

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 42, No. 3 - Septiembre de 2022, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

**Portada:** Molusco contagioso, epidermis humana  
Familia Poxviridae, subfamilia Chordopoxvirinae, género *Molluscipoxvirus*. 25.600X  
Microscopio electrónico de transmisión, EMI  
Cortesía del profesor Gerzaín Rodríguez-Toro, Laboratorio de Microscopía Electrónica, Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia  
Tomado de: Rodríguez-Toro G. Microscopía electrónica de la infección viral. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1983. p. 98-9.

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 42, No. 3 - Bogotá, D.C., Colombia - septiembre de 2022

## Comité Editorial

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

## Comité Científico

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

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

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

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

BLANCA RESTREPO  
University of Texas  
Brownsville, TX, Estados Unidos

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

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

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

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

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

GIOCONDA SAN BLAS  
Instituto Venezolano de  
Investigaciones Científicas  
Caracas, Venezuela

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

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

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

ROBERT TESH  
University of Texas  
Galveston, TX, ESTADOS UNIDOS

BRUNO TRAVI  
University of Texas  
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO VALBUENA  
University of Texas  
Galveston, TX, Estados Unidos

JUAN MIGUEL VILLALOBOS  
Universidade Federal de Rondônia  
Porto Velho, Brasil

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

---

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ  
Edición y corrección de estilo

LINDA GRACE MOLANO  
Asistencia editorial

MARTHA RENZA  
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN  
Mercadeo digital

LUZ ÁNGELA SALGADO  
Diagramación

---

© Instituto Nacional de Salud

La revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud es una publicación trimestral, eminentemente científica. Está amparada por la resolución número 003768 de 1981, emanada del Ministerio de Gobierno, y con tarifa postal reducida según resolución número 1128 del 5 de mayo de 1982.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir sus artículos ni sus resúmenes sin previa autorización escrita del editor. Ni la revista, ni el Instituto asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores. La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales y productos manufacturados que eventualmente puedan mencionarse, no implican recomendación ni propaganda para su uso y sólo se mencionan como identificación genérica.

La revista *Biomédica* aparece reseñada en *Index Medicus/Medline de la National Library of Medicine*, en el *Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)* y *Journal Citation Reports/Science Edition de Thomson Scientific*, en *SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online)*, en el índice de la *Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)*, en la Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (RedAlyC), en el *Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed)*, en *Scopus* de Elsevier B.V., en el *Sistema de Información Bibliográfica Regional Andina (SIBRA)*, en *CAB Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology*, y forma parte del *Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

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

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

# Contenido

## Editorial

Innovaciones sociales para mejorar la salud <i>Luis Gabriel Cuervo-Amore, Magaly M. Blas</i> .....	422
---	-----

## Reporte de caso

Nueva mutación en el gen <i>KMT2B</i> como causa de distonía generalizada de inicio temprano: reporte de caso <i>Yully Andrea Rangel, Eugenia Espinosa</i> .....	429
Parálisis facial aislada posterior a infección por virus de chikunguña: un nuevo diagnóstico diferencial <i>Augusto Peñaranda, Daniel Peñaranda, María M. Gantiva-Navarro, Lucía C. Pérez-Herrera</i> .....	435
Vena cava superior izquierda persistente como hallazgo incidental en la introducción de un marcapasos transitorio: informe de un caso <i>David Ricardo Echeverry, Juan Guillermo Buitrago, Andrés Alirio Restrepo, Cristhian David Morales</i> .....	440
Síndrome neuroléptico maligno asociado con intoxicación aguda por un organofosforado: reporte de caso <i>Nancy Y. Angulo, Paula A. Castaño, Christian C. Gómez, Santiago Quintero</i> .....	445

## Comentario

Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico <i>Diego Mauricio Gómez-García, Herney Andrés García-Perdomo</i> .....	450
---	-----

## Artículo original

Coloración de Ziehl-Neelsen en el laboratorio de patología: rendimiento y contribución al diagnóstico de micobacterias en el lavado broncoalveolar <i>Ariel A. Arteta, Luis F. Arias, Claudia E. Cadavid</i> .....	460
Filogenia y resistencia de cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido a los antibióticos en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú <i>José Matta-Chuquisapon, Esther Valencia-Bazalar, Carlos Sevilla-Andrade, Helí Jaime Barrón-Pastor</i> .....	470
Características sociodemográficas y clínicas relacionadas con la condición final de pacientes intoxicados por paraquat en un hospital del suroccidente de Colombia <i>Yalila Andrea Ordóñez-Zarama, Daniel Jurado-Fajardo, María Camila Paredes-Panesso, David Alejandro Rosero-Bello, Franco Andrés Montenegro-Coral, José Alirio Risueño-Blanco</i> .....	479
Violencia sexual en un municipio de Colombia: características de las víctimas y de sus victimarios, 2011-2020 <i>Camilo Noreña-Herrera, Sergio Andrés Rodríguez</i> .....	492
Caracterización y factores asociados a la mortalidad debida a enfermedades huérfanas en Chile, 2002-2017 <i>Jahir Andrés Avila, Julio César Martínez</i> .....	508

## Comunicación breve

Detección de infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en mujeres sexualmente activas en Venezuela <i>Milagros Joya, Ricardo Heredia, Daniel Bastidas, Gilberto Bastidas</i> .....	522
Impacto de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución colombiana <i>Diego Medina-Valencia, Alejandro Castillo-Martínez, Estefanía Beltrán4, Eliana Manzi, Amparo Chantre-Mostacilla, Gloria Piedad Guerrero-Fajardo, Mayra Estacio, Alexis A. Franco</i> .....	531
Secuencia genómica del virus de la viruela símica de un caso importado en Colombia <i>Katherine Laiton-Donato, Diego A. Álvarez-Díaz, Carlos Franco-Muñoz, Héctor A. Ruiz-Moreno, Paola Rojas-Estévez, Andrés Prada, Alicia Rosales, Martha Lucía Ospina, Marcela Mercado-Reyes</i> .....	541

# Contents

## Editorial

Social innovations for health <i>Luis Gabriel Cuervo-Amore, Magaly M. Blas</i> .....	422
---	-----

## Case report

Early-onset generalized dystonia caused by a new mutation in the <i>KMT2B</i> gene: Case report <i>Yully Andrea Rangel, Eugenia Espinosa</i> .....	429
Isolated facial palsy after Chikungunya infection: A novel differential diagnosis <i>Augusto Peñaranda, Daniel Peñaranda, María M. Gantiva-Navarro, Lucía C. Pérez-Herrera</i> .....	435
Persistent left superior vena cava as an incidental finding in the introduction of a transient pacemaker: A case report <i>David Ricardo Echeverry, Juan Guillermo Buitrago, Andrés Alirio Restrepo, Cristhian David Morales</i> .....	440
Neuroleptic malignant syndrome associated with acute organophosphate poisoning: Case report <i>Nancy Y. Angulo, Paula A. Castaño, Christian C. Gómez, Santiago Quintero</i> .....	445

## Commentary

Medical cannabis: Critical points for clinical application <i>Diego Mauricio Gómez-García, Herney Andrés García-Perdomo</i> .....	450
--	-----

## Original article

Ziehl-Neelsen stain in the pathology laboratory: Performance and diagnostic aid for mycobacteria in bronchoalveolar lavage <i>Ariel A. Arteta, Luis F. Arias, Claudia E. Cadavid</i> .....	460
Phylogeny and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> from hospitalized oncology patients in Perú <i>José Matta-Chuquisapon, Esther Valencia-Bazalar, Carlos Sevilla-Andrade, Helí Jaime Barrón-Pastor</i> .....	470
Sociodemographic and clinical characteristics related to the final condition of patients intoxicated by paraquat in a hospital in southwestern Colombia <i>Yalila Andrea Ordóñez-Zarama, Daniel Jurado-Fajardo, María Camila Paredes-Panesso, David Alejandro Rosero-Bello, Franco Andrés Montenegro-Coral, José Alirio Risueño-Blanco</i> .....	479
Sexual violence in a Colombian municipality: Victims' and offenders' characteristics, 2011-2020 <i>Camilo Noreña-Herrera, Sergio Andrés Rodríguez</i> .....	492
Characteristics and factors associated with mortality due to rare diseases in Chile, 2002-2017 <i>Jahir Andrés Avila, Julio César Martínez</i> .....	508

## Brief communication

Detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in sexually active women in Venezuela <i>Milagros Joya, Ricardo Heredia, Daniel Bastidas, Gilberto Bastidas</i> .....	522
Impact of health-related quality of life on pediatric patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation in a Colombian institution <i>Diego Medina-Valencia, Alejandro Castillo-Martínez, Estefanía Beltrán, Eliana Manzi, Amparo Chantre-Mostacilla, Gloria Piedad Guerrero-Fajardo, Mayra Estacio, Alexis A. Franco</i> .....	531
Monkeypox virus genome sequence from an imported human case in Colombia <i>Katherine Laiton-Donato, Diego A. Álvarez-Díaz, Carlos Franco-Muñoz, Héctor A. Ruiz-Moreno, Paola Rojas-Estévez, Andrés Prada, Alicia Rosales, Martha Lucía Ospina, Marcela Mercado-Reyes</i> .....	541

## Editorial

### Innovaciones sociales para mejorar la salud

Las innovaciones sociales en salud son procesos en los que las comunidades y los innovadores, en forma colaborativa, crean e implementan soluciones prácticas a los problemas de la salud y sus factores determinantes. Usualmente, influyen sobre los sistemas y servicios de salud locales (1,2).

Existen múltiples definiciones de *innovación social*, las cuales concuerdan en que se producen cambios resultantes de la creación colectiva de conocimientos desarrollados con la comunidad, o por ella, cambios que tienen un enfoque holístico, deben ser sostenibles y dejar capacidades instaladas; el liderazgo suele ser compartido entre la comunidad y otros actores (2).

En la práctica, las innovaciones representan la traducción integrada del conocimiento en la que, de principio a fin, se aprende, se ajusta y se mejora, siguiendo un diseño centrado en las personas. Con frecuencia, estas innovaciones se insertan en los planes, programas y políticas públicas (2,3). Estos conceptos los ilustraremos con ejemplos.

Para conocer las innovaciones, se requiere mirar procesos y resultados hilando las historias que las definen; son ricas en contexto y complejidad en su evolución (2,4). La *Social Innovation in Health Initiative* (SIHI) y el *Café Virtual* del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), coleccionan historias así<sup>1,2</sup>.

En Colombia, las familias afectadas por el Zika –apoyadas por investigadoras del Instituto Nacional de Salud– aportaron evidencia para mejorar la calidad de los servicios de salud. Las evidencias sustentaron nuevas políticas públicas acordes con las necesidades de esas familias y niños afectados por el virus del Zika (5).

*Mamás del Río* es una innovación peruana que ilustra bien los elementos de la innovación social y su apuntalamiento en la investigación, con una historia y un contexto documentado que llega a diferentes audiencias (6-9).

En el 2015, investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia visitaron el río Marañón en la Amazonía peruana, una de las regiones con los peores indicadores de salud materna y neonatal (10). Junto con la Dirección Regional de Salud (DIRESA) de Loreto, visitaron 13 comunidades en el distrito de Parinari. Se ganaron la confianza de las comunidades y aprendieron de la gran prevalencia de partos domiciliarios atendidos sin personal entrenado, y del pobre acceso a la atención de salud de calidad

#### Citación:

Cuervo-Amore LG, Blas MM. Innovaciones sociales para mejorar la salud. *Biomédica*. 2022;42:422-8

---

<sup>1</sup> Social Innovation in Health Initiative. Social Innovation Cases. 2015-2022 <https://socialinnovationinhealth.org/innovation-overview/>.

<sup>2</sup> Corporación CIDEIM. *Café Virtual* (Playlist), Conducido por la doctora Diana María Castro Arroyave. 2018-2022. <https://tinyurl.com/CafeVirtual-InnovacionSocial>

para los controles prenatales, partos y emergencias. Además, notaron que ni la morbilidad ni la mortalidad se reflejaban adecuadamente en los registros oficiales; como si las personas no existieran (8,10).

Investigaron las razones con la comunidad y DIRESA, y debatieron la relevancia y las opciones para atender estas situaciones en forma sostenible y adecuada al contexto, de forma que generaran capacidades locales instaladas y perdurables que, de resultar efectivas, se insertaran en los planes, programas y políticas públicas (11,12).

Concluyeron que la comunidad necesitaba contar con capacidad instalada local para responder a sus problemas de salud. Entonces, *Mamás del Río* entrenó a agentes comunitarios de salud, habilitándolos para vigilar la gestación, hacer visitas domiciliarias a mujeres gestantes y recién nacidos, y articular a las comunidades con los servicios de salud. Con el apoyo de la Universidad, autoridades locales y DIRESA, se promovió el entrenamiento de parteras y de personal de salud, y la sensibilización de la comunidad. Todo esto contaba con un sistema de supervisión continua (6,7,9).

La estrategia *Mamás del Río* y la municipalidad de Parinari, en conjunto, promovieron el registro de los pobladores y de los recién nacidos. La ciudadanía recibió certificados de nacimiento y documento nacional de identidad. Esto los habilitó para reclamar sus derechos ciudadanos y aparecer en las estadísticas, e ilustra el enfoque holístico con el que se enfrentan los factores determinantes de la salud (9).

Las comunidades rivereñas carecen de servicios de agua y electricidad, pero tienen telefonía celular con datos. Los agentes comunitarios de salud capacitados recibieron teléfonos celulares con servicio de datos, que les permitían estar en contacto con los establecimientos de salud. Cada comunidad instaló un panel solar y un receptáculo artesanal donde permanecía el teléfono asignado al agente. Eventualmente, se remplazaron por tabletas digitales que operan fuera de línea y ofrecen más funciones: guían las visitas de los agentes, y ofrecen imágenes, vídeos y contenidos estandarizados creados con las comunidades. También, recaban información sobre decisiones en el sector salud (8). Esto ejemplifica el involucramiento y el compromiso de las comunidades en el desarrollo y en la implementación de las innovaciones.

Las reuniones de los agentes comunitarios de salud con los trabajadores locales de salud generaron un sentido de equipo y comunidad, y las consecuentes confianza y comunicación. El programa ganó reconocimiento e integración con los servicios de salud.

Hoy, las comunidades abogan para que se reconozca a estos agentes comunitarios como trabajadores del sistema de salud, buscando un cambio en la política para consolidar la integración al sistema de salud y hacer sostenible la estrategia de las *Mamás del Río* (comunicación personal, Magaly Blas, 2022).

El interés por las *Mamás del Río* se propagó a más comunidades, entidades filantrópicas, y financiadores nacionales y extranjeros. Esto apoyó su escalamiento a 84 comunidades en tres distritos de Loreto, extendiéndose a lo largo de 350 kilómetros de ríos (8). El empoderamiento de las comunidades y el interés pueden haber contribuido, además, al avance de programas y políticas públicas (11). Por ejemplo, las cancillerías de Colombia y Perú, viendo los resultados, se interesaron en escalar el programa a la



frontera binacional. Esto ilustra la integración con las políticas, planes y programas, consolidando el cambio y generando sostenibilidad (7,9,12).

*Mamás de la Frontera* es la extensión de *Mamás del Río* a la frontera peruano-colombiana, respaldada por las cancillerías y los ministerios de Salud binacionales, y las agencias multilaterales e intergubernamentales. *Mamás de la Frontera* cubre 30 comunidades fronterizas del río Putumayo en un trayecto fluvial de 400 kilómetros (9,13). Los desarrollos infieren la transición y ampliación de roles que tienen los innovadores a lo largo del proceso (12).

Los innovadores suelen demostrar adaptabilidad y esto se evidenció durante la pandemia por COVID-19. Varias de las innovaciones sociales reconocidas por la SIHI a nivel mundial y en las Américas, fueron críticas en la reacción ante la pandemia por COVID-19 (14). Cuando la pandemia amenazó la Amazonía, los agentes comunitarios de salud de *Mamás del Río* y *Mamás de la Frontera* se capacitaron para aportar información de calidad a sus comunidades, apoyar la prevención, facilitar la remisión y seguimiento de pacientes, y fomentar la vacunación contra la COVID-19 (7,14,15). Esto ilustra la forma como un ecosistema favorable puede potenciar las oportunidades de innovación (12,14).

