara con el empleado en el IPAQ. Es importante destacar que, a pesar de los beneficios potenciales de la actividad física en el embarazo, el cumplimiento de las recomendaciones sigue siendo muy bajo.

Además, la prevalencia de las actividades físicas de tiempo libre en mujeres gestantes fue menor a la reportada por mujeres no embarazadas (16,4 %) en la ENSIN 2015 (4). Esto coincide con lo ya reportado en la literatura especializada sobre el embarazo como un periodo de disminución en los niveles de actividad

física (7). En nuestro contexto, esta menor frecuencia de actividad física en las mujeres gestantes que en las no embarazadas, podría estar influenciada por la falta de promoción y orientación de su práctica en los programas de control prenatal. En un estudio reciente sobre dichos programas en la red pública de Bucaramanga (Colombia), se encontró que solo el 26,1 % de las mujeres gestantes asistentes a dichos programas recibía recomendaciones para la práctica de actividad física (25), lo que resalta la importancia de intervenir en ellos, y reforzar la educación y preparación de los profesionales a cargo del cuidado de la salud materno-fetal, con el fin de brindar una orientación adecuada a las mujeres gestantes.

Se encontraron asociaciones negativas entre el tiempo dedicado a las actividades físicas de tiempo libre y variables como el nivel educativo de secundaria comparado con el de educación superior, y los cuartiles de riqueza más altos comparados con el cuartil más bajo. En cuanto al nivel educativo, nuestros hallazgos coinciden con los artículos revisados, en los que se ha establecido una mayor actividad física de tiempo libre en los grupos con mayor escolaridad (6,26), lo que podría obedecer a una mejor percepción de sus beneficios para la salud entre las embarazadas con mayor escolaridad.

En cuanto a la asociación entre el cuartil de riqueza y las actividades físicas de tiempo libre, nuestros resultados son contrarios a los reportados en estudios previos (6,27), pues los datos de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud en Colombia 2015 evidenciaron una mayor prevalencia de mujeres que trabajaban en los quintiles más altos de riqueza (28), y podríamos suponer que un mayor nivel de ocupación laboral implica menos tiempo libre para la práctica de actividades físicas. Otra explicación podría plantearse desde el punto de vista metodológico. En este sentido, Domingues, *et al.* (6), abordaron a las madres en las 24 horas posteriores al parto y les preguntaron sobre la práctica de algún tipo de actividad física en cada trimestre, lo que podría haber generado un sesgo de recuerdo y sobreestimaría el tiempo dedicado a la actividad física por tratarse de un comportamiento socialmente deseable.

Nuestros hallazgos mostraron que residir en Bogotá, estar en el tercer trimestre de embarazo y disponer de programas de actividad física dirigidos en el barrio o vereda, se asociaron con un mayor tiempo dedicado a la práctica de las actividades físicas de tiempo libre.

Con base en la literatura revisada, puede afirmarse que este es el primer estudio en Colombia en el que se evalúa la asociación entre la actividad física y la región geográfica de residencia, por lo tanto, no fue posible comparar nuestros hallazgos con otros estudios. La asociación positiva encontrada entre las actividades físicas de tiempo libre y residir en Bogotá, podría explicarse por la gran oferta de programas y servicios relacionados con actividad física en esta ciudad y en Colombia, donde el programa Hábitos y Estilos de Vida Saludables del Ministerio del Deporte llega a los 32 departamentos del país (29). Bogotá, bajo la coordinación del Instituto Distrital de Recreación y Deporte, cuenta con la cicloavía-recreovía, reconocida como la de mayor extensión en el mundo (30), la cual destaca a la capital colombiana en el ámbito mundial.

En cuanto a la asociación positiva entre la disponibilidad de programas de actividad física dirigida en el municipio o vereda de residencia y las actividades físicas de tiempo libre, se encontraron estudios realizados en la población general en Bogotá y Vitoria (Brasil), con resultados similares a

los nuestros (26,31). Asimismo, se ha reportado que, cuando existen tales programas, son las mujeres quienes asisten en mayor proporción (26) y que el hecho de participar en ellos, se asocia con un estilo de vida activo, que se mantiene inclusive después de dejar de asistir (32).

La asociación positiva entre el tercer trimestre gestacional y las actividades físicas de tiempo libre podría obedecer a que, después del primer trimestre, los síntomas como náuseas, fatiga, somnolencia y astenia empiezan a disminuir, así como el temor a un aborto espontáneo, lo que favorecería el restablecimiento de actividades diarias como las caminatas, reportadas como el tipo de actividad física más frecuente durante el embarazo (7). Aunque la ENSIN 2015 no cuenta con información sobre el tipo de actividad física de las mujeres gestantes, es evidente una mayor prevalencia de desplazamientos activos a medida que aumenta la edad gestacional, observándose un incremento importante entre el segundo y tercer trimestres, lo cual sugiere que las caminatas se harían como preparación para el parto debido a su bajo impacto y fácil ejecución (7).

Por otro lado, en los modelos ecológicos propuestos por Sallis, *et al.* (33), se destaca la importancia de los espacios públicos para la promoción de la actividad física. En un estudio en mujeres gestantes de Estados Unidos, se encontró que disponer de gimnasios y áreas recreativas cerca de casa se asoció con un mayor cumplimiento de las recomendaciones sobre actividad física en este grupo poblacional (34). Aunque nuestros resultados mostraron una asociación positiva entre la disponibilidad de espacios para la práctica de actividad física en el barrio o la vereda y la práctica de actividades físicas de tiempo libre, esta no fue estadísticamente significativa; sin embargo, hay un acuerdo mundial sobre la importancia de los espacios públicos y de los programas dirigidos a todos los grupos poblacionales como parte del Plan de Acción Global sobre Actividad Física, 2018-2030, propuesto por la OMS (35).

### **Actividad física en el dominio de transporte y en el global**

El análisis multivariado de los dominios de transporte y global arrojó resultados similares, por lo que se discuten de manera conjunta. La ENSIN 2015 registró que convivir con un compañero y haber completado entre uno y cuatro controles prenatales, se asociaron negativamente con las actividades físicas de transporte y global, hallazgos de difícil comparación con otros estudios por la escasa literatura disponible sobre la actividad física como medio de transporte. Watson, *et al.* (23), también encontraron una asociación negativa con la convivencia con un compañero, explicada por un posible doble ingreso en el hogar, lo que favorecería la disponibilidad de un vehículo familiar y disminuiría el uso del transporte activo de los integrantes de la familia.

Llama la atención la asociación negativa entre el tiempo de A actividades físicas de transporte y el número de controles prenatales, hallazgo que no había sido reportado previamente en ningún estudio. Sin embargo, es posible que las mujeres gestantes opten por medios de transporte motorizados para el cumplimiento de las citas programadas. De todas maneras, la relación entre los controles prenatales y la actividad física requiere mayor estudio; además, los profesionales de la salud deben capacitarse para su promoción.

Entre los factores asociados positivamente con la actividad física de transporte y la global, se determinaron la residencia en Bogotá y tener por lo menos un hijo. Como se mencionó previamente, no se encontró información en los estudios revisados que permitiera comparar nuestros hallazgos. Sin

embargo, el mayor transporte activo en Bogotá, en comparación con la región de referencia, podría deberse a la gran congestión vehicular en la capital colombiana. Esto, sumado a encontrarse embarazada y tener más de un hijo, dificultaría el desplazamiento de las mujeres gestantes en el sistema de transporte masivo de la ciudad, lo que podría favorecer la caminata como medio de transporte.

### ***Implicaciones en política pública***

Nuestros hallazgos mostraron una mayor práctica de actividad física por parte de las mujeres gestantes residentes en lugares con políticas de mayor trayectoria en este campo, así como programas que se desarrollan de manera regular y están orientados a la promoción de dicho comportamiento. Por ello, consideramos importante que dichas políticas y programas incluyan a las mujeres gestantes como parte de su población objetivo, considerando sus necesidades particulares. Así, tanto ellas como sus hijos podrían obtener los beneficios para la salud derivados de la práctica de la actividad física que, como se ha reportado previamente, pueden extenderse incluso después del parto (17-19). También, es necesaria la promoción de la actividad física en las mujeres en edad fértil, pues ello facilitaría que se mantuvieran físicamente activas en caso de quedar embarazadas. Algunos estudios han reportado que las mujeres físicamente activas antes del embarazo tienen una mayor probabilidad de continuar siéndolo durante la gestación (7).

La baja prevalencia de actividad física en las mujeres gestantes colombianas plantea la necesidad de involucrar a las asociaciones de ginecología y obstetricia, así como a los responsables de las decisiones, para que establezcan guías de recomendaciones de actividad física durante el embarazo como una política de salud pública, con la participación de equipos multidisciplinarios capacitados que sirvan de apoyo a los programas de control prenatal en la promoción de la actividad física durante el embarazo y orienten a las mujeres gestantes en su práctica, con el fin de prevenir los problemas de salud de madres e hijos asociados con el sedentarismo y la obesidad.

### ***Fortalezas y limitaciones***

Entre las fortalezas de nuestro estudio cabe destacar, nuevamente, que es el primero en Latinoamérica que ofrece información sobre los niveles de actividad física en mujeres gestantes y sus factores asociados en una muestra con representación nacional. Además, la actividad física se midió mediante el IPAQ, un cuestionario validado y recomendado (20) ampliamente usado, lo que permite disponer de información comparable con otros estudios. Por otra parte, la aplicación de modelos multivariados en el análisis permitió controlar un potencial sesgo de confusión.

No obstante, como todo estudio también tuvo limitaciones, entre otras, la posibilidad del sesgo de información derivado de la medición mediante cuestionarios, a pesar de sus propiedades psicométricas ya demostradas (20) y el adecuado entrenamiento del personal encargado de recolectar la información. El 20,03 % de las participantes manifestaron tener contraindicada la actividad física, porcentaje que es mayor a lo reportado internacionalmente (6,7) y limitó el tamaño de la muestra.

Es claro que, a pesar de la evidencia sobre los beneficios de la práctica de la actividad física durante la gestación, su prevalencia en Colombia es muy baja. Los resultados de este estudio ofrecen evidencia científica sobre

este fenómeno y representan una oportunidad para la adopción de políticas, programas y proyectos dirigidos a su fomento. Se requieren más estudios que permitan fortalecer el conocimiento en este tema, con el fin de facilitar la intervención sobre los estilos de vida durante el embarazo.

## Referencias

1. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: WHO; 2020.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Physical activity and exercise during pregnancy and postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2020;135:178-88. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003772>
3. World Health Organization. Prevalence of insufficient physical activity, 2016. Fecha de consulta: 26 de agosto de 2021. Disponible en: [https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/physical\\_activity\\_text/en/](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/physical_activity_text/en/)
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional 2015. Bogotá: Minsalud; 2019.
5. Hesketh KR, Evenson KR. Prevalence of U.S. Pregnant Women Meeting 2015 ACOG Physical Activity Guidelines. *Am J Prev Med.* 2016;51:87-9. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.05.023>
6. Domingues MR, Barros AJD. Leisure-time physical activity during pregnancy in the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:173-80. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000200002>
7. Nascimento SL, Surita FG, Godoy AC, Kasawara KT, Morais SS. Physical activity patterns and factors related to exercise during pregnancy: A cross sectional study. *PLoS One.* 2015;10:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128953>
8. Pinillos-Patiño Y, Herazo-Beltrán Y, Mendoza-Charris H, Kuzmar I, Galeno-Muñoz L. Relación entre la práctica de actividad física en embarazadas y diabetes gestacional: un estudio transversal. *Rev Latinoam Hipertens.* 2017;12:1-6.
9. De Ávila-Quintana L, Ariza-Egea S, Llanos-González B, Herazo-Beltrán Y, Domínguez-Anaya R. Asociación entre factores socioambientales y la práctica de actividad física en mujeres embarazadas: estudio de corte transversal. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018;69:32-41.
10. Da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-time physical activity in pregnancy and maternal-child health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Sport Med.* 2016;47:295-317. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0565-2>
11. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension.* 2003;41:1273-80. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072270.82815.91>
12. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166:543-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.5.543>
13. Barakat R, Peláez M, López C, Montejo R, Coteron J. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: Results of a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25:2372-6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.696165>
14. Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Spong CY, *et al.* Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obs Gynecol.* 2013;121:969-75. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828aea03>
15. Crane JMG, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2009;31:28-35. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34050-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34050-6)
16. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, MacKenbach J, Steegers E, Jaddoe V. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity.* 2013;21:1046-55. <https://doi.org/10.1002/oby.20088>
17. Domingues MR, Matijasevich A, Barros AJ, Santos IS, Horta BL, Hallal PC. Physical activity during pregnancy and offspring neurodevelopment and IQ in the first 4 years of life. *PLoS One.* 2014;9:1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110050>