En 2021, la red americana de SIHI, la SIHI-LAC (*Social Innovation in Health Initiative in Latin America and the Caribbean*), con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hizo un llamado público para identificar innovaciones sociales que estuvieran contribuyendo a mejorar la salud pública y la prestación equitativa de servicios de salud, durante la pandemia<sup>3</sup>. Se presentaron 106 aplicaciones elegibles, cuatro recibieron mención honorífica y cuatro fueron reconocidas como ganadoras (16). Estas innovaciones incluyen nuevas soluciones para mejorar la resiliencia de los sistemas de salud, e ilustran la riqueza de las acciones intersectoriales, los avances prácticos, el uso de tecnologías y los logros. La colección de recursos de la SIHI aporta detalles de los efectos sistémicos de docenas de innovaciones.

Hay muchas iniciativas que, como la SIHI, se enfocan en promover la innovación social para la salud mediante llamados (*crowdsourcing calls*), estudios de casos y apoyo al ecosistema de la innovación social (1,17,18).

La SIHI se inició en 2014, liderada por el TDR (*Special Program for Research and Training in Tropical Diseases*), con apoyo de destacadas organizaciones filantrópicas, académicas e intergubernamentales de diferentes continentes<sup>4</sup>.

El TDR es cofinanciado por la OMS, la UNICEF, el Banco Mundial y el Programa para el Desarrollo de las Naciones Unidas (PNUD), y canaliza los fondos de la *Swedish International Development Agency* para apoyar la SIHI<sup>5</sup>.

El secretariado de la SIHI-LAC lo conforman el CIDEIM y la OPS, trabajando en colaboración con entidades académicas como la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, la Universidad de Antioquia y la Universidad Icesi<sup>5</sup>.

---

<sup>3</sup> SIHI-LAC. Búsqueda de soluciones que durante la pandemia COVID-19 mejoren la salud pública y la entrega de servicios de salud con equidad. <https://socialinnovationinhealth.org/identification/identificando-innovaciones-en-america-latina-y-el-caribe/>

<sup>4</sup> Alianzas de SIHI: <https://socialinnovationinhealth.org/partner-overview/>

<sup>5</sup> Centros Regionales de Entrenamiento de TDR: <https://tdr.who.int/home/our-work/strengthening-research-capacity/regional-training-centres>

La innovación social debe implementar soluciones. En la SIHI se buscan enfoques prácticos, intersectoriales y multidisciplinarios, que atiendan los factores determinantes sociales de la salud, y que promuevan el emprendimiento y el desarrollo social (19).

El impulso a la innovación social ha favorecido que se adopten estándares para los informes de las iniciativas y de la investigación que las respalda (20). También, ha facilitado intercambios entre innovadores y capacitadores para apoyar a los primeros al asumir nuevos roles, a medida que los proyectos evolucionan. Con frecuencia, quienes innovan van adoptando nuevos roles y deben ir desarrollando nuevas habilidades: cuidadores, capacitadores, coordinadores, embajadores, emprendedores, gerentes, movilizados de recursos, negociadores, investigadores, mediadores, comunicadores sociales y educadores (9).

Por ello, los innovadores valoran especialmente el desarrollo de habilidades competencias personales (*soft skills*) que les faciliten la gestión y la sostenibilidad. Para ello, también participan en intercambios, encuentros con entidades filantrópicas y debates metodológicos sobre innovación social (12,18,20-23).

Un elemento central en la SIHI ha sido promover la divulgación científica y el intercambio de ideas. Las iniciativas reconocidas en los llamados son documentadas y se siguen generando lecciones sobre formas de facilitar el ecosistema de la innovación social (12).

Siendo SIHI una red mundial, el intercambio también promueve la adaptación y la adopción de las iniciativas en nuevos ámbitos, y se incentivan actividades de desarrollo para actores clave de las iniciativas (12). Por ejemplo, SIHI-LAC ha organizado talleres priorizados por los innovadores y SIHI ha organizado intercambios entre sus nodos regionales y con entidades filantrópicas, y con apoyo de la SESH Global (*Social Entrepreneurship to Spur Health*), la OPS, el TDR, la *Swedish International Development Agency* (SIDA) y el *British Medical Journal* (BMJ), produjeron en 2022 un suplemento sobre innovación social en salud en *BMJ Innovations*<sup>6</sup>.

Colombia ha figurado en estos avances, incluyendo los de la SIHI-LAC (2,5,11,16,24). El CIDEIM y la OPS lideran el secretariado de la SIHI-LAC y apoyan el secretariado mundial que ahora está en Manila, Filipinas. La innovación social para la salud tiene larga tradición y respaldo en Colombia (2,25-31). En la SIHI, el liderazgo del CIDEIM y el respaldo de la Universidad de Antioquia y otras instituciones, le ha dado visibilidad internacional (12,25)<sup>5</sup>.

La comunidad científica ha apoyado la innovación social para la salud, por ejemplo, desde la Misión Internacional de Sabios de Colombia, grupo de expertos nacionales e internacionales convocado por el gobierno para aportar a la política pública de educación, ciencia, tecnología e innovación (31). Las innovaciones sociales conllevan aprendizaje y pueden tener efectos sistémicos transformadores perdurables que se manifiestan en plazos largos.

Dicho grupo propone aprovechar la innovación social para fortalecer los sistemas y servicios de salud, vinculando la innovación, la ciencia y las comunidades. Incluyen la innovación social en la hoja de ruta e indicadores necesarios para cumplir los Objetivos de Desarrollo Sustentable (ODS) y lograr la sostenibilidad social y ambiental (31).

---

<sup>6</sup> BMJ Innovations Special supplement on social innovations in health [Suplemento especial sobre innovaciones sociales en salud]. 16 de junio de 2022 <https://www.bmj.com/company/social-innovations-for-health>

La innovación social es destacada por la Misión de sabios por transformar “de abajo hacia arriba, o en conjunto con actores del sistema actual” (31). También, consideramos que tiene otros efectos a largo plazo. En muchas de las comunidades en que se dan estas innovaciones, han sido escasas las oportunidades que tiene la comunidad y, en particular, la infancia y la juventud, de exponerse a innovadores e investigadores. Esos modelos y roles suelen serles nuevos y, por tanto, representan una oportunidad para inspirar las siguientes generaciones de innovadores y personas de ciencia, para que esté bien reflejada la riqueza y la diversidad de las sociedades.

Esta puede ser la situación para las poblaciones guatemaltecas en las que se ha interrumpido la transmisión de la enfermedad de Chagas al mejorar las viviendas con materiales y tecnologías autóctonas, con apoyo de la Universidad de San Carlos y liderado por la doctora Carlota Monroy (32), o para los habitantes de Sumapaz en la zona rural de Bogotá, donde científicos de la Universidad Nacional y de la SubRed Sur de la Secretaría de Salud apoyan a las innovadoras de la comunidad, mejorando la calidad y seguridad alimentaria, y el entorno ecológico (11,24).

El contar con más innovadores e investigadores provenientes de estas comunidades, quizás facilite atender agendas inconclusas, proteger logros y abordar nuevos retos. Bienvenidas las innovaciones y las personas que serán modelos para seguir entre las generaciones venideras.

Nuestros agradecimientos a la doctora Mónica Padilla, asesora de Servicios y Sistemas de Salud de OPS, por la revisión del manuscrito.

Luis Gabriel Cuervo-Amore\* [ORCID 0000-0003-2732-5019]

Asesor principal en Investigación para la Salud, Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Washington, D.C., USA; doctorando en Metodología de la Investigación y Salud Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Magaly M. Blas [ORCID 0000-0002-3008-1695]

Profesora asociada, Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; directora, *Mamás del Río*

## Referencias

1. Tucker JD, Manderson L, Amazigo U, Alger J, Chen E, Labarda M, *et al.* Social innovation in health: concepts and practice. *BMJ Innovations*. 2022;8:133-6. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjinnov-2022-000982>
2. Domanski D. Innovación social en Latinoamérica. Bogotá: Corporación Universitaria Minuto de Dios; 2016. <https://repository.uniminuto.edu/handle/10656/9908>
3. Moscibrodzki P, Ahumuza E, Li J, Sun X, Tao Y, Niekerk LV, *et al.* Social innovation in health, community engagement, financing and outcomes: Qualitative analysis from the social innovation in health initiative. *BMJ Innovation*. 2022;8(3). Disponible en: <https://innovations.bmj.com/content/8/3/216>
4. Davidson B. Storytelling and evidence-based policy: Lessons from the grey literature. *Palgrave Commun*. 2017;3:1-10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/palcomms201793>
5. Daza M, Bautista-Gomez MM, Zuluaga LS, Mercado-Reyes M. Social Innovation in Health: Research, public policy and agency capacity in the Colombian Zika Kids programme. *BMJ Innovation*. 2022;8:143-8. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjinnov-2021-000894>
6. DuoLingo: mamás del río / mothers of the river [Internet]. Spotify. 2020 [cited 2021 Sep 14]. Disponible en: [https://open.spotify.com/episode/548YQwSgHC9hETNtF7FfjF?si=5eCj\\_WjpRVaV98EVyjSrLQ&dl\\_branch=1](https://open.spotify.com/episode/548YQwSgHC9hETNtF7FfjF?si=5eCj_WjpRVaV98EVyjSrLQ&dl_branch=1)

---

\* Si bien el autor es funcionario de la Organización Panamericana de la Salud, las opiniones expresadas en esta publicación son de su exclusiva responsabilidad, y no necesariamente representan las decisiones o políticas de la Organización Panamericana de la Salud.

7. Castro-Arroyave DM, Bautista MM. Mamás del Río: una iniciativa más allá de las fronteras. Geneva: TDR; 2020 p. 23. Disponible en: <https://socialinnovationinhealth.org/case-studies/mothers-river-programme/>
8. Reinders S, Blas MM, Lange IL, Ronsmans C. Study protocol: Evaluation of the Mamás del Río programme - a community-based, maternal and neonatal health intervention in Rural Amazonian Peru. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2021. Fecha de consulta: 20 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4661899/>
9. The Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (UNICEF, UNDP, World Bank, WHO). Mothers of the Amazon River: A social innovation for health. Fecha de consulta: 15 de julio de 2021. Disponible en: <https://tdr.who.int/global-health-matters-podcast/mothers-of-the-amazon-river-a-social-innovation-for-health>
10. del Mastro NI, Tejada-Llacsca PJ, Reinders S, Pérez R, Solís Y, Alva I, *et al.* Home birth preference, childbirth, and newborn care practices in rural Peruvian Amazon. PLOS ONE. 2021;16:e0250702. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250702>
11. Día de la Salud Universal 2019 y premios de SIHI-LAC 2019 [Internet]. OPS TV; 2019 [cited 2020 Apr 28]. Disponible en: <https://vimeo.com/378824085#t=4140s>
12. van Niekerk L, Echavarría MI, Alger J, Castro-Arroyave DM, Bautista-Gomez MM, Anderson CIN, *et al.* Building the social innovation for health ecosystem in Latin America: Experiences and learning from SIHI-LAC. BMJ Innovation. 2022;8(3). Disponible en: <https://innovations.bmj.com/content/8/3/224>
13. Perú y Colombia intercambian experiencias en salud [Internet]. Cluster Salud I AméricaEconomía. Fecha de consulta: 30 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://clustersalud.americaeconomia.com/peru-colombia-intercambian-experiencias-salud>
14. Moscibrodzki P, Li J, Peeling RW, Halpaap B, Cuervo LG, Blas MM, *et al.* Social innovation in health: A critical but overlooked component of the COVID-19 pandemic response. BMJ Innovation. 2021;bmjinnov. Fecha de consulta: 17 de junio de 2021. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/content/early/2021/06/17/bmjinnov-2021-000703>
15. Reinders S, Alva A, Huicho L, Blas MM. Indigenous communities' responses to the COVID-19 pandemic and consequences for maternal and neonatal health in remote Peruvian Amazon: A qualitative study based on routine programme supervision. BMJ Open. 2020;10:e044197. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/12/e044197>
16. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Conversaciones en Vivo: Iniciativas de Innovación Social del 2021 en la salud pública que debes conocer [Internet]. Facebook Live PAHO-WHO. 2021 Fecha de consulta: 14 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.facebook.com/100064879714488/videos/957994121787270>
17. Kpokiri EE, Sri-Pathmanathan C, Shrestha P, Navaid S, Wiwatpanit T, Wijegunawardana A, *et al.* Crowdfunding for health research: A qualitative evidence synthesis and a pilot programme. BMJ Glob Health. 2022;7:e009110. Disponible en: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2022-009110>
18. Han L, Tang W, Ritchwood T, Day S, Wei S, Bao H, *et al.* Joint international consensus statement on crowdsourcing challenge contests in health and medicine: results of a modified Delphi process. BMJ Open. 2021;11:e048699. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/11/e048699>
19. Halpaap BM, Tucker JD, Mathanga D, Juban N, Awor P, Saravia NG, *et al.* Social innovation in global health: Sparking location action. Lancet Glob Health. 2020;8:e633-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30070-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30070-X)
20. Kpokiri EE, Chen E, Li J, Payne S, Shrestha P, Afsana K, *et al.* Social Innovation for Health Research: Development of the SIFHR checklist. PLOS Med. 2021;18:e1003788. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003788>
21. Chamberlain S, Dutt P, Mitra R, Godfrey A, LeFevre AE, Scott K, *et al.* Lessons learnt from applying a human-centred design process to develop one of the largest mobile health communication programmes in the world. BMJ Innovation. 2022;8:240-6. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjinnov-2021-000841>
22. Dewidar O, Rader T, Waddington H, Nicholls SG, Little J, Hardy BJ, *et al.* Reporting of health equity considerations in equity-relevant observational studies: Protocol for a systematic assessment. F1000Research. 2022. Fecha de consulta: 31 de julio de 2022. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/11-615>

23. Mier-Alpaño JD, Cruz JRB, Fajardo MS, Barcena JF, Ekblad E, Hazell F, *et al.* Facilitating learning exchange and building a community of practice to accelerate social innovation in health. *BMJ Innovation*. 2022;8:155-60. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjinnov-2021-000882>
24. Bautista Gómez MM, van Niekerk L. A social innovation model for equitable access to quality health services for rural populations: A case from Sumapaz, a rural district of Bogota, Colombia. *Int J Equity Health*. 2022;21:23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01619-2>
25. Universidad El Bosque V de I. Innovación Social en Salud, foco principal del Congreso Institucional de Investigaciones | Universidad El Bosque [Internet]. 2020. Fecha de consulta: 14 de agosto de 2022. Disponible en: <https://ueb.unbosque.edu.co/centro-informacion/noticias/innovacion-social-en-salud-foco-principal-del-congreso-institucional-de>
26. Alcaide Lozano V, Moliner LA, Murillo D, Buckland H. Understanding the effects of social capital on social innovation ecosystems in Latin America through the lens of Social Network Approach. *Int Rev Sociol*. 2019;29:1-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03906701.2019.1609747>
27. López LV, Velasco JM. Panorama de la innovación social en Colombia en 2017. *Rev Inst UPB*. 2017;56:37-51. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/revista-institucional/article/view/478>
28. Soto CA, Pineda MS, Vargas SMZ. Procesos de innovación social (IS) como fuente de transformación social de comunidades rurales. *Acad Virtualidad*. 2015;8:85-99. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/ravi/article/view/1425>
29. Tabares S. A public policy for social innovation: Lessons from Colombia in a nutshell. *Eur Integr Stud*. 2021;17:51-63. Disponible en: <https://ojs.uni-miskolc.hu/index.php/eis/article/view/1798>
30. Maldonado Castañeda OJ, Sánchez Vargas DY. Knowledge and politics of the public: Elements for analyzing the rise of social innovation agenda in policy discourse in Colombia. Third Berlin Forum Innovation in Governance. University of Lancaster; 2012. [https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/58590/1/Berlin\\_Maldonado\\_Sanchez\\_May\\_25\\_2012.pdf](https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/58590/1/Berlin_Maldonado_Sanchez_May_25_2012.pdf)
31. Patiño Grajales PJ, editor. Propuestas y desafíos para la salud y la vida: una visión desde la misión. Propuestas del Foco de Ciencias de la Vida y de la Salud. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2020. Fecha de consulta: 27 de octubre de 2020. Disponible en: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/17096>
32. Martins A. Carlota Monroy, la científica guatemalteca premiada por su lucha innovadora contra el mal de Chagas. *BBC News Mundo*. 2021. Fecha de consulta: 14 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56735217>

## Lecturas recomendadas

- Abookire S, Plover C, Frasso R, Ku B. Health design thinking: An innovative approach in public health to defining problems and finding solutions. *Front Public Health*. 2020;8. Fecha de consulta: 18 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00459>
- Brown T, Wyatt J. Design thinking for social innovation. *Dev Outreach*. 2012. Fecha de consulta: 2 de abril de 2021. Disponible en: [https://elibrary.worldbank.org/doi/abs/10.1596/1020-797X\\_12\\_1\\_29](https://elibrary.worldbank.org/doi/abs/10.1596/1020-797X_12_1_29)
- Domanski D, Howaldt J, Kaletka C. A comprehensive concept of social innovation and its implications for the local context – on the growing importance of social innovation ecosystems and infrastructures. *Eur Plan Stud*. 2020;28:454-74. <https://doi.org/10.1080/09654313.2019.1639397>
- Howaldt J, Kaletka C, Schröder A. Social entrepreneurs: Important actors within an ecosystem of social innovation. *Eur Public Soc Innov Rev*. 2016;1(2). Fecha de consulta: 31 de agosto de 2021. Disponible en: <https://pub.sinnergiak.org/esir/article/view/43>
- Howaldt J, Kopp R. Shaping social innovation by social research. En: Franz HW, Hochgerner J, Howaldt J, editors. *Challenge social innovation: Potentials for business, social entrepreneurship, welfare and civil society*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 43-55. Fecha de consulta: 3 de septiembre de 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-32879-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-32879-4_3)
- Jull J, Giles A, Graham ID. Community-based participatory research and integrated knowledge translation: Advancing the co-creation of knowledge. *Implement Sci*. 2017;12:150. Fecha de consulta: 22 de marzo de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0696-3>
- Nicholls A, Simon J, Gabriel M, editors. *New frontiers in social innovation research*. London: Palgrave Macmillan UK; 2015. Fecha de consulta: 3 de septiembre de 2022. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1057/9781137506801>

## Presentación de caso

# Nueva mutación en el gen *KMT2B* como causa de distonía generalizada de inicio temprano: reporte de caso

Yully Andrea Rangel, Eugenia Espinosa

Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

La distonía por mutación en el gen *KMT2B* es un subtipo recientemente descrito del inicio focal de la enfermedad en los miembros inferiores que, posteriormente, evoluciona a una forma generalizada con compromiso cervical y orofaríngeo, disartria, trastorno secundario de la deglución y discapacidad intelectual.