18. Clapp JF, Simonian S, López B, Appleby-Wineberg S, Harcar-Sevcik R. The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:594-9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70444-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70444-2)
19. Clapp JF. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr.* 1996;129:856-63. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70029-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70029-x)
20. Hallal PC, Gómez LF, Parra DC, Lobelo F, Mosquera J, Florindo A, *et al.* Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. *J Phys Act Health.* 2010;7:259-64. <https://doi.org/10.1123/jpah.7.s2.s259>
21. IPAQ Group. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. The IPAQ Group; 2005.
22. Crespo CJ, Smit E, Andersen RE, Carter-Pokras O, Ainsworth BE. Race/ethnicity, social class and their relation to physical inactivity during leisure time: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Prev Med.* 2000;18:46-53. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(99\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(99)00105-1)
23. Watson ED, van Poppel M, Jones RA, Norris SA, Micklesfield LK. Are South African mothers's moving? Patterns and correlates of physical activity and sedentary behaviour in pregnant black South African women. *J Phys Act Health.* 2017;14:329-35. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0388>
24. Liu J, Blair SN, Teng Y, Ness A, Lawlor D, Riddoch C. Physical activity during pregnancy in a prospective cohort of British women: Results from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:237-47. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9538-1>
25. Ruiz-Rodríguez M, Sánchez-Martínez Y, Ramírez-Muñoz PC, Camargo-Lemos DM. Recommendations of physical activity and rest in a Colombian prenatal control program. *Rev Saúde Pública.* 2019;53:1-11. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2019053000934>
26. Reis RS, Hino AAF, Cruz DK, Espiridião L, Malta D, Domingues MR, *et al.* Promoting physical activity and quality of life in Vitoria, Brazil: Evaluation of the Exercise Orientation Service (EOS) Program. *J Phys Act Heal.* 2014;11:38-44. <https://doi.org/10.1123/jpah.2012-0027>
27. Petersen A, Leet TL, Brownson RC. Correlates of physical activity among pregnant women in the United States. *Med Sci Sport Exerc.* 2005;37:1748-53. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000181302.97948.90>
28. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2015.
29. Coldeportes. Lineamientos y oportunidades de mejora en el desarrollo de la acción de gestores, monitores y líderes del programa Hábitos y Estilos de Vida Saludable. Bogotá, D.C.: Coldeportes; 2014.
30. Sarmiento O, Torres A, Jacoby E, Pratt M, Schmid TL, Stierling G. The *ciclovía-recreativa*: a mass-recreational program with public health potential. *J Phys Act Heal.* 2010;7:163-80. <https://doi.org/10.1123/jpah.7.s2.s163>
31. Torres A, Díaz P, Hayat MJ, Lyn R, Pratt M, Salvo D, *et al.* Assessing the effect of physical activity classes in public spaces on leisure-time physical activity: "Al Ritmo de las Comunidades" A natural experiment in Bogotá, Colombia. *Prev Med (Baltim).* 2016;103:51-8. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.005>
32. Simoes EJ, Hallal P, Pratt M, Ramos L, Munk M, Damascena W, *et al.* Effects of a community-based, professionally supervised intervention on physical activity levels among residents of Recife, Brazil. *Am J Public Health.* 2009;99:68-75. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.141978>
33. Sallis JF, Cervero RB, Ascher W, Henderson KA, Kraft MK, Kerr J. An ecological approach to creating active living communities. *Annu Rev Public Health.* 2006;27:297-322. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.27.021405.102100>
34. Kershaw KN, Marsh DJ, Crenshaw EG, McNeil RB, Pemberton VL, Cordon SA, *et al.* Associations of the neighborhood built environment with physical activity across pregnancy. *J Phys Act Health.* 2021;18:541-7. <https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0510>
35. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030. Geneva: WHO; 2018.

Revisión de tema

## Aspectos técnicos y clínicos de la prueba cruzada de histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos

Ana María Arrunátegui<sup>1</sup>, Daniel S. Ramon<sup>2</sup>, Luz Marina Viola<sup>1</sup>, Linda G. Olsen<sup>2</sup>, Andrés Jaramillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, United States of America

La presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios humanos (*Human Leukocyte Antigens*, HLA) que se expresan en las células del donante, es uno de los factores de riesgo más importantes asociados con las complicaciones clínicas después del trasplante. La prueba cruzada es una de las pruebas de histocompatibilidad más eficaces para la detección de anticuerpos específicos contra el donante en los receptores de injertos. En los primeros métodos de la prueba cruzada, se utilizaba la citotoxicidad dependiente del complemento, que es útil para detectar dichos anticuerpos responsables del rechazo hiperagudo del injerto, pero carece de la sensibilidad adecuada. Por ello, se desarrollaron métodos de pruebas cruzadas más sensibles, entre ellas, la prueba cruzada por citometría de flujo que hoy se considera el método preferido.

En este artículo se revisa la evolución de la prueba cruzada y los factores más importantes que deben tenerse en cuenta al realizarla y al interpretar los resultados de esta prueba fundamental para la supervivencia a largo plazo del injerto.

**Palabras clave:** trasplante de órganos; antígenos HLA; histocompatibilidad; pruebas inmunológicas de citotoxicidad; citometría de flujo.

### Technical and clinical aspects of the histocompatibility crossmatch assay in solid organ transplantation

The presence of antibodies directed against human leukocyte antigens (HLA) expressed on donor cells is a significant risk factor for serious clinical complications after transplantation. The crossmatch assay is one of the most important tests available for the detection of donor-specific antibodies in potential allograft recipients. Early crossmatch methods utilized complement-dependent cytotoxicity, which is useful for detecting the donor-specific anti-HLA antibodies responsible for hyperacute allograft rejection but lacks adequate sensitivity. Consequently, more sensitive crossmatch methods have been developed, ultimately leading to the flow cytometry crossmatch as the currently preferred methodology. Herein, we review the evolution of the crossmatch assay and the most important factors to consider when performing and interpreting the results of this fundamental assay for ensuring the long-term survival of the transplanted organ.

**Keywords:** Organ transplantation; HLA antigens; histocompatibility; cytotoxicity tests, immunologic; flow cytometry.

Dos de las barreras inmunológicas más importantes en el trasplante de órganos, son la incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO y la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios humanos (*Human Leukocyte Antigens*, HLA) en los receptores potenciales de injertos. La presencia de anticuerpos específicos contra el donante es un importante factor de riesgo para complicaciones clínicas después del trasplante. Dependiendo del nivel de los anticuerpos específicos contra el donante, el impacto clínico puede variar desde eventos menores, controlados con inmunosupresión estándar, hasta complicaciones graves como el rechazo hiperagudo del injerto que conducen a perderlo (1-5).

Independientemente del grado de compatibilidad del HLA, la prueba de histocompatibilidad más importante que se utiliza en el laboratorio es la cruzada. En el método original, se utiliza la citotoxicidad dependiente del complemento para la detección de anticuerpos específicos contra el donante en el suero del paciente. Si bien este método es adecuado para detectar

**Recibido:** 12/08/2021

**Aceptado:** 22/03/2022

**Publicado:** 28/03/2022

#### Citación:

Arrunátegui AM, Ramon DS, Viola LM, Olsen LG, Jaramillo A. Aspectos técnicos y clínicos de la prueba cruzada de histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos. *Biomédica*. 2022;42:391-413. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6255>

#### Correspondencia:

Andrés Jaramillo, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, Estados Unidos  
Teléfono: (480) 352 1994; fax: (480) 342 3674  
Jaramillo.Andres@mayo.edu

#### Contribución de los autores:

Ana María Arrunátegui: análisis e interpretación de resultados  
Andrés Jaramillo y Daniel S. Ramon: diseño e implementación del estudio, análisis e interpretación de resultados  
Luz Marina Viola, Linda G. Olsen: recolección de datos  
Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

#### ORCID:

Ana María Arrunátegui: <https://orcid.org/0000-0002-6999-5478>

Daniel S. Ramon: <https://orcid.org/0000-0002-3067-5653>

Luz Marina Viola: <https://orcid.org/0000-0002-4469-3190>

Linda G. Olsen: <https://orcid.org/0000-0002-8281-0933>

Andrés Jaramillo: <https://orcid.org/0000-0002-0910-1460>

#### Financiación:

Los autores no recibieron ninguna financiación para esta publicación.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

la mayoría de estos anticuerpos responsables del rechazo hiperagudo del injerto, no detecta niveles más bajos que conducen al rechazo acelerado del injerto y a su pérdida temprana. Como consecuencia de lo anterior, se desarrollaron métodos de prueba cruzada más sensibles, lo que condujo finalmente a adoptar la prueba cruzada por citometría de flujo como el método preferido actualmente.

En esta revisión, se examina la evolución de la prueba cruzada y los factores más importantes que deben tenerse en cuenta al realizarla y al interpretar los resultados para garantizar la supervivencia a largo plazo del injerto (6-11).

### **Prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento**

La prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento (*Complement-Dependent Microcytotoxicity Crossmatch*, CDCXM) se introdujo en 1969 en un artículo histórico que demostró por primera vez que los receptores de trasplantes renales con una prueba cruzada positiva en el momento del trasplante tenían una tasa significativamente mayor de rechazo hiperagudo (12). Por lo tanto, la CDCXM se convirtió inmediatamente en una prueba de referencia obligatoria para la detección de anticuerpos específicos contra el donante antes del trasplante. Después de establecer la obligatoriedad de un resultado negativo en dicha prueba, se observó una reducción significativa en la tasa de rechazo hiperagudo del injerto (12,13).

La CDCXM es una prueba biológica que requiere la unión de anticuerpos, la activación del complemento y la lisis celular, para indicar una reacción positiva. Los linfocitos del donante se incuban primero con el suero del receptor potencial, después de adicionar suero de conejo como fuente de complemento. Si los anticuerpos en el suero del receptor potencial reconocen HLA expresados por las células del donante, se inicia la activación de la cascada clásica del complemento, lo que lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana celular y a la desintegración celular. El grado de lisis celular se determina por la inclusión de colorantes supravitales, como el azul de tripán o la eosina, o de colorantes fluorescentes que se unen al ácido desoxirribonucleico, como el bromuro de etidio. Los resultados se interpretan utilizando un sistema de clasificación estandarizado basado en el porcentaje de células desintegradas (14-16). Aunque esto significa una mejoría frente a la ausencia de una prueba de histocompatibilidad, la CDCXM tiene una tasa significativamente alta de resultados falsos negativos (baja sensibilidad) y falsos positivos (baja especificidad), es decir, carece de la sensibilidad necesaria para detectar todos los anticuerpos específicos contra el donante relevantes y excluye de manera inapropiada los receptores potenciales de injertos debido a los falsos positivos (17-19).

En un intento por resolver los problemas de sensibilidad y especificidad de la CDCXM, se introdujeron varias modificaciones en el método original, entre otras, lavados adicionales, incubaciones prolongadas y la adición de antiglobulina humana. En este sentido, la modificación de la CDCXM más utilizada es la adición de antiglobulina humana (*Anti-Human Globulin*, AHG) para aumentar la capacidad de activación del complemento de la muestra (20). Esta inmunoglobulina es un anticuerpo activador del complemento dirigido contra la inmunoglobulina G (IgG) humana, que se agrega como un segundo paso y se une a los anticuerpos unidos a las células blanco, por lo que aumenta la densidad de anticuerpos, la probabilidad de activación del complemento y la sensibilidad de la prueba.



Por lo tanto, la CDCXM con adición de AHG (AHG-CDCXM) se impuso rápidamente frente a la CDCXM y desempeñó un papel importante en la reducción de la tasa de rechazo acelerado del injerto al detectar niveles más bajos de anticuerpos específicos contra el donante que, por su baja concentración, no activan el complemento, lo que se conoce como anticuerpos con citotoxicidad negativa y adsorción positiva (*Cytotoxic-Negative, Absorption-Positive, CYNAP*) (17,18,21). Los anticuerpos específicos detectados por la AHG-CDCXM pero no por la CDCXM, están asociados con una tasa mayor de pérdida temprana del injerto, en comparación con la de pacientes con una AHG-CDCXM negativa (19,21,22).

Cabe señalar que tanto la CDCXM como la AHG-CDCXM pueden detectar anticuerpos de clase IgG e inmunoglobulina M (IgM). Así, aunque los anticuerpos de clase IgM no se consideran clínicamente significativos, pueden interferir con la detección de anticuerpos de clase IgG. Por lo tanto, una práctica común para aumentar la especificidad de la prueba es el tratamiento previo del suero del paciente con agentes reductores, como el ditiotreitol, para dividir la IgM pentamérica en monómeros, haciéndola incapaz de activar el complemento (21). Otra práctica común para aumentar la especificidad de la prueba es el tratamiento previo del suero del paciente con altas temperaturas, usualmente 56 °C durante 30 minutos, para inactivar el complemento (23).

En conclusión, la CDCXM no puede detectar los anticuerpos específicos contra el donante que no activan el complemento o que se encuentran en concentraciones inferiores al umbral necesario para su activación. Además, la CDCXM muestra una sensibilidad significativamente baja para la detección de anticuerpos específicos contra el donante de clase II, lo cual no mejora con la adición de AHG debido a la unión inespecífica de esta a los receptores del fragmento cristalizante de la inmunoglobulina (*Fc Receptor, FcR*) en los linfocitos B (24).

Otra desventaja de la CDCXM es la dificultad de obtener un número suficiente de células viables para la prueba, especialmente linfocitos B, lo que hace muy difícil la interpretación de resultados con este tipo de células.

Otras desventajas de la CDCXM incluyen la muerte celular inespecífica que conduce a resultados falsos positivos y la presencia de factores inhibidores del complemento en el suero del paciente que conducen a resultados falsos negativos. Todos estos factores pueden interferir en la eficacia de la prueba, lo que da lugar a una variabilidad significativamente grande entre laboratorios (25). Aunque la AHG-CDCXM representa una mejoría con respecto a la CDCXM, esta presenta los mismos problemas intrínsecos de los sistemas de detección de anticuerpos dependientes de la activación del complemento (24,25).

### **Prueba cruzada por citometría de flujo**

Si bien el trabajo original de Patel, *et al.* (12), y varios estudios posteriores demostraron una asociación entre una CDCXM positiva y los rechazos hiperagudos y acelerados del injerto, un número significativo de pacientes con una CDCXM negativa también experimentaban este tipo de rechazo (17-19,21,22,26). Con la introducción en 1983 de la prueba cruzada por citometría de flujo (*Flow Cytometry Crossmatch, FCXM*), se logró una mejoría significativa de la sensibilidad y la especificidad de la prueba (27).