Se describe el caso de una escolar de 10 años de edad, sin antecedentes de consanguinidad ni historia familiar de enfermedad neurológica, que presentó alteración de la marcha y distonía de inicio focal, de curso progresivo a una forma generalizada que afectó sus músculos orofaciales y bulbares con alteración significativa del lenguaje y la deglución. Los estudios metabólicos y sistémicos, incluidas las neuroimágenes, no evidenciaron anomalías. Se hizo una secuenciación genómica completa y se identificó una nueva variante, probablemente patogénica heterocigota, en el gen *KMT2B*, la c.1205delC, p.(Pro402Hisfs\*5), que causa desplazamiento en el marco de lectura. Este hallazgo explica el fenotipo de la paciente y la distonía de inicio temprano autosómica dominante.

Se reporta una nueva mutación heterocigota del gen *KMT2B* como causa de distonía generalizada de inicio temprano, no reportada en la literatura especializada hasta el momento. El diagnóstico de esta afección tiene implicaciones en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, porque las estrategias terapéuticas tempranas pueden prevenir su rápido deterioro y un curso más grave de la enfermedad.

**Palabras clave:** discapacidad intelectual; distonía; estimulación cerebral profunda; enfermedades genéticas congénitas; trastornos distónicos; trastornos del movimiento.

## Early-onset generalized dystonia caused by a new mutation in the *KMT2B* gene: Case report

**Introduction:** *KMT2B*-related dystonia is a recently described subtype of focal-onset dystonia in the lower limbs, evolving into a generalized form with cervical, oropharyngeal involvement, dysarthria, swallowing disorder and intellectual disability.

**Clinical case:** We describe the case of a 10-year-old female patient, without a history of consanguinity or neurological disease. She manifested abnormal gait and dystonia with focal onset and progressive course with evolution into generalized dystonia, affecting orofacial and bulbar muscles, significant alteration of language and swallowing. Metabolic and systemic studies, including neuroimaging, were found to be normal. A complete genomic sequencing study was performed identifying a new, probably pathogenic, heterozygous variant in the *KMT2B* gene, c.1205delC, p. (Pro402Hisfs\*5), causing displacement in the reading frame, a finding that explains the patient's phenotype and it is associated to autosomal dominant childhood-onset dystonia-28.

**Conclusion:** We report a new heterozygous mutation in the *KMT2B* gene as a cause of generalized early-onset dystonia not reported in the literature until the date. The diagnosis of this pathology has implications for the treatment and prognosis of patients, given that therapeutic strategies implemented early can prevent the fast deterioration and severe course of this disease.

**Key words:** Intellectual disability; dystonia; deep brain stimulation; genetic diseases, inborn; dystonic disorders; movement disorders.

**Recibido:** 25/08/2021

**Aceptado:** 10/05/2022

**Publicado:** 16/05/2022

### Citación:

Rangel YA, Espinosa E. Nueva mutación en el gen *KMT2B* como causa de distonía generalizada de inicio temprano: reporte de caso. *Biomédica*. 2022;42:429-34.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6296>

### Correspondencia:

Yully Andrea Rangel. Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00, Bogotá, D.C., Colombia  
andrearangelneurop@gmail.com

### Contribución de los autores:

Ambas autoras contribuyeron a la concepción, diseño, redacción, revisión crítica del contenido y aprobación final del manuscrito, y asumen la responsabilidad frente a todos sus aspectos.

### Financiación:

No hubo fuente de financiación.

### Conflicto de intereses:

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

La distonía es el trastorno hipercinético más frecuente en pediatría. Se caracteriza por movimientos o posturas anormales repetitivas desencadenadas por contracciones musculares involuntarias. Su etiología es variable, aunque puede clasificarse como hereditaria o adquirida (1). Su aparición en la infancia temprana por mutaciones en el gen *KMT2B* es un subtipo de distonía generalizada recientemente descrito, el cual se inicia después de un neurodesarrollo normal, generalmente con distonía focal en miembros inferiores, y que compromete y altera progresivamente la calidad de vida del paciente en diversos grados (2).

Se describe aquí el caso de una paciente con distonía generalizada debido a una variante nueva, probablemente patogénica heterocigota, del gen *KMT2B*, con alteración de la marcha y distonía progresiva, disartria distónica y neuroimágenes normales.

### Caso clínico

Se presenta el caso de una escolar de 10 años de edad, nacida de padres no consanguíneos, sin historia familiar de enfermedades neurológicas, producto de la primera gestación; nació a las 36 semanas –con retardo del crecimiento intrauterino– mediante parto inducido y estuvo hospitalizada durante seis días por ictericia tratada con fototerapia.

Los patrones del desarrollo psicomotor fueron normales hasta los 3 años y 8 meses; posteriormente, presentó pérdida de hitos motores y del lenguaje, lo que se mantiene hasta la fecha. Inicialmente, presentó alteración de la marcha por inversión del pie izquierdo y, a los cuatro años, distonía en el miembro inferior izquierdo, la cual fue evolucionando progresivamente hasta comprometer los dos miembros inferiores y la marcha, por lo cual la paciente requirió silla de ruedas autopropulsada a partir de los siete años. El desarrollo del lenguaje receptivo y expresivo fue normal hasta el momento de inicio de la enfermedad, pero con el tiempo, desarrolló una disartria distónica que persiste hasta el momento.

Se trató inicialmente con levodopa-carbidopa con poco éxito, por lo que se adicionaron baclofeno y diazepam, lográndose una mejoría clínica parcial; durante los siguientes meses y años, se le administraron trihexifenidilo, biperideno y clonidina, y se le aplicó toxina botulínica sin mejoría significativa de la distonía.

Actualmente, la paciente está siendo tratada con levodopa-carbidopa, biperideno, trihexifenidilo, diazepam y clonidina, pero persisten la disartria distónica y el compromiso distónico orofaríngeo, y no se logra la sedestación ni la bipedestación; su distonía compromete principalmente los miembros inferiores.

Para el diagnóstico se hicieron estudios de patología y metabólicos completos, así como evaluaciones oftalmológica, cardíaca, radiológica, electrodiagnóstica y genética (cuadro 1). El estudio de secuenciación exómica no fue concluyente, sin embargo, en la secuenciación genómica completa se identificó una variante probablemente patogénica heterocigota en el gen *KMT2B*, la c.1205delC, p.(Pro402Hisfs\*5), que causa desplazamiento del marco de lectura que se inicia en el codón 402. El nuevo marco de lectura culmina cuatro posiciones después de un codón de terminación. La variante fue confirmada por secuenciación Sanger.



**Cuadro 1.** Estudios practicados

Estudios	Prueba	Resultado
Metabólicos	- Aminoácidos cuantitativos en sangre por HPLC ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ) - Estudios enzimáticos para enfermedad de Gaucher, creatinasa, lactato sérico, relación lactato-piruvato en plasma, ácido pirúvico, amonio, anticuerpos contra el virus linfotrópico humano de tipo 1 y 2, hexosaminidasa, betagalactosidasa, función hepática, función renal, función tiroidea, electrolitos, perfil óseo, tamizaje para enfermedad de Niemann Pick de tipo C.	Normal
Valoración oftalmológica		Normal
Neuroimágenes	Resonancia de columna, resonancia cerebral simple y espectroscopía cerebral	Normales
Electrodiagnóstico	Electromiografía y neuroconducciones normales	Normales
Cardiología	Ecocardiograma Electrocardiograma	Normales
Genéticos	Secuenciación del gen TOR1A	No se detectaron mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en la región codificante y en las uniones exón-intrón.
	Secuenciación exómica	No se detectaron alteraciones.
	Secuenciación genómica completa	Variante probablemente patogénica heterocigota en el gen <i>KMT2B</i> : c.1205delC, p.(Pro402Hisfs*5)

### Consideraciones éticas

Se obtuvo autorización escrita del acudiente de la paciente para usar la información clínica y las pruebas diagnósticas descritas en esta publicación.

### Discusión

En el grupo de distonías de inicio temprano, la relacionada con mutaciones en el gen *KMT2B* presenta una prevalencia que oscila entre el 1,3 y el 38 %, con un rango de inicio de la sintomatología entre los 2 y los 7 años de edad (1). Hasta la fecha, se han reportado 39 casos de 16 familias (2). En la paciente de este informe, el inicio de la enfermedad fue temprano, hacia los tres años de edad, y no había antecedentes familiares de la enfermedad.

El mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad no es claro. El gen *KMT2B* codifica la lisina metiltransferasa 2B, enzima que regula procesos de transferencia de grupos metilo al residuo 4 de la lisina de la histona H3, mediante lo cual cumple importantes funciones de expresión y transcripción génica (2). El gen se expresa en áreas de control motor del cerebro y el cerebelo, tanto en las etapas de desarrollo como en la adultez, y permite llevar a cabo procesos de mantenimiento de las funciones neuronales, de interconexión neuronal y de homeostasis tisular (3).

Clínicamente, se manifiesta en la primera década de la vida con alteraciones de la marcha, marcha en puntas, y, posteriormente, con distonía

en miembros inferiores, hallazgo característico descrito en la literatura en más del 80 % de los casos (2). En el presente caso, en la paciente se inició con este síntoma característico en miembros inferiores y alteración progresiva de la marcha.

La distonía progresa hasta afectar de forma importante los músculos orofaciales y bulbares, comprometiendo de forma significativa la emisión de sonidos y la deglución (3).

Las infecciones, el estrés, las emociones y las intervenciones quirúrgicas pueden ser factores que exacerben la distonía causando deterioro clínico, lo cual fue evidente en esta paciente después de la intervención quirúrgica de corrección de la displasia de cadera y la subluxación, pues, aunque no presentó tormenta distónica, cursó con aumento de las distonías.

Se han descrito algunas características dismórficas asociadas con la enfermedad, por ejemplo, base nasal amplia, cara alargada, punta nasal bulbosa, clinodactilia o sindactilia, hipertrichosis, talla baja, micrognatia y microcefalia (1), las cuales se relacionan con la longitud o el tamaño de la mutación. En el presente caso no se evidenciaron alteraciones dismórficas.

A nivel sistémico, se ha descrito compromiso cognitivo con retraso del neurodesarrollo, problemas de atención, retraso mental en diferentes grados, aplasia *cutis*, compromiso renal, estrabismo, astigmatismo o apraxia oculomotora, y, menos frecuentemente, síntomas psiquiátricos como ansiedad, depresión o trastorno obsesivo compulsivo (1). En el presente caso, la enfermedad cursó con hipercalciuria, sin embargo, los demás estudios descartaron compromiso cardíaco, renal, gastrointestinal, oftalmológico o metabólico. Actualmente, presenta un leve compromiso cognitivo y asiste a un colegio de inclusión.

En publicaciones recientes, se ha reportado la variabilidad en el fenotipo, con casos de *mioclonus*, movimientos coreiformes y disfunción cerebelosa asociada (4). Con menos frecuencia, se ha informado de portadores asintomáticos o con compromiso cognitivo sin distonía (4). En el caso descrito, se evidenció un fenotipo moderado. En algunos estudios se ha sugerido una correlación entre el genotipo y el fenotipo de la distonía por alteraciones en el *KMT2B*.

La variante encontrada en el presente caso produce una mutación de sentido erróneo, la cual se ha correlacionado con un inicio más tardío de la enfermedad (8 años) (5).

En el diagnóstico de esta enfermedad, la sospecha clínica es fundamental. Debe considerarse como posible causa en pacientes que presentan distonía con inicio focal en miembros inferiores, que luego se generaliza y compromete la musculatura orofacial y laríngea, con alteraciones secundarias del lenguaje o de la deglución, o en aquellos que cursan con distonía primaria y alguna o varias de las características dismórficas referidas anteriormente (3). Sin embargo, como factor importante de diferenciación debe considerarse la distonía sensible a levodopa, variedad Segawa, la cual mejora con dosis bajas de levodopa; en esta paciente, se inició la administración de levodopa sin obtener una reacción terapéutica adecuada.

Los estudios metabólicos y las neuroimágenes iniciales permiten descartar otras causas frecuentes de la distonía primaria y orientan el diagnóstico. La resonancia magnética cerebral puede sugerir algunas enfermedades

que causan distonía en la infancia, como la enfermedad de Wilson, la encefalopatía mitocondrial, la deficiencia de piruvato deshidrogenasa o la aciduria orgánica, con base en el hallazgo del compromiso del núcleo basal en las secuencias de T2 o de susceptibilidad (6). En el presente caso, todos los estudios realizados inicialmente fueron normales.

La secuenciación exómica completa se sugiere como opción de primera línea en casos de distonía compleja o combinada por su buen rendimiento y efectividad en la detección de variantes asociadas (7). Se ha reportado una tasa de detección en distonías del 37,5 %, siendo mayor en la distonía de inicio en la infancia temprana (8).

En el caso descrito, esta prueba no fue concluyente, por lo que fue necesario hacer la secuenciación genómica, la cual detectó una variante patogénica asociada con la enfermedad, lo que se explica por la gran heterogeneidad genética de este grupo de enfermedades (9).

El manejo terapéutico de los movimientos anormales en pediatría incluye terapias modificadoras y sintomáticas, prevención de complicaciones secundarias y manejo de comorbilidades (10). En esta enfermedad, la mejoría observada en las diferentes series de casos ha sido variable, con escasa reacción ante la levodopa, lo que hace necesarios los tratamientos coadyuvantes (9).

Ha podido evidenciarse una mejor reacción terapéutica a los anticolinérgicos, como el trihexifenidilo en altas dosis (30-40 mg/día), sobre todo por mejoría en las habilidades motoras en edades más tempranas (10); el tratamiento conjunto con clonazepam ha demostrado ser una combinación efectiva (3). En el presente caso, la paciente ha recibido todos los medicamentos, incluso toxina botulínica, con poca mejoría.