Este y otros estudios posteriores demostraron que la FCXM puede detectar niveles bajos de anticuerpos específicos contra el donante que la CDCXM no logra rastrear (27-30). Esto es particularmente importante para los receptores de trasplantes renales con una CDCXM o una AHG-CDCXM negativas, pero una FCXM positiva, pues tienen una probabilidad mayor de experimentar episodios de rechazo hiperagudo o acelerado del injerto y su pérdida temprana (31-34). Por lo tanto, la FCXM ha reemplazado rápidamente a la CDCXM y la AHG-CDCXM como la prueba de referencia obligatoria para detectar tales anticuerpos específicos contra el donante antes del trasplante.

La FCXM se hace incubando las células del donante con el suero del paciente. Si se encuentran anticuerpos específicos contra el donante en el suero del paciente, estos se unen a los HLA en las células del donante. Después de un paso de lavado para remover anticuerpos no específicos contra el donante y otros componentes del suero, la evaluación de la unión de anticuerpos específicos contra el donante se evalúa mediante la adición de un anticuerpo contra la IgG humana conjugado con isotiocianato de fluoresceína para detectar los anticuerpos específicos contra el donante unidos a las células. Así, la intensidad de la fluorescencia emitida por el isotiocianato de fluoresceína es proporcional a la cantidad de anticuerpos específicos contra el donante unidos a las células.

En una modificación posterior, se introdujo la FCXM de tres colores para permitir la evaluación simultánea de las poblaciones de linfocitos T y B sin necesidad de separarlas físicamente (30). Esta técnica incorpora una incubación adicional con un anticuerpo monoclonal contra el CD3 conjugado con el complejo proteico de peridina-clorofila y un anticuerpo monoclonal contra el CD19 conjugado con ficoeritrina para identificar las poblaciones de linfocitos T y B, respectivamente. Así, la FCXM de tres colores permite la detección simultánea de los anticuerpos específicos contra el donante que reaccionan con las poblaciones de linfocitos T y B, excluyendo las células mononucleares no linfoides del análisis.

La interpretación de la FCXM se hace comparando la intensidad de la fluorescencia de las células incubadas con el suero del paciente y la intensidad de la fluorescencia de las células incubadas con un suero de control negativo. Los resultados se reportan comúnmente como la diferencia entre las medianas de los canales de fluorescencia del suero del paciente y el control negativo (*Median Channel Shift*, MCS). La interpretación de la FCXM es más objetiva que la interpretación visual utilizada en la CDCXM y tiene la ventaja adicional de ser semicuantitativa en el sentido de que el MCS es proporcional a la cantidad de anticuerpos específicos contra el donante unidos a las células (6,7,10,11,28,29,35,36).

Si bien la FCXM es un método con excelente sensibilidad y especificidad, también comparte varios de los problemas asociados a las pruebas celulares (24,37,38). Entre los problemas más importantes, podemos mencionar la unión inespecífica de las inmunoglobulinas a los FcR, los autoanticuerpos no HLA y el uso de anticuerpos terapéuticos para inducción de la inmunosupresión, como rituximab (anti-CD20), daclizumab (anti-CD25), alemtuzumab (anti-CD52) y globulina antitimocítica, que dan lugar a resultados falsos positivos (39-43).

### **Expresión y distribución variable del antígeno leucocitario humano**

Es importante mencionar que los linfocitos T expresan HLA de clase I, mientras que los linfocitos B expresan HLA de clase II y niveles más altos de

HLA de clase I (24,44-48). Debido a esta expresión y distribución diferencial del HLA en los linfocitos T y B, la FCXM de tres colores proporciona información adicional sobre la reactividad del anticuerpos específicos contra el donante (HLA de clase I *versus* HLA de clase II) (cuadro 1). También, se ha observado que la expresión varía entre los diferentes loci del HLA, siendo más alta para los HLA-A, B y DRB1 que para los HLA-C, DRB3/B4/B5, DQB1 y DPB1 (44,45,47,49).

La expresión del HLA varía igualmente entre diferentes alelos del mismo locus (50-52). Además, varios estudios han demostrado que el HLA-C tiene un nivel de expresión más alto en linfocitos T comparado con su expresión en linfocitos B (53-55). Esto produce, en algunos casos, una FCXM con linfocitos T positivos y linfocitos B negativos (cuadro 1) (53-55).

Otros estudios han demostrado una variabilidad significativa de la expresión del HLA en linfocitos de diferentes tipos de donantes (vivos o fallecidos) y diferentes tejidos (sangre periférica, ganglios linfáticos o bazo) (56). En estos estudios se demostró, asimismo, que la variabilidad en la expresión del HLA tiene un impacto significativo en los resultados de la FCXM. La expresión del HLA de clase I es similar en los linfocitos B de sangre periférica de donantes vivos y en el bazo y los ganglios linfáticos de donantes fallecidos, pero significativamente menor en los linfocitos B de sangre periférica de estos donantes. Por el contrario, la expresión del HLA de clase I en los linfocitos T y la del HLA de clase II en los linfocitos B, es significativamente mayor en sangre periférica de donantes vivos que en todos los tejidos de donantes fallecidos.

Cabe destacar que, entre los tejidos de donantes fallecidos, el bazo proporciona la mayor expresión de HLA de clase I en los linfocitos T y de HLA de clase II en los linfocitos B. Más importante aún, las diferencias de la expresión del HLA en linfocitos aislados de diferentes tejidos de un mismo donante influyen significativamente en los resultados de la FCXM. La expresión del HLA no se analiza rutinariamente en el momento de realizar la FCXM, pero puede impactar significativamente en su interpretación. También, es pertinente considerar que la expresión de los HLA se ve afectada por factores extrínsecos como edad, infecciones, enfermedades y medicamentos (57-60).

### Preparación de las células blanco

Las fuentes más comunes de células blanco para la FCXM son las células mononucleares derivadas de sangre periférica, ganglios linfáticos o bazo. La centrifugación en gradiente de densidad todavía se utiliza comúnmente para el aislamiento de células mononucleares. Sin embargo, dependiendo de la calidad de la muestra, se observa una gran variación en la pureza y el número de células mononucleares entre diferentes donantes cuando se usa este procedimiento (10,11,61,62).

**Cuadro 1.** Interpretación de la prueba cruzada por citometría de flujo

Linfocitos T	Linfocitos B	Anticuerpos específicos contra el donante
Negativo	Negativo	Negativo o bajo nivel
Positivo	Positivo	HLA de clase I o HLA de clase I y II
Negativo	Positivo	HLA de clase II
Positivo	Negativo	HLA-C*

\* Observado en algunos casos

**Cuadro 2.** Características de rendimiento del método de centrifugación en gradiente de densidad comparado con el método de selección negativa

	FCXM de linfocitos T (n=20)		FCXM de linfocitos B (n=20)	
	Centrifugación en gradiente de densidad		Centrifugación en gradiente de densidad	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
<b>Selección negativa</b>				
Positivo	13	4	15	4
Negativo	0	3	0	1
Sensibilidad (IC <sub>95%</sub> )	76,4 % (50,1 - 93,2 %)		79 % (54,4 - 94 %)	
Especificidad (IC)	100 % (29,2 - 100 %)		100 % (2,5 - 100 %)	
VPP (IC <sub>95%</sub> )	100 % (75,3 - 100 %)		100 % (78,2 - 100 %)	
VPN (IC <sub>95%</sub> )	42,9 % (9,8 - 81,6 %)		20 % (0,5 - 71,6 %)	
Valor de p	0,03		0,25	

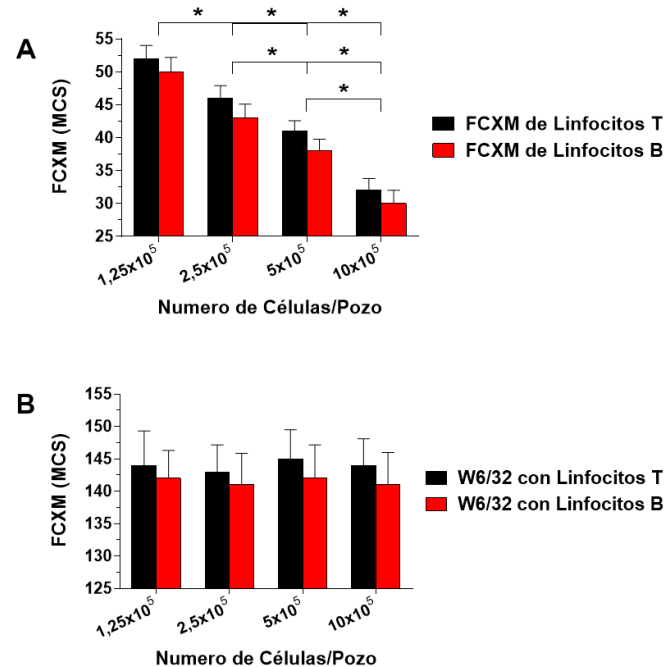
FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Así, la pureza de la población linfoide en preparaciones de células mononucleares aisladas por centrifugación en gradiente de densidad, es relativamente baja y muy variable. En este sentido, en un estudio realizado en nuestro laboratorio (Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA), la selección negativa produjo una pureza de la población linfoide de  $96,2 \pm 3,7$  % en sangre periférica y de  $91,9 \pm 3,7$  % en el bazo. Por el contrario, la centrifugación en gradiente de densidad produjo una pureza de la población linfoide de  $57,1 \pm 9,2$  % en sangre periférica y de  $10,1 \pm 0,6$  % en el bazo (10,11,63).

Por ello, la presencia de células no linfoides, que también expresan moléculas de HLA, en la preparación de células mononucleares puede tener un efecto considerable en los resultados de la FCXM. Si el suero del paciente contiene baja concentración de anticuerpos específicos contra el donante, parte de este se une a las células no linfoides reduciendo la cantidad de los disponibles para la población linfoide, lo que puede arrojar resultados falsos negativos (10,11,61,62). Los resultados resumidos en el cuadro 2 demuestran que la FCXM realizada con linfocitos aislados por medio de selección negativa, presenta una sensibilidad significativamente mayor que la que se hace con linfocitos aislados mediante centrifugación en gradiente de densidad (10,11,63).

Una de las variables más importantes al realizar la FCXM es la relación entre células y suero, pues, al aumentar el volumen de suero o reducir el número de células, aumenta la sensibilidad y, al reducir el volumen de suero o aumentar el número de células, esta disminuye (10,11,61-63). En la figura 1A se presentan los resultados de una FCXM en un suero con bajos niveles de anticuerpos específicos contra el donante y cuatro diluciones seriadas de una muestra con una concentración de  $10 \times 10^5$  células/pozo en los que se observa una disminución significativa en la intensidad de fluorescencia a medida que aumenta el número de células (10,11,63). Estos resultados demuestran que el número de células es inversamente proporcional a la reactividad de la FCXM y puede tener un importante efecto en su resultado, especialmente en los pacientes con bajos niveles de anticuerpos específicos contra el donante.

Cabe destacar que el mismo experimento realizado con una concentración óptima del anticuerpo monoclonal anti-HLA de clase I (W6/32, 5 µg/ml) no se vio afectado por el número de células (figura 1B) (10,11,63), lo que puede explicarse por la gran afinidad y la mayor concentración de saturación del anticuerpo monoclonal utilizado, que rara vez se observa en el suero de un paciente.



FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; MCS: diferencia entre la medianas de los canales de fluorescencia; FITC: isotiocianato de fluoresceína

**Figura 1.** Correlación inversa entre el número de células y la reactividad de la prueba cruzada por citometría de flujo. La FCXM se hizo con un suero que contenía niveles bajos de anticuerpos específicos contra el donante con un número variable de células ( $1,25 \times 10^5 - 10 \times 10^5$  células/pozo) ( $n=5$ ). **A.** La evaluación cualitativa de la expresión del HLA se determinó por medio de incubación de las células con un anticuerpo monoclonal anti-HLA de clase I (W6/32) conjugado con isotiocianato de fluoresceína ( $5 \mu\text{g/ml}$ ) ( $n=5$ ). **B.** Los resultados se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar. La intensidad de la fluorescencia de la FCXM se captó como datos lineales en la escala de 0-256 canales.

La FCXM es una prueba desarrollada en el laboratorio, por lo que el número de células y el volumen de suero utilizados en ella varían significativamente entre laboratorios. La mayoría de los laboratorios utilizan un número de células entre  $3 \times 10^5$  y  $5 \times 10^5$  por pozo y un volumen de suero entre 20 y  $50 \mu\text{l}$  (10,11,62). Generalmente, se recomienda un número de células que no exceda  $5 \times 10^5$  por pozo y un volumen de suero que no sea menor de  $20 \mu\text{l}$  (10,11,62). Esta heterogeneidad explica la gran variabilidad de los resultados de la FCXM entre laboratorios (24,37,38).

### Efecto de la pronasa en la prueba cruzada por citometría de flujo

Como ya se ha mencionado, los linfocitos T expresan solo el HLA de clase I, en tanto que los linfocitos B expresan HLA de clase I y de clase II (24,44,45,47). Por lo tanto, la FCXM de linfocitos B se considera una prueba más sensible para evaluar a los potenciales receptores de injertos (24). Sin embargo, la unión inespecífica de las inmunoglobulinas a los FcR y la expresión de receptores de complemento en los linfocitos B, producen una tasa alta de resultados falsos positivos (24). Esto ha dado lugar a importantes controversias sobre si la FCXM de linfocitos B tiene algún valor clínico (24).