La estimulación cerebral profunda ha demostrado beneficios en el tratamiento sintomático de trastornos del movimiento en pediatría, con una mejor evolución en las distonías primarias y mejores resultados cuanto más corto sea el curso de la enfermedad en el momento de la intervención (11). Las complicaciones son las inherentes a la intervención quirúrgica: problemas mecánicos del dispositivo, infecciones respiratorias, urinarias y del sistema nervioso central, o hematomas (10). La estimulación cerebral profunda bilateral del globo pálido interno ha permitido mejorar la deambulacion independiente, con mejor reacción terapéutica en pacientes con distonías que aparecen a menor edad, que logran estabilizarse en el mediano y largo plazo (3,11). Esta paciente fue remitida a neurocirugía funcional con el fin de establecer opciones terapéuticas adicionales (3,11).

## Conclusión

Se reporta una nueva mutación heterocigota en el gen *KMT2B* como causa de distonía generalizada de inicio temprano, no informada en la literatura científica hasta el momento. Para lograr un diagnóstico adecuado, se deben evaluar los hallazgos clínicos y paraclínicos, siendo fundamental el estudio genético en los casos en los que se detectan alteraciones, lo cual tiene implicaciones en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, ya que las estrategias terapéuticas implementadas tempranamente pueden contribuir a disminuir la gravedad de los síntomas.

## Referencias

1. Meyer E, Carss KJ, Rankin J, Nichols JME, Grozeva D, Joseph AP, *et al.* Mutations in the histone methyltransferase gene *KMT2B* cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet.* 2017;49:223-37. <https://doi.org/10.1038/ng.3740>
2. Carecchio M, Invernizzi F, González-Latapi P, Panteghini C, Zorzi G, Romito L, *et al.* Frequency and phenotypic spectrum of *KMT2B* dystonia in childhood: A single-center cohort study. *Mov Disord.* 2019;34:1516-27. <https://doi.org/10.1002/mds.27771>
3. Gorman KM, Meyer E, Kurian MA. Review of the phenotype of early-onset generalised progressive dystonia due to mutations in *KMT2B*. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:245-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.11.009>
4. Kawarai T, Miyamoto R, Nakagawa E, Koichihara R, Sakamoto T, Mure H, *et al.* Phenotype variability and allelic heterogeneity in *KMT2B* -associated disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;52:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.022>
5. Marogianni C, Georgouli D, Dadouli K, Ntellas P, Rikos D, Hadjigeorgiou GM, *et al.* Identification of a novel *de novo* *KMT2B* variant in a Greek dystonia patient via exome sequencing genotype-phenotype correlations of all published cases. *Mol Biol Rep.* 2021;48:371-9. <http://doi:10.1007/s11033-020-06057-3>
6. Zech M, Jech R, Havránková P, Feřková A, Berutti R, Urgošik D, *et al.* *KMT2B* rare missense variants in generalized dystonia. *Mov Disord.* 2017;32:1087-91. <https://doi.org/10.1002/mds.27026>
7. Zech M, Boesch S, Jochim A, Weber S, Meindl T, Schormair B, *et al.* Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up. *Mov Disord.* 2017;32:549-59. <https://doi.org/10.1002/mds.26808>
8. Powis AZ, Towne MC, Hagman KDF, Blanco K, Palmaer E, Castro A, *et al.* Clinical diagnostic exome sequencing in dystonia: Genetic testing challenges for complex conditions. *Clin Genet.* 2020;97:305-11. <https://doi.org/10.1111/cge.13657>
9. Dafsari HS, Sprute R, Wunderlich G, Daimagüler HS, Karaca E, Contreras A, *et al.* Novel mutations in *KMT2B* offer pathophysiological insights into childhood-onset progressive dystonia. *J Hum Genet.* 2019;64:803-13. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0625-1>
10. Mohammad SS, Paget SP, Dale RC. Current therapies and therapeutic decision making for childhood-onset movement disorders. *Mov Disord.* 2019;34:637-56. <https://doi.org/10.1002/mds.27661>
11. Akano E, Otite F, Lavenstein B, Ehrlich D. Indications, outcomes and cost of pediatric deep brain stimulation surgeries in the United States: An analysis of the Kids' inpatient sample (P4.8-021). *Neurology.* 2019;92:4.8-021.

## Presentación de caso

# Parálisis facial aislada posterior a infección por virus de chikunguña: un nuevo diagnóstico diferencial

Augusto Peñaranda<sup>1,2,3</sup>, Daniel Peñaranda<sup>3,4</sup>, María M. Gantiva-Navarro<sup>2,3</sup>, Lucía C. Pérez-Herrera<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Otorrinolaringología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de investigación Otorrino y Audiología, Unidad Médico Quirúrgica de Otorrinolaringología, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Otorrinolaringología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia

En las últimas décadas, se ha incrementado el reporte de manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por el virus de chikunguña. Se informa el caso de un adulto joven previamente sano que presentó parálisis facial izquierda aislada después de una infección reciente por el virus de chikunguña en el trópico colombiano.

Se describen aspectos importantes de la fisiopatología del virus y su tropismo por el sistema nervioso central y periférico, y se sugiere considerar este virus en el diagnóstico diferencial de la parálisis facial en pacientes con infección confirmada por el virus de chikunguña en regiones tropicales endémicas o en aquellos con antecedente de viajes recientes a dichas regiones.

**Palabras clave:** virus de chikunguña; parálisis facial; ecosistema tropical.

## Isolated facial palsy after Chikungunya infection: A novel differential diagnosis

A significant raise in the reports of neurological manifestations due to Chikungunya virus has been described worldwide. Here, we describe a case report of a previously healthy young adult who developed isolated left facial palsy after a confirmed Chikungunya virus infection in the Colombian tropics.

We suggest considering this virus as a differential diagnosis for facial palsy in patients with confirmed Chikungunya virus infection who live in endemic regions or report a history of recent travel to these regions.

**Keywords:** Chikungunya virus; facial palsy; tropical ecosystem.

El virus de chikunguña (CHIKV) es un virus ARN del género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, aislado aproximadamente en 1955 (1), cuya virulencia y patogenicidad se han reevaluado a raíz de los brotes recientes en Europa y su expansión global. En Colombia, el virus fue epidémico en el 2015 y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2017 se reportaron 1.052 casos sospechosos (1).

Además de las manifestaciones clínicas típicas de fiebre, mialgias, polialtralgias y cefalea, el virus se ha asociado con manifestaciones neurológicas. Entre las complicaciones neurológicas que involucran el sistema nervioso periférico y el central, las más comunes son el síndrome de Guillain-Barré y la meningoencefalitis (2,3). Este es el primer reporte de parálisis facial izquierda de aparición súbita posterior a una infección confirmada serológicamente por el virus de chikunguña adquirido en el trópico colombiano.

## Presentación de caso

En noviembre del 2017, un hombre de 25 años previamente sano se presentó a consulta de otorrinolaringología con síntomas de debilidad y parestesias en la región hemifacial izquierda.

El paciente trabajaba como médico rural en la ciudad de Cartagena y sus alrededores, y se había levantado esa mañana con la imposibilidad de cerrar el ojo izquierdo o fruncir los labios; además, presentaba hipostesia en el lado

**Recibido:** 06/09/2021  
**Aceptado:** 18/05/2022  
**Publicado:** 13/07/2022

### Citación:

Peñaranda A, Peñaranda D, Gantiva M, Pérez-Herrera LC. Parálisis facial aislada posterior a infección por virus de chikunguña: un nuevo diagnóstico diferencial. *Biomédica*. 2022;42:435-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6308>

### Correspondencia:

Augusto Peñaranda, Departamento de Otorrinolaringología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Avenida 9 N° 116-20, oficina 205, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: (57) (031) 215 2710  
[augpenar@gmail.com](mailto:augpenar@gmail.com)

### Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron sustancialmente a la elaboración del manuscrito, la recolección de la información médica y la búsqueda bibliográfica.

### Financiación:

El presente manuscrito no tuvo fuente de financiación externa diferente al tiempo dedicado por los autores para su elaboración.

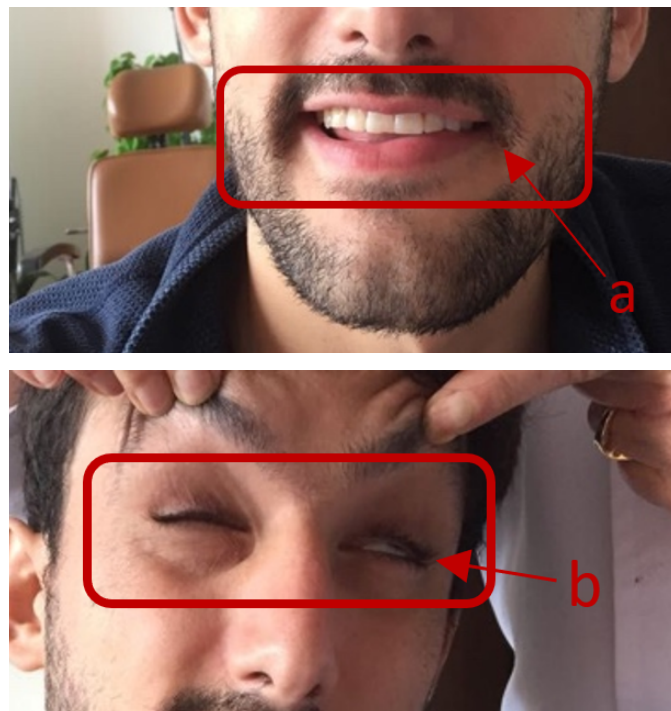
### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

izquierdo de su cara. Negó haber presentado síntomas como otalgia, plenitud aural, vértigo y debilidad o parestesias en sus extremidades. No tenía antecedentes médicos relevantes ni cirugías previas, pero refirió un episodio de cinco días de fiebre (39 °C), polialtralgias (predominantemente en rodillas y hombros), mialgias y cefalea, diez días antes del inicio de la parálisis facial. En esa ocasión, fue atendido en el departamento de emergencias donde se le hicieron exámenes paraclínicos completos en sangre, incluida la prueba serológica para el virus del dengue (Duo Dengue Ag-IgG/IgM “ad-bio” Rapid Test™). El hemograma reveló leucocitosis leve (10.900 células/mm<sup>3</sup>) e IgM negativa para dengue.

En el examen físico, el paciente parecía tener un buen estado general, pero mostraba incapacidad para cerrar sus ojos o completar movimientos labiales como soplar o inflar sus mejillas (figura 1). Su evaluación otológica, neurológica y oftalmológica fue normal, así como la audiometría, la timpanometría y los reflejos estapediales. En el Servicio de Otorrinolaringología, se hizo un diagnóstico de parálisis facial calificada con 2 según la clasificación de House-Brackmann.

Debido a su historia de trabajo en una ciudad previamente endémica para infecciones por arbovirus, se solicitaron pruebas para detectar los virus del dengue (DENV), de chikunguña (CHIKV) y del Zika (ZIKV). Los títulos de IgM para convalecencia de dengue y la RT-PCR para infección por ZIKV fueron negativos, pero las pruebas para CHIKV fueron positivas, lo cual indicaba que el episodio febril de 10 días habría sido causado por este último. El paciente fue tratado con 1 mg/kg de prednisona oral y 600 mg/día de valaciclovir durante 10 días, y terapia física. Quince días después del inicio del tratamiento, el paciente estaba completamente recuperado y no reportaba otros síntomas asociados.



**Figura 1.** Examen del nervio facial que denota parálisis facial izquierda con clasificación de tipo II en la escala de House-Brackmann: **a.** Desviación de la comisura labial izquierda. **b.** Imposibilidad de cerrar el ojo izquierdo completamente

## Discusión

Se reporta un caso de parálisis facial posterior a una infección reciente por CHIKV. Consideramos que el inicio de una parálisis facial diez días después de un episodio de infección por CHIKV confirmado clínica y serológicamente en un adulto previamente sano, respalda la posibilidad de postular al virus como agente etiológico. El CHIKV es un arbovirus del género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, transmitido por la picadura de mosquitos hembra de la especie *Aedes*, principalmente *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (4). En Colombia, este virus fue epidémico en el 2015; entre el 2014 y el 2018 se reportaron 488.996 casos (5), y según la OMS, durante el 2017 se reportaron 1.052 casos (1).

Este virus se ha asociado con distintas manifestaciones neurológicas (6-8). En una revisión reciente de casos en Brasil, se reportó que, entre 1.410 pacientes atendidos en el Servicio de Neurología, el 14 % (n=201) presentaba síntomas indicativos de infección por arbovirus. La confirmación diagnóstica arrojó: 20 % con ZIKV, 27 % con CHIKV, 1 % con DENV y 25 % con infección simultánea por ZIKV y CHIKV.

Estos pacientes presentaban una amplia gama de enfermedades del sistema nervioso central y del periférico. La infección por virus de chikunguña se asoció más frecuentemente con enfermedades del sistema nervioso central (47 % de los 55 pacientes con infección por CHIKV frente a 6 de 41 con infección por ZIKV;  $p=0,0008$ ), especialmente, mielitis (12 pacientes).

Por otra parte, la infección por virus del Zika se asoció con mayor frecuencia de enfermedades del sistema nervioso periférico (26 de 41 pacientes con infección por ZIKV frente a 9 de 55 con infección por CHIKV;  $p\leq 0,0001$ ), especialmente, síndrome de Guillain-Barré (25 pacientes). En los pacientes con este síndrome e infección simultánea por ZIKV y CHIKV, la enfermedad era más agresiva que en aquellos con mono infección y que exigió el ingreso a cuidados intensivos. Por último, hasta 8 de los 46 pacientes con infección simultánea por ZIKV y CHIKV sufrieron un ictus o accidente isquémico cerebral transitorio, en comparación con 5 de 96 pacientes con mono infección por ZIKV o CHIKV ( $p=0.047$ ) (7).

En este y otros estudios, se resalta el amplio espectro de afecciones neurológicas inducidas por este virus: encefalitis, meningoencefalitis, mielopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipotonía neonatal, enfermedad neuroocular y, menos frecuentemente, neuropatía craneal (7,8). Algunos reportes de casos aislados han asociado la infección por CHIKV con neuritis óptica y parálisis del tercer nervio craneal (8-10). Asimismo, el CHIKV se ha asociado con parálisis facial en el contexto de un síndrome de Guillain-Barré acompañado de otra enfermedad del sistema nervioso periférico (8,11,12). No obstante, el presente caso es el primero en que se describe el compromiso aislado del nervio facial periférico.

Aunque los estudios sobre la neuropatogenia de la infección por CHIKV son escasos, en algunos se ha demostrado su tropismo neurológico (4,13). Por ejemplo, se ha planteado que el CHIKV activa los astrocitos, lo cual conduce a hipertrofia de la sustancia blanca astrocitaria, lo que posteriormente alteraría el número y la distribución de las sinapsis neuronales. En otros estudios, se ha encontrado una relación entre el perfil de citocinas y las complicaciones neurológicas por el CHIKV, con concentraciones de TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6 y monocina significativamente altas en pacientes con compromiso neurológico (14).

Por otra parte, en el contexto de la actual pandemia por Covid-19, se ha reportado que la infección por SARS-CoV-2 puede presentarse con neuropatías como la parálisis del nervio facial (15,16). En algunos reportes de casos, se ha descrito parálisis facial aislada y unilateral en pacientes positivos para SARS-CoV-2 (15) y, bilateral, en pacientes con síndrome de Guillain-Barré (17).

Se han formulado diversas hipótesis sobre los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 puede desencadenar este tipo de neuropatías (17), planteándose que, de forma similar al CHIKV, activaría distintos mecanismos de daño inmunomediado por citocinas proinflamatorias (17). Asimismo, se ha descrito que los coronavirus presentan características neurotrópicas que pueden ocasionar daño nervioso directo (18,19), lo que también podría ser el caso de arbovirus como el CHIKV y el ZIKV.

En este contexto, hay fundamento para considerar que un paciente con parálisis facial puede tener una infección viral y que la Covid-19 debe sumarse al diagnóstico diferencial. En pacientes con parálisis periférica del nervio facial, se requiere un examen neurológico cuidadoso para descartar la afectación concomitante de otros nervios craneales (nervios trigémino y vestibulococlear) (20). En pacientes con parálisis del nervio facial, se debe considerar la probabilidad de una infección viral y no debe suponerse que sea idiopática, pues el tratamiento oportuno y adecuado podría mejorar el pronóstico.

Este reporte de caso aporta información adicional sobre los síntomas neurológicos asociados con el CHIKV y, hasta donde pudimos comprobar, es el primer caso con indicios de que este virus puede causar parálisis facial. Las muestras fueron analizadas en el Instituto Nacional de Salud de Colombia, ya que la prueba de IgG para este virus no se hace de forma rutinaria.

El diagnóstico diferencial de la parálisis facial es amplio y deben considerarse probables causas vasculares, neoplásicas, traumáticas e infecciosas de tipo viral. En un paciente con parálisis facial de aparición repentina y confirmación de una infección reciente por CHIKV, debe considerarse este virus como causa probable e incluirse en el diagnóstico diferencial de la parálisis facial. Además, en el presente caso, las pruebas para DENV y ZIKV fueron negativas, lo que excluye a estos otros arbovirus como causantes de la condición descrita. La enfermedad de Lyme no se consideró en el diagnóstico diferencial porque es poco frecuente en Colombia y el paciente no refirió ninguna exposición reciente a garrapatas. Por último, no se hicieron exámenes serológicos para virus del herpes simple (HSV), dada la ausencia de exantema facial y el resultado positivo de IgM para chikunguña, lo que indicaba una baja probabilidad de parálisis de Bell asociada con el virus del herpes. Además, el paciente negó haber tenido infección previa por este virus.

## Conclusión

El virus de chikunguña debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis facial aislada concomitante con infecciones confirmadas en regiones endémicas o en pacientes con viajes recientes a estas regiones. En los casos de parálisis del nervio facial, debe considerarse comúnmente la probabilidad de una infección viral y no debe suponerse su origen idiopático, pues el tratamiento oportuno y adecuado podría mejorar su pronóstico.

## Referencias

1. Petersen LR, Powers AM. Chikungunya: Epidemiology. F1000Res. 2016;19:82. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7171.1>



2. Gupta P, Singh A, Meena R. Atypical neurological manifestations of chikungunya fever: Two case reports. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22:306-8. [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_459\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_459_17)
3. Brito CAA, Azevedo F, Cordeiro MT, Marques ET, Franca RF. Central and peripheral nervous system involvement caused by Zika and chikungunya coinfection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005583. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005583>
4. Ng LFP. Immunopathology of chikungunya virus infection: Lessons learned from patients and animal models. *Annu Rev Virol.* 2017;4:413-27. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041808>
5. Padilla JC, Lizarazo FE, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Epidemiología de las principales enfermedades transmitidas por vectores en Colombia, 1990-2016. *Biomédica.* 2017;37(Supl.2):27-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3769>
6. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT, Soares CN. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2016;74:937-43. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160138>
7. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque M de FP, de Brito CAA, de Oliveira França RF, Porto Moreira AJ, de Moraes Machado MÍ, *et al.* Neurological disease in adults with Zika and Chikungunya virus infection in Northeast Brazil: A prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19:826-39. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30232-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30232-5)
8. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of Chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2018;28:e1978. <https://doi.org/10.1002/rmv.1978>
9. Mohite AA, Agius-Fernández A. Chikungunya fever presenting with acute optic neuropathy. *BMJ Case Reports.* 2015;2015:bcr2015210081. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210081>
10. Benzekri R, Merle H, Hage R. Third cranial nerve palsy in the setting of Chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:180-1. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0547>
11. Agarwal A, Vibha D, Srivastava AK, Shukla G, Prasad K. Guillain-Barre syndrome complicating chikungunya virus infection. *J Neurovirol.* 2017;23:504-7. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0516-1>
12. Acevedo N, Waggoner J, Rodríguez M, Rivera L, Landivar J, Pinsky B, *et al.* Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol.* 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00042>
13. Inglis FM, Lee KM, Chiu KB, Purcell OM, Didier PJ, Russell-Lodrigue K, *et al.* Neuropathogenesis of chikungunya infection: Astrogliosis and innate immune activation. *J Neurovirol.* 2016;22:140-8. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0378-3>
14. Kashyap RS, Morey S, Bhullar S, Baheti N, Chandak N, Purohit H, *et al.* Determination of toll-like receptor-induced cytokine profiles in the blood and cerebrospinal fluid of chikungunya patients. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21:338-46. <https://doi.org/10.1159/000358240>
15. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls & Oy-sters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology.* 2020;95:364-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009863>
16. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, *et al.* COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95:221-3. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009700>
17. Helbok R, Beer R, Löscher W, Boesch S, Reindl M, Hornung R, *et al.* Guillain-Barré syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2. *Eur J Neurol* 2020;27:1754-6. <https://doi.org/10.1111/ene.14388>
18. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142:14-22. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>
19. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020;27:1764-73. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
20. Zammit M, Markey A, Webb C. A rise in facial nerve palsies during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Laryngol Otol.* 2020;134:905-8. <https://doi.org/10.1017/S0022215120002121>

## Case presentation

# Persistent left superior vena cava as an incidental finding in the introduction of a transient pacemaker: A case report

David Ricardo Echeverry<sup>1,2</sup>, Juan Guillermo Buitrago<sup>2</sup>, Andrés Alirio Restrepo<sup>2</sup>, Cristhian David Morales<sup>3,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Crítica, Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Crítica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>3</sup> EBM Developing Countries Foundation, Guadalajara de Buga, Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Urgencias y Atención Primaria, Comfandi IPS, Guadalajara de Buga, Colombia

<sup>5</sup> Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>6</sup> Departamento de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia

The persistent left superior vena cava is the most common venous anomaly in the systemic drainage in adults and tends to be asymptomatic. The persistent left superior vena cava causes rhythm disorders such as tachyarrhythmias or bradyarrhythmias.

We report a case of persistent left superior vena cava diagnosed in a 53-year-old female patient admitted due to an acute coronary syndrome associated with unstable bradycardia. A transthoracic echocardiogram was required to diagnose persistent left superior vena cava. The patient needed management with percutaneous intervention; she had an adequate evolution and subsequent discharge from the intensive care unit.

**Keywords:** Vena cava, superior; incidental findings; heart defects, congenital; echocardiography; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; case reports.

## Vena cava superior izquierda persistente como hallazgo incidental en la introducción de un marcapasos transitorio: informe de un caso

La vena cava superior izquierda persistente es la anomalía venosa más frecuente en el drenaje sistémico en adultos; tiende a ser asintomática, pero causa trastornos del ritmo como taquiarritmias o bradiarritmias.

Se presenta un caso de vena cava superior izquierda persistente diagnosticada en una paciente de 53 años hospitalizada por un síndrome coronario agudo asociado a bradicardia inestable. Un marcapasos transvenoso dejó una impresión en la aurícula izquierda, por lo que se requirió un ecocardiograma transtorácico para diagnosticar la vena cava superior izquierda persistente. La paciente necesitó una intervención percutánea con una adecuada evolución y se le dio el alta de la unidad de cuidados intensivos.

**Palabras clave:** vena cava superior; hallazgos incidentales; cardiopatías congénitas; ecocardiografía; síndrome coronario agudo; intervención coronaria percutánea; informes de casos.

The persistent left superior vena cava is the most common variant of the systemic venous drainage in adults with an incidence of 0.3 to 0.5% in the general population and 4 to 8% in patients with congenital heart disease (1-3). This condition results from a failure to obliterate the left common cardinal vein typically draining into the left subclavian vein and jugular veins into the right atrium through the coronary sinus (2). Approximately, 20% of the total venous blood returns from the left arm and left half of the head and neck in persistent left superior vena cava. Right atrial drainage occurs in 80 to 90% of cases (2).

The persistent left superior vena cava can be considered the major retrograde drainage pathway for coronary veins with no collateral drainage pathways between the coronary sinus and the heart chambers (4). This abnormality can be identified incidentally on echocardiography as a dilatation of the coronary sinus through tomography or resonance imaging as a vessel

**Received:** 15/03/2022

**Accepted:** 30/05/2022

**Published:** 13/07/2022

### Citation:

Echeverry DR, Buitrago JG, Restrepo AA, Morales CD. Persistent left superior vena cava as an incidental finding in the introduction of a transient pacemaker: A case report. *Biomédica*. 2022;42:440-4. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6505>

### Corresponding author:

Cristhian D. Morales, Carrera 17 No 5-18, Guadalajara de Buga, Colombia  
Teléfono: (602) 237 5858, extensión 1872  
crdamo@ebmdevelopingcountries.org

### Author contributions:

All authors contributed equally to the conception and writing of the manuscript.

### Funding:

The study received no funding.

### Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interests.

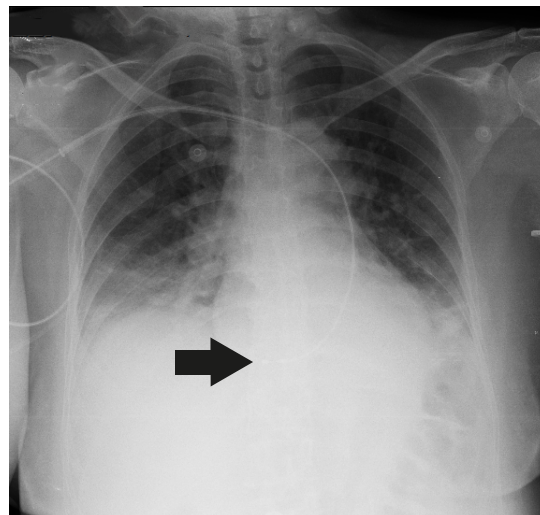
that runs vertically from the lateral mediastinum to the aortic arch (2,4). In most individuals with persistent left superior vena cava, many cardiac anomalies may be identified: right-sided lesions, single ventricular abnormalities, left-side obstructive lesions, conotruncal malformations, shunt lesions, and aortic arch anomalies (4). However, persistent left superior vena cava does not usually have clinical repercussions unless it drains the left cavities (2,4).

The relationship of persistent left superior vena cava with intracardial, extracardiac, and chromosomal abnormalities in fetuses has been elucidated in a systematic review (5) while different clinical reports have studied it in adult and pediatric populations, as well as its absence (6). Therefore, describing this defect may contribute to new findings with implications for clinicians who place central venous devices, especially in adults. Given that the right access to the heart is more complex, implanting pacemakers up on persistent left superior vena cava patients may generate incorrect positioning.

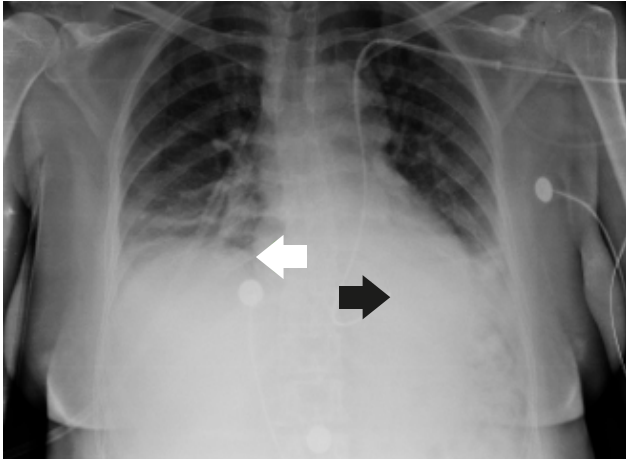
### Case report

A 53-year-old female patient with a history of heavy smoking was admitted to the emergency room due to oppressive chest pain, diaphoresis, and syncope associated with unstable sinus bradycardia and elevated troponin.

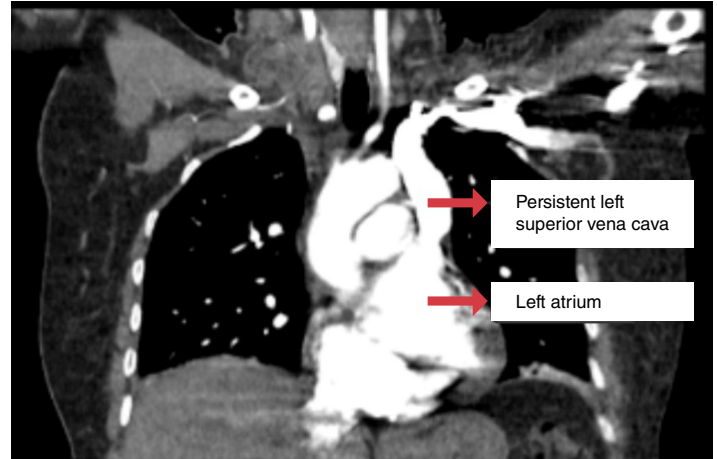
She was diagnosed with cardiogenic shock secondary to non-ST elevation acute myocardial infarction and sinus bradycardia. The initial management in the emergency room, therefore, included dual antiplatelet therapy, anticoagulation, norepinephrine, and dopamine. Then, the patient was transferred to the intensive care unit where a transvenous pacemaker was implanted using the right subclavian anatomical approach with adequate return and no suitable capture. A control chest radiography was performed which revealed no pneumothorax and hemothorax but evidenced the extreme of the pacemaker on the left atrium (figure 1). The pacemaker was considered to be poorly located, so a new one was placed through the left subclavian anatomical approach without complications and adequate capture. However, the team suspected a vascular malformation in the control chest radiograph because the extreme part of the pacemaker was located on the right ventricle (figure 2).



**Figure 1.** Radiographic control in the intensive care unit after the placement of the transvenous pacemaker. The arrow shows the end of the vascular access located in the left atrium.



**Figure 2.** Radiographic control after new placement of transvenous pacemaker through the left subclavian access. The black arrow shows the end of the vascular access located in the right ventricle. The white arrow shows the right atrium.



**Figure 3.** Chest computed tomography angiography showing left superior vena cava draining abnormally into the left atrium

An echocardiogram done showed coronary sinus dilation, which suggests persistent left superior vena cava with the electrode in the coronary sinus dilated. The computed tomography (CT) angiogram showed a superior vena cava on the left that drained abnormally on the left atrium communicating with the right atrium (figure 3). Subsequently, a left cardiac catheterization was performed in another institution on the patient due to myocardial infarction.

### Discussion

The high incidence of persistent left superior vena cava usually responds to coexisting issues in these patients, such as congenital or rhythm abnormalities, requiring the placement of pacemakers due to the embryonic origin of pacemaker cells derived near the root of the superior vena cava. Normal embryonic development on the right located in the venous sinus usually creates the sinus node (7,8). The left posterior cardinal vein migrates toward the coronary sinus. The tissue then loses the conduction capacity when the vein degenerates but it does not obliterate and persistent left superior vena cava is developed (7,8). Thus, persistent left superior vena cava generates tachyarrhythmias and bradyarrhythmias, especially when the catheterization or electrode pitch is done. Furthermore, there are cases of cardiac arrest, shock, angina, coronary sinus perforation of the brachycephalic vein, or even death due to these procedures in patients with this anomaly (7,8). Also, it is crucial to notice that stress factors may influence the genesis of arrhythmias in the conduction tissue, such as suitable atrium growth or coronary sinus dilation (9), as was the case in this patient.

The persistent left superior vena cava remains asymptomatic because it does not cause a right-to-left shunt; however, in some cases, this shunt is pronounced because of desaturation (4). It manifests itself with cyanosis, reduced exercise tolerance, progressive fatigue, and syncope (4), some of which were present in our patient. Likewise, these patients may develop brain abscesses and thromboembolic events; in this case, persistent left superior vena cava should be ligated or may be re-anastomosed to the coronary sinus (4).

Most of the cases of persistent left superior vena cava are discovered when difficulties arise during invasive procedures such as cardiac

resynchronization therapy, central venous catheter insertion, or pacemaker implantation (4,10). The persistent left superior vena cava could complicate the implantation of the pacemaker by causing fixation difficulties of the electrode because of the tortuous course (3,4). The central venous catheter insertion may generate angina, hypotension, and heart perforation (4). Catheterization may be challenging and may change to the proper access. However, complications such as tamponade, cardiogenic shock, and arrhythmias can appear (4,11).

Appropriate entry is difficult in some cases when there is no right superior vena cava (4). In the literature, there are various cases with successful intracardiac device implants using the left approach (3,4,11). Different diagnostic methods such as transthoracic echocardiogram or transesophageal echocardiogram, conventional and cross-sectional venography and computed tomography (CT) venography are used to determine persistent left superior vena cava (12). Thus, CT venography may detect persistent left superior vena cava in 2.6% of patients with the dilation of coronary sinus being more frequent than other findings (13).

Generally, the presence of persistent left superior vena cava does not require surgical management, however, this approach can be considered in patients with anomalous drainage in the left atrium. Different surgical techniques may correct this abnormality depending on the anatomical characteristics of the patients, for example, reimplanting the left superior vena cava in the right atrium (14).