Para superar este problema, Lobo, *et al.*, y Vaidya, *et al.*, utilizaron células pretratadas con pronasa para aumentar la especificidad de esta prueba cruzada con citometría de flujo (64-68). La pronasa es una mezcla de enzimas proteolíticas inespecíficas que se utiliza para remover los FcR de los

linfocitos B, eliminando así la unión inespecífica de las inmunoglobulinas. Sus hallazgos subrayaron la importancia de mejorar la especificidad de la FCXM de linfocitos B, así como el valor de una mejor sensibilidad para la detección de los anticuerpos específicos contra el donante de clase II y los bajos niveles de los de clase I, que solo se detectan en los linfocitos B.

Sin embargo, el tratamiento con la pronasa no está exento de problemas. En varios estudios se ha demostrado que la incubación prolongada o el tratamiento con una alta concentración de pronasa (2 mg/ml) puede afectar la conformación de la molécula del HLA al destruir epítomos alogénicos y exponer epítomos crípticos que afectan el resultado de la FCXM (69). También, se demostró que el tratamiento con pronasa (1 mg/ml) aumenta significativamente la reactividad de la FCXM de linfocitos T, lo que indica que puede dar lugar a resultados falsos positivos. En este sentido, Park, et al., demostraron que el tratamiento con pronasa (1 mg/ml) induce un 13,3 % de resultados falsos positivos con la FCXM de linfocitos T (70). Además, en un estudio de nuestro laboratorio (Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, USA), se demostró que el tratamiento con pronasa (1 mg/ml) induce resultados falsos positivos de la FCXM de linfocitos T en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) (42) y que la reactividad de la prueba de linfocitos T tratados con pronasa fue inducida por autoanticuerpos no HLA (42).

En general, estos datos indican que el tratamiento con pronasa induce resultados falsos positivos en la FCXM de linfocitos T en ciertos grupos de pacientes. Por lo tanto, los laboratorios que utilizan pronasa en esta prueba deben examinar continuamente la tasa de resultados falsos positivos de la FCXM de linfocitos T y considerar la posibilidad de usar células sin tratamiento de pronasa para pacientes infectados con el HIV para evitar la exclusión inadecuada de un órgano compatible debido a un resultado falso positivo en la FCXM de linfocitos T en este grupo de pacientes.

### **Anticuerpo secundario contra la inmunoglobulina humana**

El reactivo más importante de la FCXM es el anticuerpo secundario contra la IgG humana, el cual se usa para identificar los anticuerpos específicos contra el donante que están específicamente unidos a las células blanco y, por ello, debe ser seleccionado para proporcionar óptimas sensibilidad y especificidad. Se pueden seleccionar anticuerpos secundarios específicos para las diversas clases y subclases de inmunoglobulinas. Un anticuerpo secundario óptimo debería mostrar las siguientes características:

1. tener una gran especificidad contra la IgG humana;
2. contener solo el fragmento de unión a antígeno (*Fragment Antigen-Binding*, Fab) para reducir la unión inespecífica a los FcR, y
3. mostrar una mínima reactividad cruzada contra la IgM humana y las inmunoglobulinas de otras especies.

En la actualidad, el anticuerpo secundario más utilizado es un anticuerpo F(ab)2 policlonal contra la IgG humana (específico contra el Fc) conjugado con isotiocianato de fluoresceína. Cada lote de este anticuerpo secundario requiere una extensa validación y se debe determinar la concentración óptima antes de su uso. Para ello, se prueban varias diluciones del anticuerpo secundario contra los linfocitos T y B que han sido preincubadas con un suero de control positivo bien definido. Aunque se puede ver una mayor intensidad de fluorescencia con concentraciones mayores del anticuerpo secundario,

con concentraciones más bajas se puede observar un valor más alto de la diferencia entre las MCS.

Esto es el resultado principal de una reactividad inespecífica menor del anticuerpo secundario en concentraciones más bajas del reactivo. Se ha observado una diferencia significativa en los niveles de reactividad inespecífica entre lotes de este tipo de anticuerpo secundario. Por consiguiente, es difícil encontrar dos lotes que tengan una sensibilidad y especificidad comparables. Por ello, los laboratorios de histocompatibilidad han comenzado a introducir anticuerpos monoclonales contra la IgG humana conjugados con isotiocianato de fluoresceína como anticuerpo secundario, con los cuales la variabilidad entre lotes es mínima (10,11), probablemente por la naturaleza monoclonal del anticuerpo, así como por el método de producción *in vitro*. Como se observa en el cuadro 3, una comparación de las características de rendimiento de la FCXM realizada con un anticuerpo policlonal frente a la realizada con un anticuerpo monoclonal, muestra que este último presenta una sensibilidad y una especificidad significativamente mayores (10,11).

Estos datos indican que la mayor sensibilidad y especificidad observadas con el anticuerpo monoclonal se deben a una menor reactividad inespecífica observada con este tipo de anticuerpo (71,72). El problema de la reactividad cruzada contra las inmunoglobulinas de otras especies tampoco existe cuando se utiliza un anticuerpo monoclonal que, además, puede contribuir a su mejor rendimiento. El anticuerpo monoclonal es más costoso que el anticuerpo policlonal, pero la menor variabilidad entre los diferentes lotes y la sensibilidad y especificidad mayores, lo convierten en un reactivo óptimo para su uso en la FCXM.

### Controles positivos y negativos

La FCXM requiere un control positivo y un control negativo. Sin embargo, no existen controles comerciales específicamente diseñados para la prueba. Por lo tanto, cada laboratorio debe establecer sus propios reactivos de control y sus valores de corte positivos para su interpretación. El suero humano normal utilizado como control negativo es el reactivo de control más importante. Este reactivo se suele obtener de un grupo de donantes sanos sin anticuerpos anti-HLA detectados utilizando pruebas con microesferas de antígeno único.

**Cuadro 3.** Características de rendimiento de la prueba cruzada por citometría de flujo con el anticuerpo secundario policlonal, comparada con la prueba cruzada por citometría de flujo con el anticuerpo secundario monoclonal

	FCXM de linfocitos T (n=100)		FCXM de linfocitos B (n=100)	
	Anticuerpo policlonal Positivo	Anticuerpo policlonal Negativo	Anticuerpo policlonal Positivo	Anticuerpo policlonal Negativo
<b>Anticuerpo monoclonal</b>				
Positivo	70	4	59	26
Negativo	2	24	1	14
Sensibilidad (IC <sub>95%</sub> )	94,6 % (86,7 - 98,5 %)		69,4 % (58,5 - 79 %)	
Especificidad (IC <sub>95%</sub> )	92,3 % (74,9 - 100 %)		93,3 % (69,0 - 99,8 %)	
VPP (IC <sub>95%</sub> )	97,2 % (90,3 - 99,7 %)		98,3 % (91,1 - 100 %)	
VPN (IC <sub>95%</sub> )	85,7 % (67,3 - 96 %)		35 % (20,6 - 51,7 %)	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	

FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Como alternativa, hay varios sueros humanos normales disponibles comercialmente compuestos por sueros de un gran número de donantes masculinos sanos con grupo sanguíneo AB, que pueden utilizarse como control negativo. No obstante, se debe hacer un examen minucioso de estos posibles controles negativos utilizando una FCXM con células de diferentes donantes ( $n \geq 5$ ) y pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de antígeno único para garantizar que el reactivo no tenga una reactividad inespecífica contra los linfocitos y, más importante, que no tenga reactividad contra el HLA.

Para determinar el rango normal de intensidad de la fluorescencia obtenida con el control negativo o con sueros de pacientes sin anticuerpos anti-HLA, deben practicarse varias FCXM utilizando células de individuos cuyos tipos de HLA representen sus especificidades más comunes ( $n \geq 20$ ). La intensidad de fluorescencia de cada FCXM debe registrarse sin cambiar la configuración del instrumento.

A continuación, deben calcularse la media y la desviación estándar de la intensidad de la fluorescencia de las poblaciones de linfocitos T y B. Utilizando un valor entre 2 y 3 desviaciones estándar (que cubre entre el 95,4 y el 99,7 % de los resultados), es posible establecer un valor de corte que puede utilizarse como indicador de positividad (8,24). Así, con un alto nivel de confianza estadística, si la intensidad de fluorescencia observada con el suero de un paciente es mayor que el valor de corte elegido, la muestra se considera positiva. La distinción entre los resultados débilmente positivos y los negativos es particularmente problemática en la FCXM. Por esta razón, cada laboratorio debe establecer sus valores indicadores de positividad. Sin embargo, estos no son absolutos y deben establecerse nuevos valores de corte con cada nuevo lote de control negativo.

A diferencia del control negativo, el control positivo es más fácil de obtener. Este reactivo suele consistir en un conjunto de sueros de pacientes con grandes concentraciones de anticuerpos anti-HLA, con un panel de anticuerpos reactivos igual o superior al 80 % y cuyo perfil de anticuerpos combinados cubra cerca del 100 % de los HLA. Un reactivo de control positivo no diluido normalmente produce resultados positivos muy altos que raramente se observan con el suero de un paciente. Por lo tanto, es importante utilizar el control positivo en una dilución que produzca una intensidad de fluorescencia moderada (a niveles no saturantes de los anticuerpos específicos contra el donante).

En este sentido es útil subrayar que la FCXM debe ser óptima para detectar pequeñas concentraciones de anticuerpos anti-HLA. Por lo tanto, el uso de un control positivo que presente una intensidad de fluorescencia moderada, ayudará en la evaluación diaria de su desempeño. Por ejemplo, si el control positivo muestra regularmente un MCS de 120 a 140, cuando el valor de corte para un resultado positivo es de 20 a 30 MCS (en la escala de 0-256 canales), entonces, una FCXM en la que el control positivo muestre un valor de MCS de 40 a 60 puede indicar que la prueba no es válida. Por el contrario, un control positivo muy fuerte, que normalmente arroje un MCS de 220 a 240, no añade ninguna información útil. En este caso, se pueden cometer errores importantes que no necesariamente dan lugar a un cambio significativo en el MCS del control positivo; en cambio, un control positivo con una intensidad de fluorescencia moderada es más sensible a las desviaciones técnicas del sistema.



**Cuadro 4.** Características de rendimiento de la prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento, comparada con la prueba cruzada por citometría de flujo

	Linfocitos T (n=30.303)		Linfocitos B (n=27.686)	
	CDCXM		CDCXM	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
<b>FCXM</b>				
Positivo	2.968	5.580	3.297	4.939
Negativo	217	21.538	988	18.462
Sensibilidad (IC <sub>95%</sub> )	34,7 % (33,7 - 35,7 %)		40 % (39 - 41,1 %)	
Especificidad (IC <sub>95%</sub> )	99 % (98,9 - 99,1 %)		94,9 % (94,6 - 95,2 %)	
VPP (IC <sub>95%</sub> )	93,2 % (92,3 - 94 %)		76,9 % (75,7 - 78,2 %)	
VPN (IC <sub>95%</sub> )	79,4 % (78,9 - 79,9 %)		78,9 % (78,4 - 79,4 %)	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	

CDCXM: prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento; FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

### Comparación entre la prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento y la prueba cruzada por citometría de flujo

Actualmente, la mayoría de los centros de trasplantes consideran la FCXM como la prueba de referencia para la detección de anticuerpos específicos contra el donante. Indiscutiblemente es una técnica más sensible para su detección y un mejor predictor del resultado del trasplante renal que la CDCXM y la AHG-CDCXM (12,13,17,19,21,22,26,29,73). Sin embargo, hasta la fecha no se ha hecho ningún análisis directo para determinar la correlación entre el resultado de la CDCXM y la reactividad de la FCXM.

Para determinar la correlación entre una y otra, en nuestro laboratorio (Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA), hicimos un análisis retrospectivo de estas pruebas cruzadas practicadas simultáneamente (10,11). En el cuadro 4, se observa que el CDCXM de linfocitos T y B mostró una sensibilidad significativamente menor en comparación con la FCXM de linfocitos T y B (34,7 y 40 %, respectivamente). Además, estos resultados demostraron una correlación lineal entre el resultado de la CDCXM y la reactividad de la FCXM (figuras 2A-B). Es interesante que menos del 50 % de las CDCXM fueron positivas cuando la FCXM evidenciaba un MCS inferior a 70-80 (en la escala de 0-256 canales). Incluso con MCS superiores a 100 en esa misma escala, el porcentaje de resultados positivos del CDCXM de linfocitos T y B solo alcanzó el 92 y el 88 %, respectivamente. Estos datos demuestran la sensibilidad significativamente menor de la CDCXM en comparación con la FCXM, y la capacidad de esta para detectar anticuerpos que no activan el complemento.

### Prueba cruzada virtual

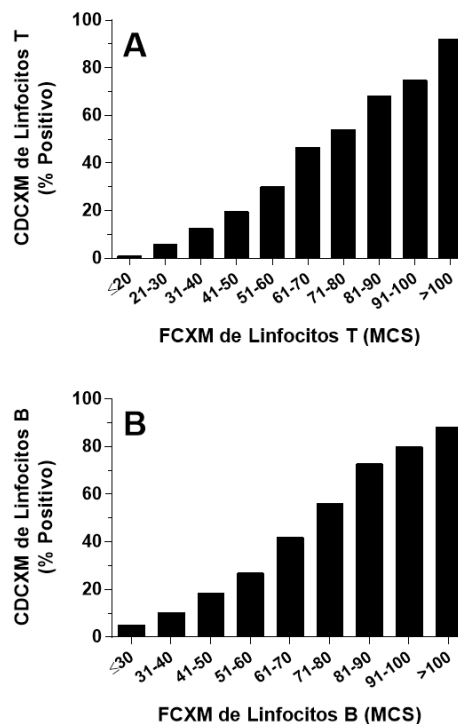
El concepto de la prueba cruzada virtual (*Virtual Crossmatch*, VXM) ha sido debatido por la comunidad de trasplantes durante muchos años (74,75). La VXM es el proceso de evaluación de los resultados de las pruebas de anticuerpos anti-HLA para predecir los resultados de la prueba cruzada física.