In our case, the patient presented intracardiac conduction abnormalities in the context of an acute coronary event. The incidental finding of persistent left superior vena cava was revealed by chest radiography showing the positioning of the transvenous pacemaker electrodes. Likewise, the patient presented coronary sinus dilation, one of the findings reported in the literature (4). However, our patient presented anomalous drainage of the vena cava superior to left cavities, which is unusual in most clinical reports. It is also noteworthy that the patient initially attempted the approach through the convenient internal jugular access without success and finally through the left subclavian access. This allowed the pacemaker to capture the rhythm and is the preferred approach in the case of isolated persistent left superior vena cava.

## Conclusions

The persistent left superior vena cava is not an infrequent clinical finding. It is important, therefore, that the clinician acquire adequate knowledge regarding this vascular abnormality because these anatomical variants can result in unconventional paths observed in chest radiographs. It generates erroneous conclusions for the decisions regarding the placing of different intravascular devices as in certain circumstances, changing the device is unnecessary. In cases such as ours, draining into the left atrium may generate clinical repercussions such as arrhythmias and bradyarrhythmias, although this finding is not frequent.

## References

1. Martínez-Villar M, Gran F, Ferrer Q, Giralt G, Sabaté-Rotés A, Albert DC. Vena cava superior izquierda persistente con agenesia de la vena cava superior derecha. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:220-1. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.004>
2. Irwin RB, Greaves M, Schmitt M. Left superior vena cava: revisited. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:284-91. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes017>

3. Morgan LG, Gardner J, Calkins J. The incidental finding of a persistent left superior vena cava: implications for primary care providers—case and review. *Case Rep Med*. 2015;2015:198754. <https://doi.org/10.1155/2015/198754>
4. Azizova A, Onder O, Arslan S, Ardali S, Hazirolan T. Persistent left superior vena cava: clinical importance and differential diagnoses. *Insights Imaging*. 2020;11:110. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00906-2>
5. Gustapane S, Leombroni M, Khalil A, Giacci F, Marrone L, Bascietto F, *et al*. Systematic review and meta-analysis of persistent left superior vena cava on prenatal ultrasound: associated anomalies, diagnostic accuracy and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:701-8. <https://doi.org/10.1002/uog.15914>
6. Sheikh AS, Mazhar S. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: review of the literature and clinical implications. *Echocardiography*. 2014;31:674-9. <https://doi.org/10.1111/echo.12514>
7. Tak T, Crouch E, Drake GB. Persistent left superior vena cava: incidence, significance and clinical correlates. *Int J Cardiol*. 2002;82:91-3. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00586-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00586-1)
8. Nandakumar KP, Maitra S. Persistent left superior vena cava: What an anesthesiologist needs to know? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34:407-8. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_301\\_17](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_301_17)
9. Morgan DR, Hanratty CG, Dixon LJ, Trimble M, O’Keeffe DB. Anomalies of cardiac venous drainage associated with abnormalities of cardiac conduction system. *Europace*. 2002;4:281-7. <https://doi.org/10.1053/eupc.2002.0248>
10. Jović Z, Mijailović Z, Obradović S, Tavciovski D, Matunović R, Rusović S, *et al*. Successful implantation of a permanent pacemaker through a persistent left superior vena cava by using a right subclavian approach. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68:792-4. <https://doi.org/10.2298/vsp1109792j>
11. Meijboom WB, Vanderheyden M. Biventricular pacing and persistent left superior vena cava. Case report and review of the literature. *Acta Cardiol*. 2002;57:287-90. <https://doi.org/10.2143/AC.57.4.2005428>
12. Povoski SP, Khabiri H. Persistent left superior vena cava: review of the literature, clinical implications, and relevance of alterations in thoracic central venous anatomy as pertaining to the general principles of central venous access device placement and venography in cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2011;9:173. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-173>
13. Kula S, Cevik A, Sanli C, Pektas A, Tunaoglu FS, Oguz AD, *et al*. Persistent left superior vena cava: experience of a tertiary health-care center. *Pediatr Int*. 2011;53:1066-9. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03443.x>
14. Restrepo G, Trespalacios E, Ahumada S, Toro N. Vena cava superior izquierda persistente. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21:115-8. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(14)70263-3)

Presentación de caso

## Síndrome neuroléptico maligno asociado con intoxicación aguda por un organofosforado: reporte de caso

Nancy Y. Angulo<sup>1</sup>, Paula A. Castaño<sup>1</sup>, Crhistian C. Gómez<sup>2</sup>, Santiago Quintero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Toxicología Clínica y Farmacovigilancia, IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Sección de Medicina de Urgencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

El síndrome neuroléptico maligno es una condición clínica rara y potencialmente letal que frecuentemente se asocia con el uso de antipsicóticos. En la literatura especializada se encontró únicamente un reporte de caso relacionado con la ingestión de organofosforados. Se presenta un paciente con un cuadro clínico correspondiente al síndrome neuroléptico maligno posterior a la ingestión de clorpirifós. Como resultado de un intento de suicidio con el mencionado organofosforado, el hombre de 57 años presentó deterioro agudo del estado de consciencia, evolución neurológica tórpida e inestabilidad autonómica asociada a rigidez e hipertermia persistentes, así como incremento de la creatina-fosfoquinasa (*creatine phosphokinase*, CPK). Se le administró tratamiento con bromocriptina, con lo cual el cuadro clínico remitió, y fue dado de alta sin secuelas.

El diagnóstico del síndrome neuroléptico maligno es clínico y debe contemplarse en cualquier caso de exposición a sustancias que puedan resultar en una desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica, con el fin de iniciar el tratamiento oportuno y contrarrestar efectivamente los efectos.

**Palabras clave:** síndrome neuroléptico maligno; insecticidas organofosforados; colinesterasas; bromocriptina; fiebre; rbdomiólisis.

### Neuroleptic malignant syndrome associated with acute organophosphate poisoning: Case report

Neuroleptic malignant syndrome is a rare and potentially fatal clinical condition frequently associated with the use of antipsychotics. In the literature, there is only one case report associated with the intake of organophosphates.

We present the case of a patient who presented with a clinical picture compatible with neuroleptic malignant syndrome, after the ingestion of an organophosphate (chlorpyrifos). A 57-year-old man who consulted for attempted suicide, acute deterioration of consciousness, torpid neurological evolution, and associated autonomic instability associated with rigidity, persistent hyperthermia, and elevated CPK. Bromocriptine treatment was offered, which resolved the clinical picture. The association with the ingestion of an organophosphate was established, and he was discharged without sequelae.

The diagnosis of neuroleptic malignant syndrome is clinical and should be considered in any case of exposure to substances that may lead to dysregulation of dopaminergic neurotransmission in order to initiate timely therapy and impact outcomes.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome; insecticides; organophosphate; cholinesterases; bromocriptine; fever; rhabdomyolysis.

La intoxicación aguda por organofosforados es un problema mundial de salud (1). Las manifestaciones clínicas se asocian con la unión del tóxico al residuo de serina, lo que inhibe de forma irreversible la acción de la acetilcolinesterasa por fosforilación, con la consecuente estimulación excesiva de los receptores muscarínicos y nicotínicos. Esto produce una crisis colinérgica aguda que puede cursar con complicaciones específicas, como el síndrome intermedio y la neuropatía retardada (1,2). En un caso reportado, dicha intoxicación se asoció con la aparición del síndrome neuroléptico maligno (2). Aquí se presenta el caso de un paciente de 57 años que presentó este síndrome después de una intoxicación aguda por organofosforado.

**Recibido:** 28/01/2022

**Aceptado:** 31/05/2022

**Publicado:** 13/07/2022

**Citación:**

Angulo NY, Castaño PA, Gómez CC, Quintero S. Síndrome neuroléptico maligno asociado con intoxicación aguda por un organofosforado: reporte de caso. *Biomédica*. 2022;42:445-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6428>

**Correspondencia:**

Nancy Angulo, Carrera 51ª No 62-42, Medellín, Colombia  
Teléfono: (57) 444 7085, opción 1; celular: (310) 559 3834  
[yaneth81@hotmail.com](mailto:yaneth81@hotmail.com)

**Contribución de los autores:**

Nancy Y. Angulo y Paula A. Castaño: orden de exámenes paraclínicos, análisis, diagnóstico del paciente, corrección y revisión crítica del contenido  
Crhistian C. Gómez y Santiago Quintero: redacción del manuscrito  
Todos los autores participaron en la evaluación del paciente intoxicado y son responsables de los datos.

**Financiación:**

El estudio no requirió financiación.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Reporte de caso

Se trató de un paciente de 57 años con antecedentes de tabaquismo activo, originario de la zona rural de un municipio de Colombia. Tras la ingestión de un tóxico (hasta ese momento desconocido) con intención suicida en el contexto de consumo de alcohol, ingresó al hospital local durante las primeras dos horas de evolución de un cuadro agudo de confusión, bradicardia, diaforesis e hipertensión arterial, asociado con acidosis metabólica. Recibió dos ampollas de atropina para el manejo del “toxidrome” colinérgico y la bradicardia, y se le hizo lavado gástrico con carbón activado. Aproximadamente a las cuatro horas de la ingestión, presentó alteración del grado de conciencia, así como disnea, por lo que se le practicó intubación orotraqueal y fue trasladado a un centro de referencia.

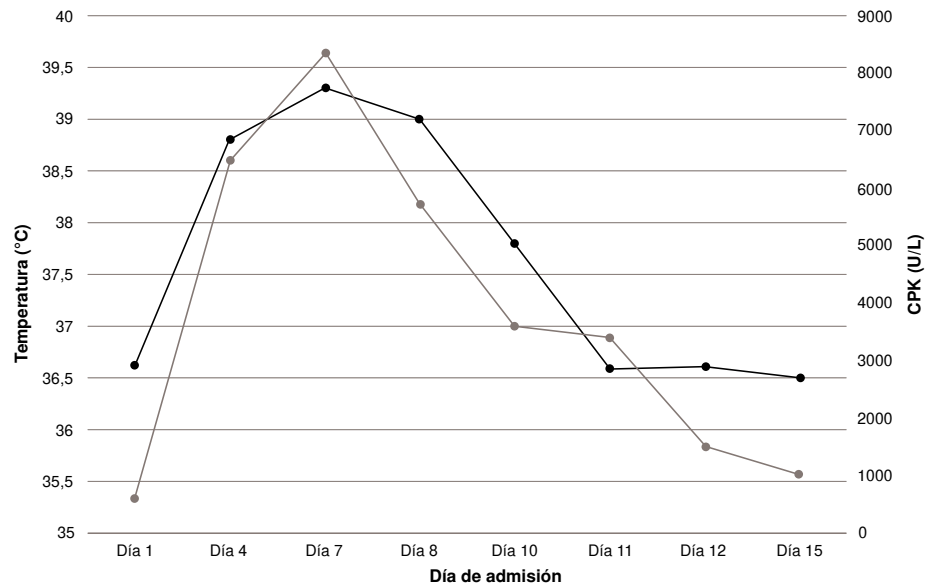
Inicialmente, se desconocía el compuesto ingerido, por lo que se diagnosticó una intoxicación de origen incierto, probablemente relacionada con sedantes y alcohol. A su llegada al centro de salud, siete horas después de la ingestión, el paciente tenía presión arterial de 103/69 mm Hg, frecuencia cardíaca de 84 latidos por minuto, saturación de oxígeno del 93 % con soporte respiratorio, y un puntaje de (-) 4 puntos en la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS). Se ordenó el tratamiento con líquidos endovenosos. Los resultados de laboratorio evidenciaron un recuento de leucocitos de 16.030 por  $\text{mm}^3$  con neutrofilia, hemoglobina de 15 g/dl y creatinina de 0,77 mg/dl; el electrocardiograma, el ionograma, los tiempos de coagulación y las pruebas de función hepática, fueron normales. Se le tomó una tomografía de cráneo con resultados también normales.

Al segundo día de la ingestión, continuaba requiriendo soporte respiratorio y con el agente vasopresor norepinefrina, y presentaba aumento de reactantes de fase aguda, hipernatremia (152 mmol/L) e hipocalcemia (0,75 mmol/L), con empeoramiento de los índices de oxigenación, por lo que se hizo una tomografía de tórax que registró hallazgos sugestivos de aspiración bronquial en el lóbulo inferior derecho, por lo que se inició la administración de ampicilina-sulbactam.

Al cuarto día de evolución, cursó con fiebre de 38,8 °C, hipertensión arterial, mioclonías y creatina-fosfocinasa (CPK) elevada (6.520 U/L); 24 horas después, la fiebre persistía, por lo que se modificó el tratamiento antibiótico. Además, seguía presentando alteración del grado de conciencia, a pesar de la suspensión de la sedación y la analgesia; se le hizo un electroencefalograma que evidenció cambios por encefalopatía sin actividad epileptiforme.

A los siete días, el paciente persistía con disfunción autonómica, fiebre hasta de 39,0 °C, rigidez en «tubo de plomo» y flictenas en ambos lados de la cara y los brazos; aunque no estaba sedado, seguía letárgico, lo que se asoció con la leucocitosis (10.110 por  $\text{mm}^3$ ) y la elevación persistente de la CPK (figura 1), a pesar del uso de cristaloides y manitol. Por ello, se decidió iniciar la administración de bromocriptina en dosis de 5 mg por vía oral cada 8 horas, progresivamente aumentada hasta los 30 mg por día; 48 horas después hubo mejoría del estado neurológico, sin nuevos picos febriles, por lo que se hizo la extubación con éxito.





**Figura 1.** Relación de la evolución de los valores de la creatina fosfoquinasa (creatine phosphokinase, CPK) (línea gris) y la temperatura en grados Celsius (línea negra)

Cuando se interrogó de nuevo a la familia, se encontró que el paciente había ingerido un pesticida. Se solicitó la cuantificación de las colinesterasas séricas, las cuales se encontraron en menos de 1.500 U/L (valor de referencia: 7.000 a 19.000 U/L), y de la colinesterasa eritrocitaria, la cual se reportó en 157 UPH/h (valor de referencia: 91 a 164 UPH/h). No se administraron oximas, plasma fresco congelado o emulsiones lipídicas. Después de la recuperación del estado neurológico, el paciente confirmó la ingestión intencional del insecticida organofosforado clorpirifós (O,O-dietil-0-3,5,6-tricloro-2-piridinil-fosforotioato) de uso agrícola. El paciente fue dado de alta sin secuelas 16 días después de la ingestión del pesticida.

### Consideraciones éticas

Este estudio se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Ley 8430 de 1993 de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se obtuvo aval del comité de ética hospitalario, así como consentimiento informado del paciente, y se protegió la confidencialidad de la información.

### Discusión

El síndrome neuroléptico maligno es una condición rara y potencialmente letal que ha sido asociada principalmente con el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación, así como al de antieméticos, antiparkinsonianos, metiltirosina, tetrabenazina, citalopram, anfetaminas, carbonato de litio, fenitoína y ácido valproico, entre otros (3,4). El reconocimiento temprano es complejo y se han descrito múltiples criterios diagnósticos (5).

Todavía no se entiende completamente el mecanismo fisiopatológico del síndrome neuroléptico maligno; algunas teorías vinculan su aparición con el bloqueo del receptor de dopamina-2 en el sistema nervioso central, especialmente en la vía nigroestriada, lo que explica la aparición de la rigidez y el temblor (3,6). También, se ha postulado la hipótesis de la hiperactividad simpático-suprarrenal inducida como un efecto tóxico directo periférico en el

músculo esquelético, lo que deteriora la función mitocondrial y el influjo de calcio intracelular, e induce rigidez e hipertermia secundarias (4).

Los organofosforados son los insecticidas responsables del mayor número de intoxicaciones por plaguicidas en Colombia y otros países del mundo; tienen un potencial efecto neurotóxico, descrito desde 1987, que explica los grados variables de compromiso neurológico, los cuales van desde la agitación hasta las convulsiones y el coma. En estudios experimentales, se ha demostrado su efecto en la liberación exagerada de dopamina del cuerpo estriado, por un mecanismo dependiente de vesículas, pero independiente de sus transportadores, y la acción de mediadores como glutamato y óxido nítrico (6). Nuestra hipótesis es que la aparición de este síndrome en la intoxicación por clorpirifós podría deberse a su toxicidad a causa de los radicales libres que llevan a la destrucción de células neuronales dopaminérgicas y, por ende, a su disminución en el sistema nigroestriado (7-9).