A pesar de su nombre, la VXM no es una verdadera prueba cruzada en el sentido de enfrentar las células del donante y el suero del receptor potencial, más bien, es un análisis en paralelo del perfil de anticuerpos anti-HLA del paciente y de la tipificación del HLA del donante para predecir el resultado de la prueba cruzada física. En varios estudios se ha demostrado que una VXM negativa (ausencia de anticuerpos específicos contra el donante) representa

un riesgo muy bajo de rechazo mediado por anticuerpos y una buena supervivencia del injerto. Por el contrario, una VXM positiva (presencia de anticuerpos específicos contra el donante) representa un riesgo significativo de rechazo mediado por anticuerpos y una disminución de la supervivencia del injerto (75-88).

Otra aplicación de la VXM es su uso para la asignación de órganos. En diversos estudios se ha demostrado que la VXM permite, cuando no es viable una prueba cruzada física, importar órganos provenientes de fuera de la zona local de distribución de órganos para pacientes muy sensibilizados, permitiendo, así, una rápida asignación de órganos con una segura evaluación de la histocompatibilidad inmunológica entre el receptor potencial y el donante antes del trasplante.

Esta estrategia aumenta considerablemente el acceso a órganos inmunológicamente compatibles para pacientes muy sensibilizados con excelentes resultados a largo plazo (75-88). Por consiguiente, la VXM ofrece la oportunidad de ampliar el área geográfica en la cual se pueden recuperar órganos con un tiempo de isquemia fría permisible y reduce la tasa de mortalidad en la lista de espera, además de ser un excelente indicador de riesgo del rechazo mediado por anticuerpos.



CDCXM: prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento; FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; MCS: diferencia entre las medianas de los canales de fluorescencia

**Figura 2.** Comparación entre las pruebas cruzada de citotoxicidad dependiente del complemento y la prueba cruzada de citometría de flujo. La CDCXM y la FCXM de linfocitos T (n=30.303) (A) y de linfocitos B (n=27.686) (B), se realizaron en paralelo. A continuación, se comparó la reactividad de la FCXM y el resultado de la CDCXM mediante regresión lineal. La intensidad de la fluorescencia de la FCXM se capturó como datos lineales en la escala de 0-256 canales.

Las limitaciones de la VXM deben considerarse cuidadosamente, ya que las concentraciones de anticuerpos específicos contra el donante pueden variar significativamente con el tiempo. Por lo tanto, un análisis del perfil de estos anticuerpos de una muestra “histórica” con más de seis meses de antigüedad, no puede predecir con certeza el resultado de una prueba cruzada física con una muestra actual. Los eventos de sensibilización, como transfusiones de sangre, trasplantes o embarazos, pueden cambiar sustancialmente el perfil de los anticuerpos específicos actuales comparados con la muestra “histórica”.

Los elementos críticos de una VXM son la evaluación precisa del perfil de anticuerpos específicos contra el donante actuales y el análisis de los factores que pueden influir en el resultado de la prueba cruzada física (20,33-38). Por lo tanto, la VXM debe realizarse considerando todos los resultados disponibles de los anticuerpos específicos contra el donante, incluyendo por lo menos una muestra reciente (de menos de tres meses de antigüedad). Además, la VXM puede dar un falso positivo en el caso de niveles bajos de múltiples anticuerpos específicos contra el donante, lo que excluiría erróneamente a donantes inmunológicamente compatibles.

Análogamente, los pacientes pueden presentar anticuerpos específicos contra el donante específicos de alelo (por ejemplo, anticuerpos contra HLA-A\*02:01 pero no contra HLA-A\*02:03), lo que puede excluir equivocadamente a donantes con HLA-A\*02:03, ya que rara vez se dispone de tipificación de alta resolución para donantes fallecidos (89). Alternativamente, la VXM puede ser un falso negativo, ya que la lista creciente de alelos de HLA no queda representada completamente en las pruebas de anticuerpos anti-HLA. Aunque esto es teóricamente posible, es poco común porque las pruebas de anticuerpos anti-HLA actuales incluyen los alelos de HLA más comunes definidos serológicamente. Se debe tener cuidado para garantizar que los alelos del donante estén representados en las pruebas de anticuerpos anti-HLA para reportar una VXM como negativa.

La correlación entre la VXM y la prueba cruzada física, es muy variable y depende de los métodos y criterios utilizados en cada laboratorio. Hasta que se logre una mejor estandarización, el enfoque aceptado es que también se debe realizar una prueba cruzada física, ya sea prospectiva o retrospectivamente, dependiendo de las políticas internas de cada programa de trasplantes.

La determinación de los niveles de anticuerpos específicos contra el donante que se consideran admisibles para el trasplante en función de la correlación entre las pruebas de anticuerpos anti-HLA y los resultados de las pruebas cruzadas, disminuye el número de resultados positivos inesperados de la prueba cruzada física, con lo que se reduce el trabajo innecesario en el laboratorio (88,90,91). La implementación de la VXM en la asignación de órganos depende de una evaluación precisa de las concentraciones de anticuerpos específicos contra el donante, ya que se correlaciona con el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos.

Como se ha mencionado anteriormente, hay varios estudios sobre la viabilidad y la utilidad de la VXM (75-88). También, se han hecho otros para investigar su valor predictivo frente al CDCXM y la FCXM (49,83,87,88,92-94). La correlación de la VXM con la CDCXM es muy baja, pero esto no es sorprendente dada la mayor sensibilidad de las pruebas en fase sólida de anticuerpos anti-HLA (87,88). Por el contrario, la correlación de la VXM con la FCXM ha sido superior al 85 % en la mayoría de los estudios (74,75,79,87,93,94).

Cabe señalar que Zachary, *et al.*, demostraron que el nivel de anticuerpos específicos contra el donante definido por pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de fenotipo, se correlacionan significativamente con el resultado tanto de la CDCXM como de la FCXM (88). Los autores pudieron predecir los resultados de la CDCXM y de la FCXM en el 92,8 y el 92,4 % de los casos, respectivamente. Es importante señalar que las correlaciones con las pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de antígeno único fueron sustancialmente menores (82,6 y 47,9 %, respectivamente) y pueden deberse a varios factores, entre ellos, la gran variabilidad de la concentración de los diferentes alelos de HLA en las microesferas y la sensibilidad significativamente más alta de las pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de antígeno único (88).

En un estudio de nuestro laboratorio (Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA), se hizo un análisis de la correlación entre los niveles de anticuerpos específicos contra el donante medidos por pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de antígeno único y la reactividad de la FCXM. Debe mencionarse que, en los casos con múltiples anticuerpos específicos contra el donante, se utilizaron los valores acumulados de la intensidad media de la fluorescencia para el análisis (10). Además, los pacientes con anticuerpos contra los epítomos Bw4 o Bw6 fueron excluidos del estudio (95,96) porque estos epítomos mutuamente excluyentes son compartidos por múltiples HLA y, por lo tanto, los anticuerpos complementarios contra Bw4 o Bw6 se reparten en un gran número de microesferas en las pruebas de anticuerpos anti-HLA. En consecuencia, hay menos anticuerpos uniéndose a una sola microesfera, lo que subestima significativamente el nivel de anticuerpos específicos contra el donante contra Bw4 o Bw6 (97,98).

Se demostró, asimismo, una correlación significativa entre los niveles de anticuerpos específicos contra el donante de clase I (HLA-A, B, C) y la reactividad de la FCXM de linfocitos T (figura 3a), así como una correlación significativa similar entre los niveles de anticuerpos específicos contra el donante de clase II (HLA-DRB1, DRB3/B4/B5, DQB1, DPB1) y la reactividad de la FCXM de linfocitos B (figura 3B).

En general, estos datos demuestran que la VXM es una herramienta precisa y útil para predecir el resultado de la prueba cruzada física. Aunque una concordancia del 100 % es deseable, ambas pruebas tienen sus limitaciones inherentes, lo que hace que una correlación perfecta sea muy difícil de alcanzar. Es importante destacar que tanto la predicción de la prueba cruzada física como la evaluación del riesgo de rechazo mediado por anticuerpos, exigen conocer las deficiencias de las pruebas de anticuerpos anti-HLA, un estricto control de calidad del análisis de los datos y una evaluación continua de la correlación entre las pruebas de anticuerpos anti-HLA y los resultados de la prueba cruzada física.

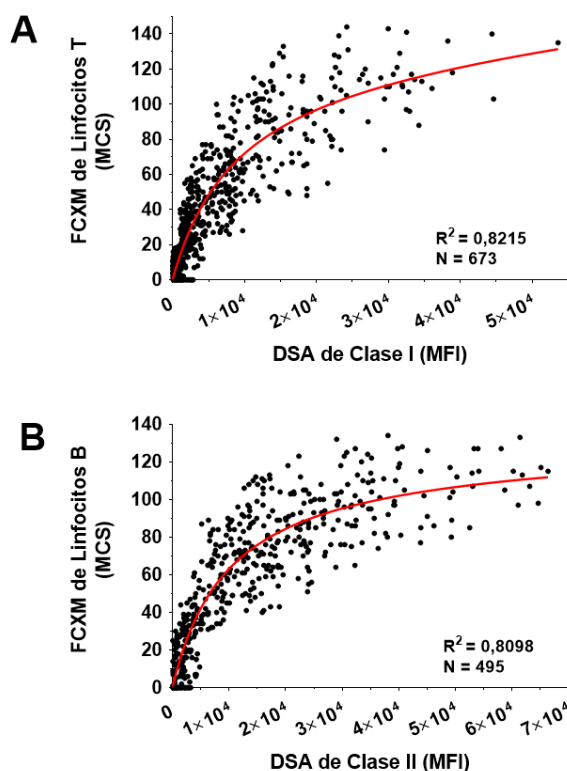
### **Prueba cruzada por citometría de imagen**

Ciertamente, el citómetro de flujo sigue siendo un excelente instrumento para una prueba relativamente simple como la FCXM. Entre sus beneficios, se pueden destacar la alta sensibilidad y especificidad, la detección simultánea de múltiples analitos y más de 30 años de experiencia en el laboratorio clínico.

Por otro lado, el alto costo de este instrumento, su costoso mantenimiento, compleja calibración y exigente operación, representan las limitaciones

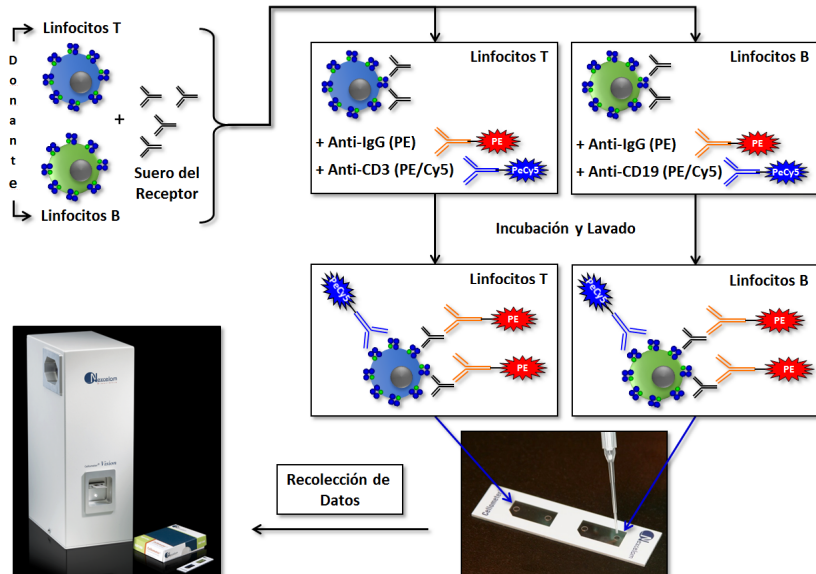
fundamentales para los laboratorios de histocompatibilidad que manejan poco volumen de pruebas.

Sin embargo, desde la primera descripción de la FCXM en 1983 (27), los avances tecnológicos en la adquisición de imágenes digitales, microfluidos y diodos emisores de luz como fuente de luz de excitación de fluorocromos, han permitido el desarrollo de instrumentos simples y compactos capaces de reproducir algunas de las funciones del citómetro de flujo. La sustitución de los rayos láser por diodos emisores de luz y de complejos sistemas de fluidos por cámaras de microfluidos compactas, ha dado lugar a instrumentos pequeños, menos costosos y que prácticamente no necesitan inversión en mantenimiento.



DSA: anticuerpo anti-HLA específico contra el donante; FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; MCS: diferencia entre las medianas de los canales de fluorescencia; MFI: intensidad media de fluorescencia

**Figura 3.** Comparación entre las pruebas de anticuerpos anti-HLA con microesferas de antígeno único y la prueba cruzada por citometría de flujo. La FCXM de linfocitos T (A) y la de linfocitos B (B), se hicieron en paralelo con pruebas de anticuerpos anti-HLA utilizando microesferas de antígeno único. Se comparó la reactividad de la FCXM de linfocitos T y los niveles de anticuerpos específicos contra el donante de clase I (HLA-A, B, C) (A) y la reactividad de la FCXM de linfocitos B y los niveles de anticuerpos específicos contra el donante de clase II (HLA-DRB1, DRB3/B4/B5, DQB1, DPB1) (B). En los casos con múltiples anticuerpos específicos contra el donante, se utilizaron en el análisis los valores de intensidad media de fluorescencia (*Mean Fluorescence Intensity*, MFI) acumulados. Los pacientes con anticuerpos contra los epítomos públicos Bw4 o Bw6 se excluyeron de este estudio. La correlación entre los valores de MCS y MFI se analizaron mediante la prueba de regresión lineal. La intensidad de la fluorescencia de la FCXM se capturó como datos lineales en la escala de 0-256 canales.



PE: ficoeritrina; PE/Cy5: ficoeritrina/cianina 5

**Figura 4.** Protocolo de la prueba cruzada por citometría de imagen de dos colores. El protocolo de la IXM de dos colores se adaptó del protocolo de la FCXM de tres colores.

En un estudio realizado en nuestro laboratorio (Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA), se exploró la posibilidad de emplear un citómetro de imagen, el Cellometer Vision CBA™ (Nexcelom Bioscience LLC), como instrumento alternativo para la prueba cruzada (99). Los resultados de la prueba cruzada por citometría de imagen (*Image Cytometry Crossmatch*, IXM) tuvieron una concordancia del 96 % cuando esta se comparó con la FCXM.

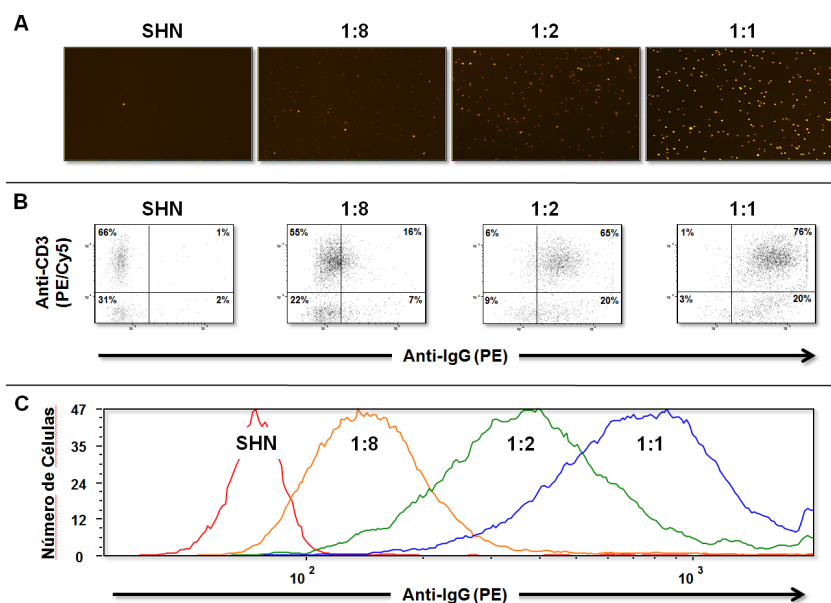
Los resultados de este estudio demostraron que la IXM de dos colores adaptada de la FCXM de tres colores, podría ser analizada e interpretada con éxito en el citómetro de imagen (figura 4). Los resultados de las imágenes fluorescentes captadas por el citómetro de imagen y su posterior análisis permitieron la correcta caracterización de las poblaciones de linfocitos T y B en las proporciones esperadas en sujetos sanos.

En un experimento de titulación con una muestra que contenía anticuerpos específicos contra el donante de clase I y de clase II, se demostró que el sistema es capaz de detectar diferentes concentraciones de estos anticuerpos que reaccionan con los linfocitos T y B, respectivamente (figura 5). Estos resultados también demostraron que la linealidad y la sensibilidad de ambos instrumentos son comparables. El estudio paralelo de 39 pruebas cruzadas de IXM utilizando la FCXM como método de referencia, demostró una excelente sensibilidad y especificidad (cuadro 5). Se observaron tres resultados discrepantes, uno para la prueba cruzada de linfocitos T y dos para la prueba cruzada de linfocitos B. En todos estos casos, la IXM mostró una mejor correlación con la VXM.

La utilidad clínica de la detección óptica de anticuerpos anti-HLA mediante técnicas inmunofluorescentes ya fue evaluada (100), mediante una prueba cruzada basada en la inmunofluorescencia indirecta examinada por microscopía de fluorescencia con contraste de fase. Lobo, *et al.*, demostraron una sensibilidad significativamente mayor que la de la CDCXM y una mejor correlación clínica con el rechazo acelerado (100). Estos resultados, y los obtenidos con el citómetro de imagen ya descritos, permitieron estimar que la IXM tiene una utilidad clínica comparable a la de la FCXM, lo que le confiere

el potencial de ser utilizada en el ámbito clínico para la selección de donantes y la evaluación del riesgo de rechazo mediado por anticuerpos.

Además de la concordancia entre los resultados de la IXM y la FCXM, el método de citometría de imagen tiene varias ventajas técnicas sobre la citometría de flujo. Utilizando la combinación de marcadores fluorescentes como la ficoeritrina y la ficoeritrina/cianina 5 sin superposición espectral de emisiones, se generaron imágenes fluorescentes para ambos canales sin interferencia óptica y sin necesidad de una extensa optimización de filtros. Además, la ausencia de rayos láser o de tubos fotomultiplicadores en el citómetro de imagen elimina la necesidad de una alineación óptica precisa, además de que la sencilla configuración de la epifluorescencia no requiere mantenimiento diario.



SHN: suero humano normal; PE: ficoeritrina; PE/Cy5: ficoeritrina/cianina 5

**Figura 5.** Análisis de diluciones de la prueba cruzada por citometría de imagen. La intensidad de los eventos capturados en la imagen digital por módulos de PE de un control positivo en diferentes diluciones (1:1, 1:2, 1:8) y de un suero humano normal como control negativo (A). Al igual que en la FCXM, la intensidad de los eventos se muestra en gráficos de dispersión (B). Los desplazamientos de la población linfocito T se representan en un gráfico superpuesto de un control positivo en diferentes diluciones (1:1, 1:2, 1:8) y de un suero humano normal como control negativo (C).

**Cuadro 5.** Características de rendimiento de la prueba cruzada por citometría de imagen comparada con la prueba cruzada por citometría de flujo

	Linfocitos T (n=39)		Linfocitos B (n=39)	
	IXM Positivo	IXM Negativo	IXM Positivo	IXM Negativo
<b>FCXM</b>				
Positivo	16	1	21	0
Negativo	0	22	2	16
Sensibilidad (IC <sub>95%</sub> )	94,1 % (71,3 - 99,9 %)		100 % (83,9 - 100 %)	
Especificidad (IC <sub>95%</sub> )	100 % (84,6 - 100 %)		88,9 % (65,3 - 98,6 %)	
VPP (IC <sub>95%</sub> )	100 % (79,4 - 100 %)		91,3 % (72 - 98,9 %)	
VPN (IC <sub>95%</sub> )	95,7 % (78,1 - 99,9 %)		100 % (79,4 - 100 %)	
Valor de p	<0,001		<0,001	

IXM: prueba cruzada por citometría de imagen; FCXM: prueba cruzada por citometría de flujo; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Por último, debido a la sencillez de la arquitectura óptica, el citómetro de imagen no tiene un complejo sistema fluídico para calibrar o mantener. Los citómetros de flujo pequeños pueden ser económicamente accesibles, pero aun así, hay la posibilidad de obstrucción del sistema fluídico, lo que pone en riesgo la integridad de la muestra. Debido a la ausencia de un complejo sistema fluídico para cebar, se requiere menor cantidad de muestra. En nuestro estudio, se demostró la capacidad y la fiabilidad del citómetro de imagen como un instrumento alternativo para la prueba cruzada. La fácil operación sin costos ni esfuerzos adicionales de calibración diaria, así como su menor costo de adquisición, hacen de este instrumento una excelente alternativa para los laboratorios de histocompatibilidad con bajo volumen.

### Conclusión

La prueba cruzada es actualmente la única prueba de histocompatibilidad que se hace en la mayoría de los laboratorios. La CDCXM y la AHG-CDCXM son útiles para detectar la mayoría de los anticuerpos específicos contra el donante responsables del rechazo hiperagudo, pero carecen de la sensibilidad suficiente para proteger adecuadamente contra otros tipos de rechazo mediado por anticuerpos.

Los avances en la citometría de flujo, la biología molecular y la química de proteínas, contribuyeron al desarrollo de la FCXM, la cual proporciona un método más sensible para evaluar la histocompatibilidad inmunológica entre el receptor potencial y el donante, antes del trasplante. Conjuntamente con la pruebas en fase sólida de anticuerpos anti-HLA que permiten una VXM muy precisa, la prueba cruzada ha contribuido significativamente a nuestra comprensión del papel de los anticuerpos específicos contra el donante en el proceso de rechazo del injerto y ha facilitado un gran número de trasplantes en pacientes muy sensibilizados con un gran margen de seguridad.

### Referencias

1. Lefaucheur C, Viglietti D, Mangiola M, Loupy A, Zeevi A. From humoral theory to performant risk stratification in kidney transplantation. *J Immunol Res.* 2017;2017:5201098. <https://doi.org/10.1155/2017/5201098>
2. 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>
3. Valenzuela NM, Reed EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: Manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest.* 2017;127:2492-504. <https://doi.org/10.1172/JCI90597>
4. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med.* 2018;379:1150-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1802677>
5. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:348-57. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.81>
6. Bray RA. Lymphocyte crossmatching by flow cytometry. *Methods Mol Biol.* 2013;1034:285-96. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-493-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-493-7_14)
7. Bray RA, Tarsitani C, Gebel HM, Lee JH. Clinical cytometry and progress in HLA antibody detection. *Methods Cell Biol.* 2011;103:285-310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385493-3.00012-7>
8. Downing J. The lymphocyte crossmatch by flow cytometry for kidney transplantation. *Methods Mol Biol.* 2012;882:379-90. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-842-9\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-842-9_22)
9. Graff RJ, Buchanan PM, Dzebisashvili N, Schnitzler MA, Tuttle-Newhall J, Xiao H, *et al.* The clinical importance of flow cytometry crossmatch in the context of CDC crossmatch results. *Transplant Proc.* 2010;42:3471-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.06.025>



10. Jaramillo A, Ramon DS. The crossmatch assay in solid organ transplantation. In: Werner J, editor. Introduction to Flow Cytometry. Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publishers, Inc., 2019. p. 237-73.
11. Jaramillo A, Ramón DS, Stoll ST. Technical aspects of crossmatching in transplantation. Clin Lab Med. 2018;38:579-93. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.07.002>
12. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. N Engl J Med. 1969;280:735-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM196904032801401>
13. Stiller CR, Sinclair NR, Abrahams S, Ulan RA, Fung M, Wallace AC. Lymphocyte-dependent antibody and renal graft rejection. Lancet. 1975;1:953-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92010-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92010-3)
14. Takasugi M, Sengar DP, Terasaki PI. Microassays in transplantation immunology. Am J Med Technol. 1971;37:470-2.
15. Tanaka N, Takasugi M, Terasaki PI. Presensitization to transplants detected by cellular immunity tests. Transplantation. 1971;12:514-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-197112000-00017>
16. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature. 1964;204:998-1000. <https://doi.org/10.1038/204998b0>
17. Amos DB, Cohen I, Klein WJ Jr. Mechanisms of immunologic enhancement. Transplant Proc. 1970;2:68-75.
18. Fuller TC, Fuller AA, Golden M, Rodey GE. HLA alloantibodies and the mechanism of the antiglobulin-augmented lymphocytotoxicity procedure. Hum Immunol. 1997;56:94-105. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(97\)00174-2](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(97)00174-2)
19. Kerman RH, Kimball PM, van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdasarian V, *et al.* Improved renal allograft survival for AHG and DTE/AHG crossmatch-negative recipients. Transplant Proc. 1991;23:400-2.
20. Johnson AH, Rossen RD, Butler WT. Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: Identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. Tissue Antigens. 1972;2:215-26. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1972.tb00138.x>
21. Kerman RH, Kimball PM, van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdasarian V, *et al.* AHG and DTE/AHG procedure identification of crossmatch-appropriate donor-recipient pairings that result in improved graft survival. Transplantation. 1991;51:316-20. <https://doi.org/10.1097/00007890-199102000-00008>
22. Kerman RH. The role of crossmatching in organ transplantation. Arch Pathol Lab Med. 1991;115:255-9.
23. Soltis RD, Hasz D, Morris MJ, Wilson ID. The effect of heat inactivation of serum on aggregation of immunoglobulins. Immunology. 1979;36:37-45.
24. Delgado JC, Eckels DD. Positive B-cell only flow cytometric crossmatch: Implications for renal transplantation. Exp Mol Pathol. 2008;85:59-63. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.009>
25. Duquesnoy RJ, Marrari M. Multilaboratory evaluation of serum analysis for HLA antibody and crossmatch reactivity by lymphocytotoxicity methods. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:149-56. <https://doi.org/10.5858/2003-127-149-MEOSAF>
26. Cross DE, Whittier FC, Weaver P, Foxworth J. A comparison of the antiglobulin versus extended incubation time crossmatch: Results in 223 renal transplants. Transplant Proc. 1977;9:1803-6.
27. Garovoy MR, Rheinschmidt MA, Bigos M, Perkins H, Colombe B, Feduska N, *et al.* Flow cytometry analysis: A high technology cross-match technique facilitating transplantation. Transplant Proc. 1983;15:1939-44.
28. Bray RA. Flow cytometry in the transplant laboratory. Ann N Y Acad Sci. 1993;677:138-51. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb38772.x>
29. Bray RA. Flow cytometry crossmatching for solid organ transplantation. Methods Cell Biol. 1994;41:103-19. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)61712-4](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)61712-4)
30. Bray RA, Lebeck LK, Gebel HM. The flow cytometric crossmatch. Dual-color analysis of T cell and B cell reactivities. Transplantation. 1989;48:834-40.