En una revisión de la neurotoxicidad por organofosforados, se evidenció que, después de una crisis colinérgica aguda, solo el 0,5 % de los pacientes desarrolla manifestaciones neurotóxicas en forma de síndromes extrapiramidales, como rigidez, crisis oculógiras, temblores, bradicinesia y distonía, con un inicio de los síntomas a los cuatro días de la intoxicación y un rango de duración de 25 días a 2 meses; el 71 % de estos pacientes se recupera incluso sin necesidad de fármacos antiparkinsonianos (10).

En el presente caso, se reporta la cronología de la enfermedad en un hombre de edad media que ingresó al servicio de urgencias con alteración del grado de conciencia después de ingerir intencionalmente un tóxico y tras una semana de la intoxicación cumplía plenamente con los tres criterios clínicos mayores propuestos en 1985 por Levenson para el síndrome neuroléptico maligno (7): fiebre, rigidez y elevación de la CPK, y con los menores: taquicardia, alteración sensorial, diaforesis, presión arterial lábil o elevada, diaforesis, hipernatremia y leucocitosis.

Se estableció, asimismo, un porcentaje de actividad enzimática del 21 % de las colinesterasas séricas en relación con el límite inferior normal propuesto por nuestro laboratorio. Posteriormente, aunque en forma tardía, se confirmó la ingestión de un inhibidor de colinesterasas. Se revisó el registro de los medicamentos administrados al paciente y no se encontraron agentes comúnmente relacionados con el síndrome neuroléptico maligno. Sus manifestaciones clínicas no se asociaron a condiciones como neuroinfección, tétanos, estatus epiléptico no convulsivo, trastornos endocrinos, hipertermia maligna, síndrome serotoninérgico o catatonia maligna, ni con otros tóxicos (4).

Los reportes de casos similares son pocos. Ochi, *et al.*, publicaron la historia de un hombre de 60 años con antecedentes de esquizofrenia quien, tras la ingestión de metidatió (ditiofosfato de S-2,3-dihidro-5-metoxi-2-oxo-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetilo y O,O-dimetilo), presentó alteración del grado de conciencia, broncorrea, depresión respiratoria y convulsiones, y fue tratado con lavado gástrico, atropina y pralidoxima. Después de la recuperación inicial, en el día 13 de su estancia hospitalaria, presentó fiebre, rigidez “en tubo de plomo” y elevación de la CPK, pero mejoró al cabo de tres días de tratamiento con dantrolene, su evolución clínica fue similar a la del presente caso.

## Conclusión

Aunque en la literatura científica hay reportes de síntomas extrapiramidales posteriores a una intoxicación, el presente es el segundo caso publicado en español o inglés de un síndrome neuroléptico maligno secundario a la intoxicación por organofosforados, posible desde el punto de vista biológico por la relación del clorpirifós con la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica, por lo que se debe considerar en el espectro de sus complicaciones clínicas para garantizar su diagnóstico y tratamiento tempranos.

## Referencias

1. Uprety A, Pantha B, Karki L, Nepal SP, Khadka M. Prevalence of intermediate syndrome among admitted patients with organophosphorous poisoning in a tertiary care hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2019;57:340-3. <https://doi.org/10.31729/jnma.4569>
2. Ochi G, Watanabe K, Tokuoka H, Hatakenaka S, Arai T. Neuroleptic malignant-like syndrome: A complication of acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth.* 1995;42:1027-30. <https://doi.org/10.1007/bf03011077>
3. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodríguez F. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:395-406. <https://doi.org/10.2174/1570159x13999150424113345>
4. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: Complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care.* 2016;24:97-103. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0162-5>
5. Singhai K, Kuppili PP, Nebhinani N. Atypical neuroleptic malignant syndrome: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019;60:12-9. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.06.009>
6. Torres-Altora MI, Mathur BN, Drerup JM, Thomas R, Lovinger DM, O'Callaghan JP, *et al.* Organophosphates dysregulate dopamine signaling, glutamatergic neurotransmission, and induce neuronal injury markers in striatum: Organophosphates dysregulate striatum. *J Neurochem.* 2011;119:303-13. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07428.x>
7. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1137-45. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.10.1137>
8. Singh N, Lawana V, Luo J, Phong P, Abdalla A, Palanisamy B, *et al.* Organophosphate pesticide chlorpyrifos impairs STAT1 signaling to induce dopaminergic neurotoxicity: Implications for mitochondria mediated oxidative stress signaling events. *Neurobiol Dis.* 2018;117:82-113. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.019>
9. Nakamagoe K, Watanabe M, Takeda T, Mizutani T, Tamaoka A. Parkinsonism with organophosphate poisoning. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr0420091766. <https://doi.org/10.1136/bcr.04.2009.1766>
10. Hsieh BH, Deng JF, Ger J. La inhibición de la acetilcolinesterasa y el síndrome extrapiramidal: una revisión de la neurotoxicidad de los organofosforados. *Neurotoxicology.* 2001;22:423-7.

Comentario

## Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico

Diego Mauricio Gómez-García<sup>1</sup>, Herney Andrés García-Perdomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Unidad de Urología/Urooncología, Grupo de Investigación UROGIV, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

El cannabis se ha utilizado desde la antigüedad con fines recreativos y medicinales. Es una fuente muy rica de compuestos químicos, la mayoría denominados fitocannabinoides, que tienen una variedad de efectos fisiológicos, principalmente por su unión a receptores cannabinoides endógenos como el CB1 y CB2, entre otros.

El cannabis tiene propiedades terapéuticas potenciales y sus preparaciones se han utilizado como remedios tradicionales para tratar el dolor y la emesis. Los cannabinoides sintéticos se utilizan clínicamente como analgésicos, antiespasmódico, antieméticos y estimulantes del apetito. La toxicidad significativa del cannabis es poco común en los adultos, sin embargo, puede tener múltiples efectos adversos agudos y crónicos.

La calidad de la evidencia en este campo se ha visto limitada por la corta duración de los estudios, los reducidos tamaños de las muestras, la falta de grupos de control y la existencia de sesgos en la mayoría de los estudios revisados. En este contexto, son necesarios más estudios de mejor calidad metodológica para apoyar el uso seguro de esta terapia en otras enfermedades. La decisión de incorporar los cannabinoides como terapia en alguna de las condiciones descritas depende de la evidencia, el uso de terapias previas y el tipo de paciente.

**Palabras clave:** cannabis; cannabinoides; endocannabinoides; eficacia; seguridad; usos terapéuticos.

### Medical cannabis: Critical points for clinical application

Since ancient times cannabis has been used for recreational and medicinal purposes. It is a significant source of chemical compounds, most of them called phytocannabinoids. These compounds have several physiological effects and produce their effects primarily by binding to endogenous cannabinoid receptors such as CB1 and CB2, among others.

Cannabis has potential therapeutic properties and its preparations have been used as traditional remedies to treat pain and emesis. Synthetic cannabinoids are used clinically as analgesics, antispasmodics, antiemetics, and appetite stimulants. Significant cannabis toxicity is rare in adults; however, it can produce countless acute and chronic side effects.

The quality of the evidence in this field is limited by the short duration of the trials, poor sample sizes, lack of a control group, and the existence of bias in most of the reviewed studies. Therefore, a larger number of studies with better methodological quality is required to support the safe use of this therapy. The decision to include cannabinoids as a treatment for any of the conditions described will depend on the evidence, the use of previous therapies, and the type of patient.

**Keywords:** Cannabis; cannabinoids; endocannabinoids; efficacy; safety; therapeutics uses.

La necesidad de nuevos tratamientos para el alivio de diversas enfermedades, así como los avances científicos en la comprensión de la biología del sistema endocannabinoide, la farmacología de los cannabinoides, y el desarrollo y la aprobación reguladora de los medicamentos a base de cannabis a nivel internacional (o de sus derivados), han permitido su uso terapéutico. Sin embargo, aún existen controversias sobre su efectividad y seguridad.

Muchos pacientes buscan alternativas a los tratamientos convencionales que no producen alivio o, incluso, traen consigo efectos indeseables. Dicha búsqueda se ve influenciada por la facilidad en el acceso a la información, las redes sociales y el testimonio de pacientes que dicen haber mejorado con su uso. Los productos medicinales con aprobación reguladora deben distinguirse de los llamados aceites o extractos de cannabis, que normalmente se venden en tiendas naturistas, farmacias o por internet, y cuya calidad y composición

**Recibido:** 27/01/2022

**Aceptado:** 11/07/2022

**Publicado:** 19/07/2022

#### Citación:

Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico. *Biomédica*. 2022;42:450-9.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6468>

#### Correspondencia:

Diego Mauricio Gómez-García, Calle 15ª No 69-85, Santiago de Cali, Colombia  
Teléfono: (313) 432 7652  
diego.mauricio.gomez@correounivalle.edu.co

#### Contribución de los autores:

Ambos autores contribuyeron en la elaboración del documento, la revisión de la literatura, la escritura del manuscrito y la aprobación del documento final.

#### Financiación:

Los autores no recibieron financiamiento para llevar a cabo este estudio.

#### Conflicto de intereses:

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

se desconocen, pues no suelen estar sometidos a los controles más básicos de salubridad y pueden tener contaminantes tanto químicos como biológicos, pesticidas, mohos, levaduras y bacterias (1,2).

En este comentario nos propusimos mostrar la evidencia actualizada sobre la eficacia del cannabis medicinal en el tratamiento de diversas condiciones clínicas.

### **Sistema endocannabinoide**

El sistema endocannabinoide es un sistema endógeno de señalización que está ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos e interviene en múltiples vías metabólicas que regulan la fisiología celular (2). Desempeña un papel clave en la regulación de una gran gama de procesos fisiológicos, incluidos el metabolismo, el estado de ánimo, la función motora, el apetito, el control cardiovascular, la reacción al estrés, el tubo digestivo, las reacciones inmunitaria e inflamatoria, la función endocrina y el dolor.

El sistema endocannabinoide está conformado por distintos elementos: dos receptores principales, CB1 y CB2, pertenecientes a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, y otros como el receptor transitorio vaniloide V1 (*Transient Receptor Potential Channel*, TRPV1) o los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR). Otros de sus componentes son los ligandos endógenos o endocannabinoides, que son ácidos grasos poliinsaturados derivados del ácido araquidónico, entre los cuales los más importantes son la araquidonil-etanolamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Además, en el sistema endocannabinoide, se incluyen dos enzimas responsables de la síntesis y degradación de ácidos grasos: la hidrolasa amida de ácidos grasos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) y la lipasa de monoacilglicéridos (*monoacylglycerol lipase*, MAGL), y también, las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides y sus sistemas de transporte (3).

El receptor CB1 se localiza en órganos periféricos y en el sistema nervioso central, y es el más abundante en el cerebro; la mayoría de los receptores del CB1 se encuentran en las terminales axónicas y en los segmentos preterminales del axón, fuera de la zona activa de la sinapsis. La distribución del receptor CB1 está ligada a los efectos farmacológicos que producen los cannabinoides, por ejemplo, en los ganglios basales se correlaciona con la actividad locomotora y, en áreas del hipocampo y corticales, con el aprendizaje, la memoria y la acción anticonvulsiva. Este receptor también está presente a nivel periférico en bazo y amígdalas, corazón, próstata, útero, ovarios, tejido adiposo, músculos, hígado, tubo digestivo y páncreas. El receptor CB2 fue descrito por primera vez en el bazo y, luego, en las amígdalas y en distintas células del sistema inmunitario (linfocitos B, monocitos y linfocitos T); se expresa, además, en corazón, hueso, hígado y páncreas.

Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G de tipo inhibitorio, cuyas subunidades  $\alpha$  inhiben la adenilatociclasa, lo que da lugar a un descenso de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Ambos fenómenos contribuyen a la reducción de la excitabilidad neuronal y la supresión de la liberación de neurotransmisores (3).

## Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides son compuestos biológicamente activos presentes en las resinas secretadas a partir de las flores de la planta del género *Cannabis*. Hay más de 120 cannabinoides identificados en la literatura científica. El principal responsable de las propiedades psicotrópicas y psicoactivas de *Cannabis* es el delta 9-tetrahidrocannabinol (THC), el cual tiene una mayor potencia como psicotrópico y actúa como agonista parcial de los dos receptores de cannabinoides (CB1 y CB2). Por otra parte, el cannabidiol (CBD) no tiene propiedades psicotrópicas, tiene efecto antioxidante, interviene en la disminución de los niveles de IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  y IFN $\mu$ , y no tiene una actividad agonista apreciable en los receptores CB1, aunque se postula como un modulador alostérico negativo de este. Otros fitocannabinoides son cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), cannabiciolol (CBL), cannabigerol (CBG), monometil éter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoína (CBE) y cannabinodiol (CBND). Además de los fitocannabinoides, la planta de cannabis también contiene una gran cantidad de terpenos, flavonoides y otros compuestos que, por sí mismos, pueden ser farmacológicamente activos, pero han sido poco estudiados (1,3).

## Usos terapéuticos del cannabis

### ***Cannabis como estimulante del apetito y antiemético***

Es ampliamente sabido que los cannabinoides aumentan el apetito (2,4). Incluso en estado de saciedad, este efecto orexigénico está mediado por la activación del receptor CB1 en las neuronas glutamatérgicas del prosencéfalo, el hipotálamo y en el sistema mesolímbico y su principal neurotransmisor, la dopamina. Funcionan, además, como agentes antieméticos al interactuar con los receptores CB1 y 5-HT3 que se encuentran en el sistema nervioso central (SNC) y en el complejo vagal dorsal (CVD), sitio en el que se activa la emesis.

Son soluciones potentes para las náuseas inducidas por quimioterapia cuando los pacientes no mejoran con los medicamentos tradicionales. Además, son los únicos antieméticos que aumentan el apetito (1,5,6). El dronabinol, por ejemplo, ha sido evaluado en estudios clínicos a corto y largo plazo para el tratamiento del síndrome de desnutrición y emaciación en pacientes infectados por el HIV (4). Se le asoció con el aumento del apetito y la grasa corporal en un 1 %, por la activación de los receptores CB1 en el hipotálamo (7).

### ***Cannabis y enfermedades neurológicas***

El efecto antiinflamatorio de los cannabinoides puede ayudar a suprimir la actividad de la esclerosis múltiple, al reducir los factores inflamatorios. Además, cannabinoides como el Sativex® (nabiximol) han sido aprobados en varios países para el tratamiento de la espasticidad grave producida por esta enfermedad, pues actúa en los receptores presinápticos CB1, reduciendo la liberación masiva de glutamato y regulando la excitabilidad glutamatérgica durante la espasticidad (6,8).

Por otro lado, el Epidiolex®, que contiene CBD puro, fue aprobado para formas de epilepsia resistente: el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y la esclerosis tuberosa (9-12). El mecanismo exacto de la actividad anticonvulsiva del CBD no está del todo claro, aunque, probablemente no se debe al impacto sobre el CB1 o el TRPV1, sino sobre los receptores GPR55, 5-HT1A, FAAH y otras dianas moleculares. En Colombia, su nombre comercial es Neviot® y tiene las mismas indicaciones (9,13).

### **Cannabis y cáncer**

Aunque hasta la fecha el uso de cannabinoides en el cáncer se limita a aliviar síntomas como las náuseas o el dolor, en algunos estudios se han explorado sus propiedades antitumorales (14). El papel del sistema endocannabinoide no está completamente claro en el cáncer, sin embargo, se ha sugerido que los receptores de cannabinoides y los ligandos endógenos se sobreexpresan en el tejido tumoral (14). Se ha descubierto que los cannabinoides inhiben la proliferación de células tumorales, la angiogénesis, la invasión tumoral e inducen la apoptosis *in vitro* e *in vivo* mediante la activación de los receptores cannabinoides. No obstante, se requieren más estudios que respalden la idea de introducir los cannabinoides como agentes antitumorales (15).

### **Cannabis y dolor**

La activación de los receptores del sistema endocannabinoide en las neuronas periféricas, espinales y supraespinales, suprime la transmisión nociceptiva. Además, estos receptores están presentes en las células inmunitarias y regulan la reacción inflamatoria (13). Los cannabinoides controlan el dolor al actuar sobre varios receptores mediante diferentes mecanismos; por ejemplo, el THC tiene la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandina E-2 y estimular la lipoxigenasa, de disminuir la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en las plaquetas y su captación sinaptosómica, al mismo tiempo que aumenta su producción cerebral con impacto en el sistema trigémino-vascular en las migrañas, en la alteración de la función dopaminérgica, la inhibición de la liberación presináptica de glutamato y la activación del potencial receptor transitorio de los vanilloides-2 (TRPV2) (16,17).