31. Karpinski M, Rush D, Jeffery J, Exner M, Regele H, Dancea S, *et al.* Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative anti-human globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2807-14. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12122807>
32. Lazda VA, Pollak R, Mozes MF, Jonasson O. The relationship between flow cytometer crossmatch results and subsequent rejection episodes in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation.* 1988;45:562-5. <https://doi.org/10.1097/00007890-198803000-00012>
33. Mahoney RJ, Ault KA, Given SR, Adams RJ, Breggia AC, Paris PA, *et al.* The flow cytometric crossmatch and early renal transplant loss. *Transplantation.* 1990;49:527-35. <https://doi.org/10.1097/00007890-199003000-00011>
34. Talbot D, Givan AL, Shenton BK, Stratton A, Proud G, Taylor RM. The relevance of a more sensitive crossmatch assay to renal transplantation. *Transplantation.* 1989;47:552-5. <https://doi.org/10.1097/00007890-198903000-00030>
35. Bray RA. Flow cytometry in human leukocyte antigen testing. *Semin Hematol.* 2001;38:194-200. [https://doi.org/10.1016/S0037-1963\(01\)90052-6](https://doi.org/10.1016/S0037-1963(01)90052-6)
36. Bray RA, Gebel HM, Ellis TM. Flow cytometric assessment of HLA alloantibodies. *Curr Protoc Cytom.* 2004. <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy0616s27>
37. Ramon DS, Jaramillo A. Flow cytometry crossmatch (FCXM) cutoff calculation survey: Do we need a better foundation? *Hum Immunol.* 2019;80:S9. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.07.004>
38. Scornik JC, Bray RA, Pollack MS, Cook DJ, Marrari M, Duquesnoy R, *et al.* Multicenter evaluation of the flow cytometry T-cell crossmatch: Results from the American Society of Histocompatibility and Immunogenetics-College of American Pathologists proficiency testing program. *Transplantation.* 1997;63:1440-5. <https://doi.org/10.1097/00007890-199705270-00013>
39. Bearden CM, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Gebel HM, Bray RA, *et al.* Pronase treatment facilitates alloantibody flow cytometric and cytotoxic crossmatching in the presence of rituximab. *Hum Immunol.* 2004;65:803-9. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.06.001>
40. Desoutter J, Apithy MJ, Bartczak S, Guillaume N. False positive B-cells crossmatch after prior Rituximab exposure of the kidney donor. *Case Rep Transplant.* 2016;2016:4534898. <https://doi.org/10.1155/2016/4534898>
41. Desoutter J, Apithy MJ, Guillaume N. Unexpected positive prospective crossmatches in organ transplant. *Exp Clin Transplant.* 2017;15:253-9. <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0346>
42. Szewczyk K, Barrios K, Magas D, Sieg K, Labuda B, Jendrisak MD, *et al.* Flow cytometry crossmatch reactivity with pronase-treated T cells induced by non-HLA autoantibodies in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hum Immunol.* 2016;77:449-55. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.04.014>
43. Xu Q, House AA, Leckie S, Gunaratnam L, Luke PP, Jevnikar AM. Patients with immunological diseases or on peritoneal dialysis are prone to false positive flow cytometry crossmatch. *Hum Immunol.* 2019;80:487-92. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.03.015>
44. Apps R, Meng Z, Del Prete GQ, Lifson JD, Zhou M, Carrington M. Relative expression levels of the HLA class-I proteins in normal and HIV-infected cells. *J Immunol.* 2015;194:3594-600. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403234>
45. Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, *et al.* Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118:5957-64. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-362111>
46. Pellegrino MA, Belvedere M, Pellegrino AG, Ferrone S. B peripheral lymphocytes express more HLA antigens than T peripheral lymphocytes. *Transplantation.* 1978;25:93-5.
47. Petersdorf EW, Gooley TA, Malkki M, Bacigalupo AP, Cesbron A, Du Toit E, *et al.* HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2014;124:3996-4003. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599969>
48. Yarzabek B, Zaitouna AJ, Olson E, Silva GN, Geng J, Geretz A, *et al.* Variations in HLA-B cell surface expression, half-life and extracellular antigen receptivity. *Elife.* 2018;7:e34961. <https://doi.org/10.7554/eLife.34961>
49. Montagner J, Tarasconi H, Wurdig J, Keitel E, Liwski RS, Neumann J. The positive virtual crossmatch. Correlation between HLA DSA and flow cytometry crossmatch results. *Hum Immunol.* 2016;77:S6. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.07.018>

50. Cresswell P. Regulation of HLA class I and class II antigen expression. *Br Med Bull.* 1987;43:66-80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1997.00258.x>
51. Kao KJ, Riley WJ. Genetic predetermination of quantitative expression of HLA antigens in platelets and mononuclear leukocytes. *Hum Immunol.* 1993;38:243-50. [https://doi.org/10.1016/0198-8859\(93\)90551-B](https://doi.org/10.1016/0198-8859(93)90551-B)
52. Vandiedonck C, Taylor MS, Lockstone HE, Plant K, Taylor JM, Durrant C, *et al.* Pervasive haplotypic variation in the spliceo-transcriptome of the human major histocompatibility complex. *Genome Res.* 2011;21:1042-54. <https://doi.org/10.1101/gr.116681.110>
53. Good DJ, Zhang A, Kemesky J, Stopczynski N. Previously believed to be nonsensical crossmatch results, explained by anti-HLA-C antibodies. *Hum Immunol.* 2017;78:S75. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.06.090>
54. Inlow J, Steller P, Eltayeb A, Rearick A, Kott M, Adams P, *et al.* Case study: Positive T-cell flow crossmatch (TFXM)/negative B-cell flow crossmatch (BFXM) can be mediated by a class I antibody. *Hum Immunol.* 2011;72:S154. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.07.245>
55. Lucas DP, Vega RM, Jackson AM. Variable expression of HLA-C impacts T versus B cell crossmatch outcomes. *Hum Immunol.* 2016;77:S2. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.07.014>
56. Badders JL, Jones JA, Jeresano ME, Schillinger KP, Jackson AM. Variable HLA expression on deceased donor lymphocytes: Not all crossmatches are created equal. *Hum Immunol.* 2015;76:795-800. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.09.029>
57. Basham TY, Merigan TC. Recombinant interferon-gamma increases HLA-DR synthesis and expression. *J Immunol.* 1983;130:1492-4.
58. Kuipers HF, Biesta PJ, Groothuis TA, Neeffjes JJ, Mommaas AM, van den Elsen PJ. Statins affect cell-surface expression of major histocompatibility complex class II molecules by disrupting cholesterol-containing microdomains. *Hum Immunol.* 2005;66:653-65. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2005.04.004>
59. Le Morvan C, Cogne M, Troutaud D, Charmes JP, Sauvage P, Drouet M. Modification of HLA expression on peripheral lymphocytes and monocytes during aging. *Mech Ageing Dev.* 1998;105:209-20. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(98\)00096-7](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00096-7)
60. Viillard JF, Bloch-Michel C, Neau-Cransac M, Taupin JL, Garrigue S, Miossec V, *et al.* HLA-DR expression on lymphocyte subsets as a marker of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2001;125:485-91. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01623.x>
61. Liwski R, Adams G, Peladeau G, Heinstejn K. The impact of lymphocyte purity on flow cytometry crossmatch (FCXM) assay. It's not purely theoretical. *Hum Immunol.* 2016;77:S110-S111. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.07.164>
62. Liwski RS, Greenshields AL, Conrad DM, Murphey C, Bray RA, Neumann J, *et al.* Rapid optimized flow cytometric crossmatch (FCXM) assays: The Halifax and Halifax protocols. *Hum Immunol.* 2018;79:28-38. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.10.020>
63. Barrios K, Lunz J, Labuda B, Magas D, Freedom D, Szewczyk K, *et al.* Optimized flow cytometry crossmatch with increased sensitivity and specificity. *Am J Transplant.* 2016;16:S609.
64. Lobo PI, Spencer CE, Isaacs RB, McCullough C. Hyperacute renal allograft rejection from anti-HLA class 1 antibody to B cells--antibody detection by two color FCXM was possible only after using pronase-digested donor lymphocytes. *Transpl Int.* 1997;10:69-73. <https://doi.org/10.1007/BF02044346>
65. Lobo PI, Spencer CE, Stevenson WC, McCullough C, Pruett TL. The use of pronase-digested human leukocytes to improve specificity of the flow cytometric crossmatch. *Transpl Int.* 1995;8:472-80. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1995.tb01558.x>
66. Lobo PI, Winfield JB, Craig A, Westervelt FB Jr. Utility of protease-digested human peripheral blood lymphocytes for the detection of lymphocyte-reactive alloantibodies by indirect immunofluorescence. *Transplantation.* 1977;23:16-21. <https://doi.org/10.1097/00007890-197701000-00003>
67. Vaidya S, Cooper TY, Avandsalehi J, Barnes T, Brooks K, Hymel P, *et al.* Improved flow cytometric detection of HLA alloantibodies using pronase: Potential implications in renal transplantation. *Transplantation.* 2001;71:422-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00015>

68. Vaidya S, Cooper TY, Stewart D, Gugliuzza K, Daller J, Bray RA. Pronase improves detection of HLA antibodies in flow crossmatches. *Transplant Proc.* 2001;33:473-4. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)02098-4](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(00)02098-4)
69. Hetrick SJ, Schillinger KP, Zachary AA, Jackson AM. Impact of pronase on flow cytometric crossmatch outcome. *Hum Immunol.* 2011;72:330-6. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.01.005>
70. Park H, Lim YM, Han BY, Hyun J, Song EY, Park MH. Frequent false-positive reactions in pronase-treated T-cell flow cytometric cross-match tests. *Transplant Proc.* 2012;44:87-90. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.048>
71. Hardt M, Baron T, Groschup MH. A comparative study of immunohistochemical methods for detecting abnormal prion protein with monoclonal and polyclonal antibodies. *J Comp Pathol.* 2000;122:43-53. <https://doi.org/10.1053/jcpa.1999.0343>
72. Lipman NS, Jackson LR, Trudel LJ, Weis-García F. Monoclonal versus polyclonal antibodies: Distinguishing characteristics, applications, and information resources. *ILAR J.* 2005;46:258-68. <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.258>
73. Kerman RH, van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdasarian V, Gerolami K, *et al.* Improved graft survival for flow cytometry and antihuman globulin crossmatch-negative retransplant recipients. *Transplantation.* 1990;49:52-6. <https://doi.org/10.1097/00007890-199001000-00011>
74. Bray RA, Nolen JD, Larsen C, Pearson T, Newell KA, Kokko K, *et al.* Transplanting the highly sensitized patient: The Emory algorithm. *Am J Transplant.* 2006;6:2307-15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01521.x>
75. Zangwill SD, Ellis TM, Zlotocha J, Jaquiss RD, Tweddell JS, Mussatto KA, *et al.* The virtual crossmatch--a screening tool for sensitized pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2006;10:38-41. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00394.x>
76. Amico P, Hirt-Minkowski P, Honger G, Gurke L, Mihatsch MJ, Steiger J, *et al.* Risk stratification by the virtual crossmatch: A prospective study in 233 renal transplantations. *Transpl Int.* 2011;24:560-9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01235.x>
77. Amico P, Honger G, Steiger J, Schaub S. Utility of the virtual crossmatch in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14:656-61. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328331c169>
78. Biemann D, Honger G, Lutz D, Mihatsch MJ, Steiger J, Schaub S. Pretransplant risk assessment in renal allograft recipients using virtual crossmatching. *Am J Transplant.* 2007;7:626-32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01667.x>
79. Bingaman AW, Murphey CL, Palma-Vargas J, Wright F. A virtual crossmatch protocol significantly increases access of highly sensitized patients to deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86:1864-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318191404c>
80. Claas FHJ, Heidt S. Virtual crossmatching for deceased donor transplantation becomes reality. *Kidney Int.* 2020;97:657-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.024>
81. Jaramillo A, Reddy KS, Heilman RL. Using the virtual crossmatch to allow for safer and more efficient kidney transplantation of highly sensitized patients. *Transplantation.* 2020;104:1121-2. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002925>
82. Johnson CP, Schiller JJ, Zhu YR, Hariharan S, Roza AM, Cronin DC, *et al.* Renal transplantation with final allocation based on the virtual crossmatch. *Am J Transplant.* 2016;16:1503-15. <https://doi.org/10.1111/ajt.13606>
83. Morris GP, Phelan DL, Jendrisak MD, Mohanakumar T. Virtual crossmatch by identification of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies by solid-phase immunoassay: A 30-month analysis in living donor kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2010;71:268-73. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.01.003>
84. Rohan VS, Pilch N, Moussa O, Nadig SN, Dubay D, Baliga PK, *et al.* Virtual crossmatching in kidney transplantation: The wait is over. *J Am Coll Surg.* 2020;230:373-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.031>
85. Roll GR, Webber AB, Gae DH, Laszik Z, Tavakol M, Mayen L, *et al.* A virtual crossmatch-based strategy facilitates sharing of deceased donor kidneys for highly sensitized recipients. *Transplantation.* 2020;104:1239-45. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002924>

86. Turner D, Battle R, Akbarzad-Yousefi A, Little AM. The omission of the “wet” pre-transplant crossmatch in renal transplant centres in Scotland. *HLA*. 2019;94:3-10. <https://doi.org/10.1111/tan.13558>
87. Vaidya S, Partlow D, Susskind B, Noor M, Barnes T, Gugliuzza K. Prediction of crossmatch outcome of highly sensitized patients by single and/or multiple antigen bead luminex assay. *Transplantation*. 2006;82:1524-8. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000246311.43634.0a>
88. Zachary AA, Sholander JT, Houp JA, Leffell MS. Using real data for a virtual crossmatch. *Hum Immunol*. 2009;70:574-9. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.06.007>
89. Smith AG, Pereira S, Jaramillo A, Stoll ST, Khan FM, Berka N, *et al*. Comparison of sequence-specific oligonucleotide probe vs next generation sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 typing: Toward single-pass high-resolution HLA typing in support of solid organ and hematopoietic cell transplant programs. *HLA*. 2019;94:296-306. <https://doi.org/10.1111/tan.13619>
90. Cecka JM, Kucheryavaya AY, Reinsmoen NL, Leffell MS. Calculated PRA: Initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive crossmatches. *Am J Transplant*. 2011;11:719-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03340.x>
91. Kamoun M, Phelan D, Noreen H, Marcus N, Klingman L, Gebel HM. HLA compatibility assessment and management of highly sensitized patients under the new kidney allocation system (KAS): A 2016 status report from twelve HLA laboratories across the U.S. *Hum Immunol*. 2017;78:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.10.023>
92. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, *et al*. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:582-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02985.x>
93. Tambur AR, Ramon DS, Kaufman DB, Friedewald J, Luo X, Ho B, *et al*. Perception versus reality?: Virtual crossmatch--how to overcome some of the technical and logistic limitations. *Am J Transplant*. 2009;9:1886-93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02724.x>
94. Worsley CM, Mayne ES, Suchard MS. Luminex-based virtual crossmatching for renal transplantation in South Africa. *S Afr Med J*. 2011;102:40-3.
95. Muller CA, Engler-Blum G, Gekeler V, Steiert I, Weiss E, Schmidt H. Genetic and serological heterogeneity of the supertypic HLA-B locus specificities Bw4 and Bw6. *Immunogenetics*. 1989;30:200-7. <https://doi.org/10.1007/BF02421207>
96. Voorter CE, van der Vlies S, Kik M, van den Berg-Loonen EM. Unexpected Bw4 and Bw6 reactivity patterns in new alleles. *Tissue Antigens*. 2000;56:363-70. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2000.560409.x>
97. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1489-502. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080837>
98. McCaughan J, Xu Q, Tinckam K. Detecting donor-specific antibodies: The importance of sorting the wheat from the chaff. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8:37-52. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.01.01>
99. Ramon DS, Franks T, Jaramillo A, Paradis BD, Chan LL. Image cytometry as an alternative to flow cytometry for the transplant histocompatibility crossmatch assay. *HLA*. 2019;93:436-444. <https://doi.org/10.1111/tan.13515>
100. Lobo PI, Spencer C, Gorman J, Pirsch G. Critical appraisal of complement dependent microlymphocytotoxicity assay for detecting donor-specific alloantibody pretransplant--importance of indirect immunofluorescence as a superior alternative. *Hum Immunol*. 1981;2:55-64. [https://doi.org/10.1016/0198-8859\(81\)90007-0](https://doi.org/10.1016/0198-8859(81)90007-0)

In memoriam

## Alberto Morales Alarcón 1929-2022

Víctor Alberto Olano  
Investigador Emérito, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia



El 12 de marzo de 2022 falleció en Bogotá el profesor Alberto Morales Alarcón, quien dejó un gran legado de conocimientos en los campos de la Entomología, la Virología y la Parasitología. Nació el 5 de octubre de 1929 en el municipio de El Líbano (Tolima) y fue el segundo de nueve hermanos. Realizó sus estudios de bachillerato en el Instituto Isidro Parra de ese municipio; en la Universidad Nacional de Colombia, se graduó como laboratorista clínico en 1957, y en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), en Caracas, Venezuela, obtuvo el título de *Magister Scientiarum* (M. Sc.) en 1973.

Obtuvo una beca de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el *Trinidad Regional Virus Laboratory*, en Port of Spain (Trinidad), y en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas de la República de Panamá en mayo de 1958. Fue becado por la Organización para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas –donde estuvo desde el 1° de octubre de 1962 hasta el 31 de julio de 1964– y también por el Consejo Británico, la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool y el Museo de Historia Natural de Londres, entre marzo y diciembre de 1978.

Entre 1958 y 1964, trabajó como entomólogo en el Instituto de Estudios Especiales “Carlos Finlay”, institución que dependía del Ministerio de Salud Pública de Colombia. Un año después de su vinculación a este Instituto y hasta 1960, fue docente de Entomología en la Escuela de Salud Pública en Bogotá. En 1965, se vinculó al subgrupo de entomología del Instituto Nacional de Salud como entomólogo y, posteriormente, fue nombrado jefe del Grupo de Entomología, cargo que ejerció a partir de 1974 hasta su retiro

en 1994. Continuó asesorando durante varios años a los profesionales e investigadores del Laboratorio de Entomología del Instituto Nacional de Salud y de otras instituciones de investigación, y publicando importantes artículos científicos.

Sus primeros trabajos de investigación los realizó con vectores del virus de la fiebre amarilla, al lado de Hernando Groot Liévano y Hernando Vidales Neira, en San Vicente de Chucurí (Santander). Vale la pena mencionar el estudio que publicó en 1968 sobre esta infección, por su importancia para la epidemiología de la enfermedad en el país. El estudio es una revisión de la distribución geográfica horizontal y vertical de los mosquitos *Haemagogus* (Diptera: Culicidae) de Colombia, algunas de cuyas especies están implicadas en la transmisión de la enfermedad. Especificó para cada una de las ocho especies involucradas la altura sobre el nivel del mar de las localidades en donde fueron encontradas y el autor del hallazgo.

Once años más tarde, se presentó una epidemia de fiebre amarilla de gran magnitud en el piedemonte de la Sierra Nevada de Santa Marta, lugar donde nunca antes se había registrado la enfermedad; allí se logró aislar el virus del mosquito *Haemagogus janthinomys*, vector del virus de la fiebre amarilla selvática. Una conclusión muy importante de este trabajo fue la evidencia de la invasión del virus de la fiebre amarilla en nuevos hábitats rurales y del riesgo de su urbanización en localidades con presencia del mosquito *Aedes aegypti*, vector urbano de esta enfermedad. La investigación de esta epidemia la llevó a cabo el profesor Morales con la participación de los doctores Groot y Vidales. Años más tarde, lideró un estudio sobre los mosquitos *Haemagogus* en el departamento de La Guajira, con hallazgos muy importantes sobre la biología de estos insectos.

A partir de 1966, dirigió su atención hacia el grupo de insectos flebotominos, vectores de la leishmaniasis, y en estos centró gran parte de sus investigaciones, inicialmente al lado de Ernesto Osorno Mesa, médico parasitólogo y entomólogo –considerado como el fundador de los estudios de Entomología Médica en Colombia, y de su esposa, Fenita Muñoz de Osorno– y, posteriormente, con la entomóloga María Cristina Ferro. Su contribución fue muy importante en el estudio del género *Lutzomyia*, su biología, ecología y distribución en el país; del papel de algunas especies como vectores eficientes de las leishmaniasis visceral, cutánea y mucocutánea, así como de la capacidad y la competencia vectorial y la cría en el laboratorio de varias especies de este grupo de insectos.

Asimismo, describió nuevas especies de *Lutzomyia* en el país, entre ellas, una de *Leishmania* (*Leishmania colombiensis* sp. n) y, además, participó en el aislamiento y caracterización de cuatro nuevos virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) de Colombia: Arboledas, Armero, Durania y Mariquita, en el marco del programa de estudio de las leishmaniasis. En un estudio en la vereda El Callejón, municipio de Ricaurte, Cundinamarca, mientras estudiaba ejemplares de la especie *Lutzomyia longipalpis*, vector de la leishmaniasis visceral, encontró un nuevo género y especie de nemátodo al cual se le asignó el nombre de *Anandranema phlebotophaga*. En 1979, por su gran aporte en este campo, se denominó en su honor una especie de *Lutzomyia* como *Lutzomyia moralesi*.

Simultáneamente con los estudios sobre los vectores de leishmaniasis, enfocó su atención hacia los mosquitos transmisores de los virus del dengue y la encefalitis equina venezolana. Llevó a cabo importantes investigaciones

de laboratorio con el Grupo de Virología del Instituto Nacional de salud en torno a *A. aegypti*, vector principal del virus del dengue, y participó en las investigaciones de los brotes causados por este virus en el país.

Precisamente en 1975, cuando se estaba presentando en el país una gran epidemia de esta enfermedad, ingresé al Grupo de Entomología y, bajo la tutela y orientación del profesor Morales, participé en mi primera investigación de campo. En la década de los 80, fue muy importante su aporte a la conformación del Comité Nacional para la Prevención y Control del Dengue, integrado por funcionarios del Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud, en el cual se daban las directrices nacionales para la vigilancia de *A. aegypti*, entre otras. A él se debe el primer registro del mosquito *A. aegypti* en área rural en Colombia, hallazgo de gran importancia por las implicaciones epidemiológicas de esta arbovirosis. En cuanto a la encefalitis equina venezolana, sus importantes estudios se enfocaron en la identificación y la biología de las especies de mosquitos incriminados como vectores en los ciclos enzoóticos, los ciclos de vida, los estudios genéticos, las líneas celulares, la cría e incriminación vectorial en el laboratorio de los vectores epizooticos, así como en los parámetros epidemiológicos que condicionan la transmisión de esta enfermedad.

Recuerdo de manera especial las discusiones alrededor de temas taxonómicos relacionados con especies de mosquitos de importancia en salud pública, en las que su gran experiencia era básica para lograr identificar la especie que se estaba observando bajo el microscopio. Su actividad científica la orientó también hacia el estudio de los triatominos, vectores de la enfermedad de Chagas.

En el marco de diferentes proyectos de investigación, el profesor Morales trabajó en colaboración con investigadores nacionales e internacionales vinculados a las universidades Nacional y La Salle de Colombia, la de Yale, la de Cornell, la de Florida, la de California, la de Texas y la de Londres. Trabajó, igualmente, en estrecha colaboración con investigadores vinculados a los laboratorios de virología y parasitología del Instituto Nacional de Salud y, en lo personal, debo reconocer todo su apoyo en la estructuración de la Red Nacional de Entomología Médica.

Durante su trayectoria científica, publicó más de 80 artículos, dirigió y asesoró varios trabajos de grado de la Universidad de La Salle, la Pontificia Universidad Javeriana y la Universidad Nacional de Colombia, capacitó a funcionarios de las secretarías de salud del país, y participó en diferentes eventos científicos de carácter nacional e internacional sobre medicina tropical, entomología y parasitología. Fue designado Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Microbiología en 1965; fue miembro fundador de la Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical (hoy Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical) en 1966; se incorporó como Académico de Número de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, y como Académico Correspondiente de la Real Academia de Ciencias de Madrid en 1970, y como Miembro Correspondiente Extranjero de la *Société de Pathologie Exotique* de París, Francia, en 1991.

En reconocimiento a sus méritos científicos y académicos, recibió otros reconocimientos como: el Escudo “20 Años de Servicio” en 1979, la Medalla “Samper Martínez” en 1993, y el nombramiento de Investigador Emérito en 1996, otorgados por el Instituto Nacional de Salud, así como el Premio “Karl A. F. LINNE” en 1968, otorgado por la Fundación Camilo Mutis Daza



por el trabajo de entomología titulado “Los Phlebotomus de la República de Colombia (Diptera: Psychodidae)”. Formó parte del Comité Editor de la revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud y fue jefe de su Comité de Notas e Informes Técnicos. Además, obtuvo la Mención de Honor en el primer concurso de fotografía del Instituto Nacional de Salud en 1980 y el primer puesto en el concurso de fotografía entomológica Dow Química de Colombia en el VIII Congreso Colombiano de la Sociedad Colombiana de Entomología (SOCOLEN), Medellín (Antioquia) en 1981.

La actividad científica de más de cuatro décadas del profesor Alberto Morales amplió el conocimiento en el campo de la entomología médica y de la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores, conocimiento básico para la toma de decisiones para su prevención y control en el país.

El profesor Morales se casó con la médica gineco-obstetra Leyla de Jesús Aguirre, con quien tuvo tres hijos: Carlos Alberto, médico veterinario y zootecnista (fallecido), Leyla Cristina, ingeniera industrial, y María Constanza, médica dermatóloga y patóloga. Se sentía también muy orgulloso de sus tres nietos, Camilo Alberto, Esteban y Diego Andrés.

En febrero del 2020 lo visité una tarde en su casa. Por la situación de la pandemia de la COVID-19, no fue posible volvernos a reunir. Ese día recordamos gratamente algunos estudios e investigaciones entomológicas en los cuales participamos en el Instituto Nacional de Salud, y conversamos sobre los proyectos que me encontraba realizando en la Universidad El Bosque. El hecho de no poder encontrarnos no impedía que estuviéramos en comunicación. Extrañaré mucho esas charlas. Fue un gran profesional, una persona seria y de carácter, un gran científico e investigador.