Por otro lado, el CBD puede inhibir o desensibilizar la señalización neuronal del TRPV-1 o agonista del receptor de capsaicina, el cual es capaz de inhibir la enzima FAAH, responsable de la hidrólisis de la anandamida y la inhibición de su recaptación. El CBD tiene la capacidad de inhibir el metabolismo hepático del THC a 11-hidroxi-THC, compuesto este más psicotrópico, y de aumentar su vida media, lo que reduce sus efectos secundarios (2). El CBD puede reducir los efectos antiinflamatorios al disminuir las especies reactivas de oxígeno (ROS), los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y las citocinas proinflamatorias. Además, puede inducir la apoptosis de las células T, inhibir su proliferación y reducir la migración y adhesión de las células inmunitarias, lo que resulta en una reducción del estrés oxidativo y la inflamación (1,18).

El dolor crónico, debido al cáncer, neuropático o asociado con la esclerosis múltiple, es un problema importante, especialmente en adultos mayores. En la mayoría de los casos, el dolor crónico se trata con opiáceos, antidepresivos y fármacos anticonvulsivos. Actualmente, los únicos analgésicos para tratar el dolor grave son los opiáceos, pero estos se asocian con efectos secundarios como sedación, estreñimiento, pérdida de apetito, náuseas, insuficiencia respiratoria, tolerancia, dependencia o riesgo de abuso (19). En estos casos, el cannabis se considera una opción contra el dolor y su legalización en algunos países se ha reflejado en una disminución de las muertes por sobredosis debida a opiáceos. El nabiximol ha demostrado su utilidad en pacientes con cáncer avanzado que requieren dosis de opiáceos más bajas por intolerancia temprana al tratamiento (6,20).

La *International Association on the Study of Pain* (IASP) señala que los cannabinoides no son efectivos contra el dolor neuropático crónico y no recomienda su uso de manera concluyente. Por otro lado, la *American Academy of Neurology* sugiere que los médicos pueden ofrecer THC o CBD en aerosol bucal o THC oral, para reducir los síntomas de espasticidad y dolor en la esclerosis múltiple (21).

En otros estudios no se ha encontrado evidencia de que el consumo de cannabis reduzca la intensidad del dolor o el consumo de opiáceos en personas con dolor crónico no oncológico, dolor osteoarticular o fibromialgia (22,23). Esto resalta la importancia de hacer más pruebas clínicas bien diseñadas en personas con diferentes comorbilidades, para determinar la eficacia del cannabis en el manejo del dolor crónico (24).

En el 2017, las *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* de Estados Unidos encargaron a un grupo de expertos hacer una revisión exhaustiva de la literatura existente en torno al efecto del cannabis y los cannabinoides en la salud y el estado actual de la evidencia y las recomendaciones, la cual incluyó más de diez mil artículos. Concluyeron que existe evidencia sustancial de que el cannabis y los cannabinoides son efectivos en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple aquejados de espasticidad, como tratamiento coadyuvante contra las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, y en el tratamiento de dolor crónico en adultos (6).

En la guía publicada por la revista médica BMJ en el 2021, se recomiendan el cannabis medicinal no inhalado y los cannabinoides cuando la terapia estándar no es suficiente para aliviar el dolor. Debe iniciarse con dosis bajas de CBD no inhalado e ir aumentándolas gradualmente, así como la concentración de THC, según la reacción clínica terapéutica y la tolerabilidad, y considerando la experiencia previa con el cannabis y los efectos adversos. Se recomienda iniciar con 5 mg de CBD dos veces al día y aumentar a 10 mg cada dos a tres días, hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. Si la reacción clínica terapéutica no es satisfactoria, deben agregarse 1 a 2,5 mg de THC por día y ajustar con 1 a 2,5 mg cada dos a siete días, hasta un máximo de 40 mg/día (25) (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Cannabinoides utilizados para el tratamiento del dolor

Cannabinoide sintético	Contenido	Indicación	Dosis
Marinol™ (dronabinol) y Cesamet™ (nabilona)	Forma oral sintética de THC y agonista parcial de los receptores CB1 y CB2. Aprobado en los Estados Unidos en 1985 para las náuseas asociadas con la quimioterapia y para la estimulación del apetito en el VIH/sida	Dolor crónico en pacientes con esclerosis múltiple, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer y como estimulante del apetito en el VIH/ sida.	2,5 a 40 mg al día
Cesamet™ (nabilona)	Análogo del dimetilheptílico sintético del THC administrado por vía oral. Aprobado en 1981 por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. En algunos estudios se ha probado por fuera de las indicaciones para el tratamiento del dolor crónico, de la fibromialgia y como estimulante del apetito en VIH/sida	0,2 a 6 mg al día
Nabiximols (Sativex™) aerosol oromucosal	Spray bucal a base de cannabis que contiene una mezcla de una proporción 1: 1 de THC y CBD. Aprobado en varios países europeos	Se utiliza como tratamiento complementario contra el dolor neuropático y la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple en pacientes que no mejoran con los tratamientos antiespásticos convencionales.	16 aspersiones orales al día



## Seguridad del cannabis

Hay varios efectos no deseados que pueden asociarse con el consumo de cannabis y cannabinoides sintéticos. La exposición a altas concentraciones de THC podría provocar efectos psicológicos (euforia, delirios, ansiedad, ataques de pánico) y neurológicos (mareos, somnolencia, ataxia, convulsiones, hipotonía, estupor, coma o alteraciones oculares como midriasis e hiperemia conjuntival), además de trastornos gastrointestinales y efectos cardiovasculares (taquicardia, hipertensión arterial sistémica e hipotensión postural) (26,27).

Estos efectos secundarios pueden atribuirse al bajo o nulo contenido de CBD, el cual tiene un papel protector (propiedades ansiolíticas y antipsicóticas), o a la gran afinidad del THC por los receptores CB1 (1). Los efectos adversos inducidos por el cannabis pueden verse influidos por otros factores como la variación genética, la edad, el sexo, la etnia, y la duración y frecuencia del consumo de cannabis (1). Los efectos adversos del THC, como fatiga, taquicardia y mareos, se evitan comenzando con dosis bajas y titulando lentamente las preparaciones de cannabis. Además, la combinación de CBD con THC puede equilibrar los efectos secundarios de este último (25).

En el sistema cardiovascular, el cannabis puede inducir aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como vasodilatación sistémica e hipotensión ortostática; además, puede desencadenar arritmias, miocarditis e infartos de miocardio en pacientes con enfermedad cardiovascular descompensada debido a la estimulación de los receptores CB1. Generalmente, los síntomas cardiovasculares inducidos por el cannabis son bien tolerados por la mayoría de las personas jóvenes sanas, pero puede no ser así en los pacientes con enfermedades coronarias establecidas (28,29).

En el sistema nervioso, la activación de los receptores CB1 puede provocar efectos secundarios centrales, como ataxia y catalepsia. La unión del THC a dichos receptores puede afectar la percepción, la memoria y el movimiento como resultado de la inhibición selectiva de la actividad del adenilato ciclasa a consecuencia de la activación de los CB1; además, puede causar disforia y tener efectos psicomiméticos (30). El consumo de grandes cantidades de THC está relacionado con el deterioro cognitivo y de la memoria de corto plazo, cuya aparición después del consumo de cannabis se atribuye al efecto del THC sobre los receptores CB1 del hipocampo. Los agonistas de THC y CB1 reducen la liberación de neurotransmisores presinápticos y, en consecuencia, alteran la plasticidad sináptica a largo plazo en el hipocampo. Aunque en comparación con el consumo de alcohol, el consumo prolongado de cannabis no se asocia con un deterioro cognitivo grave, sí hay problemas de memoria relacionados con el consumo de cannabis a corto y largo plazo, los cuales aparecen como un deterioro sutil de la memoria y la atención, así como de la capacidad para integrar y organizar información compleja (1,31).

Otros efectos centrales del cannabis incluyen la alteración del rendimiento psicomotor, la función motora y el tiempo de reacción. De hecho, la administración aguda de cannabis se asocia con una etapa inicial de excitación y agitación psicomotora, seguida de un estado de disartria, ataxia, inercia física y descoordinación general. Esto hace que el cannabis genere un riesgo importante de accidentes de tránsito y de violencia interpersonal (32). Los pacientes deben evitar conducir o utilizar maquinaria cuando inician el uso de cannabis medicinal o mientras se ajustan las dosis (25).

En general, el efecto psiquiátrico adverso más común con el uso del cannabis es la ansiedad (26,33). No obstante, se encontró una relación entre su consumo y el riesgo de psicosis tóxica aguda y trastornos del espectro esquizofreniforme (34). El impacto del consumo de cannabis puede diferir en personas con trastornos psiquiátricos. Existe un factor de riesgo significativo de intento de suicidio en pacientes psiquiátricos, en desempleados y en personas con trastornos del estado de ánimo. Las dosis bajas de THC (2,5 a 15 mg) pueden afectar la memoria, la función motora y tener otros efectos secundarios agudos. Por otra parte, las dosis elevadas (>100 mg) pueden producir efectos adversos crónicos como delirios, desorientación, alucinaciones visuales y auditivas, ideas paranoicas, manía y psicosis esquizofreniforme, reacciones que suelen estar relacionadas con la dosis y son autolimitadas (35,36). Los consumidores de cannabis con antecedentes familiares de trastornos psicóticos son particularmente vulnerables ante estos efectos. Existe evidencia suficiente de que el uso frecuente de cannabis por parte de los jóvenes podría aumentar el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos o de presentar un primer episodio prematuro de psicosis. También, se ha descubierto que el cannabis agrava enfermedades mentales preexistentes (37,38).

### **Análisis del contexto de aplicación y desarrollo de cannabinoides en Colombia**

Es importante resaltar que el uso medicinal adecuado del cannabis medicinal en Colombia o en otros países latinoamericanos depende de múltiples factores: voluntad política, aceptación médica, acceso para los pacientes e inversión de la industria. Aunque hay voluntad política y se han emitido múltiples normas que han permitido algunos avances en este campo (Decreto 2467 de 2015, Decreto 780 de 2016, Decreto 613 de 2107 y Decreto 631 de 2018), quedan pendientes diversos aspectos de su administración, y es fundamental darle vía a los procesos reguladores existentes para aprovechar el mundo de posibilidades que hoy se abre en este sentido (39,40) (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Tipos de licencias en Colombia, modalidad e institución otorgante (40)

<b>Tipo de licencia</b>	<b>Modalidad</b>	<b>Institución otorgante</b>
Licencia de fabricación de derivados de cannabis	Para uso nacional	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
	Para investigación científica Para exportación	
Licencia de cultivo de cannabis psicoactivo	Para producción de semillas para siembra	Ministerio de Justicia y del Derecho
	Para producción de grano	
	Para fabricación de derivados	
	Para fines científicos	
	Para almacenamiento Para disposición final	
Licencia de cultivo de cannabis no psicoactivo	Para producción de grano y de semillas para siembra	Ministerio de Justicia y del Derecho
	Para fabricación de derivados	
	Para fines industriales	
	Para fines científicos	
	Para almacenamiento Para disposición final	
Licencia de semilla	Para comercialización o entrega	Ministerio de Justicia y del Derecho
	Para fines científicos	

Como queda dicho, son bien conocidos los beneficios del cannabis medicinal; sin embargo, aún no se acepta totalmente su uso en el gremio de profesionales de la salud. Sería importante desarrollar campañas de concienciación sobre las áreas específicas de su uso para que se genere mayor demanda y se logre un avance en el desarrollo de esta área llena de oportunidades.

### Conclusiones

El cannabis tiene propiedades terapéuticas potenciales, y sus preparaciones se han utilizado como remedios tradicionales para tratar el dolor y la emesis. Los cannabinoides sintéticos se utilizan clínicamente como analgésicos, antiespásticos, antieméticos y estimulantes del apetito. La toxicidad significativa del cannabis es poco común en los adultos, pero puede causar una amplia gama de efectos adversos agudos y en el largo plazo, dependiendo de la dosis.

La calidad de la evidencia en torno al uso de medicamentos a base de cannabis para el dolor se ha visto limitada por la corta duración de los estudios, los reducidos tamaños de muestra, la ausencia de grupo de control y la existencia de sesgos en la mayoría de los estudios revisados. La decisión de incorporar los cannabinoides como analgésicos dependerá de la gravedad del dolor subyacente y del resultado de otros tratamientos probados que hayan fracasado, y deben considerarse solo como terapia de tercera línea en pacientes seleccionados.

### Referencias

1. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins (Basel)*. 2021;13:117. <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>
2. Ramos JA. Efectos terapéuticos de los Cannabinoides. Madrid: Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid; 2017. p. 31-2.
3. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, Pawiński T, Sulkowska JI. A guide to targeting the endocannabinoid system in drug design. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2778. <https://doi.org/10.3390/ijms21082778>
4. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical use of Cannabinoids. *Drugs*. 2018;78:1665-703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
5. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*. 2016;23:S8-14. <https://doi.org/10.3747/co.23.3099>
6. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017. <https://doi.org/10.17226/24625>
7. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, *et al*. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:89-97. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4)
8. Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, *et al*. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: A clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. *Pain Med*. 2016;17:1145-54. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv080>
9. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med*. 2015;373:1048-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407304>
10. Thiele E, Bebin E, Bhathal H, Jansen E, Kotulska K, Lawson JA, *et al*. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: A placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78:285-92. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>

11. Devinsky O, Patel A, Cross J, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, *et al.* Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1888-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
12. Devinsky O, Cross J, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
13. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, Pawiński T, Sulkowska JI. A guide to targeting the Endocannabinoid system in drug design. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2778. <https://doi.org/10.3390/ijms21082778>
14. Dariš B, Verboten MT, Knez Ž, Ferik P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19:14-23. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.3532>
15. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol.* 2016;23:S23-32. <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>
16. Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. En: Deer T, *et al.*, editors. *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches.* New York, NY: Springer; 2013;181-97. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1560-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1560-2_18)
17. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:245-59. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1928>
18. Atalay S, Jarocka-karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
19. Elikottil J, Gupta P, Gupta K. The analgesic potential of Cannabinoids. *J Opioid Manag.* 2009;5:341-57.
20. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10:14-24. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032>
21. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews. *Eur J Pain.* 2018;22:455-70. <https://doi.org/10.1002/ejp.1118>
22. van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160:860-9. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
23. O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: Scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.012>
24. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017;125:1638-52. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002110>
25. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Fog Heen A, Merglen A, Campbell F, *et al.* Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: A clinical practice guideline. *BMJ.* 2021;374:2040. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2040>
26. van Amsterdam J, Brunt T, van Den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol.* 2015;29:254-63. <https://doi.org/10.1177/0269881114565142>
27. Grigg J, Manning V, Arunogiri S, Lubman DI. Synthetic cannabinoid use disorder: An update for general psychiatrists. *Australas Psychiatry.* 2019;27:279-83. <https://doi.org/10.1177/1039856218822749>
28. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(Supl. 1):64-70. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06005.x>
29. Lee J, Sharma N, Kazi F, Youssef I, Myers A, Marmur JD, *et al.* Cannabis and myocardial infarction: Risk factors and pathogenetic insights. *SciFed J Cardiol.* 2017;1 1000004.
30. Samaan J, Ferrer GF, Akinyemi B, Junquera P, Oms J, Dumenigo R. Synthetic Cannabis overdose and withdrawal in a young adult: A case report, commentary on regulation, and review of the literature. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:3640549. <https://doi.org/10.1155/2016/3640549>

31. Bowman M, Pihl RO. Cannabis: Psychological effects of chronic heavy use. A controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Psychopharmacologia*. 1973;29:159-70. <https://doi.org/10.1007/BF00422648>
32. Eksborg S, Rajs J. Causes and manners of death among users of heroin, methadone, amphetamine, and cannabis in relation to postmortem chemical tests for illegal drugs. *Subst Use Misuse*. 2008;43:1326-39. <https://doi.org/10.1080/10826080801922124>
33. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth*. 1999;83:637-49. <https://doi.org/10.1093/bja/83.4.637>
34. Hamilton I. Cannabis, psychosis and schizophrenia: Unravelling a complex interaction. *Addiction*. 2017;112:1653-7. <https://doi.org/10.1111/add.13826>
35. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: Lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res*. 2007;96:169-84. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.006>
36. Hjorthøj C, Posselt CM.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol: Harmful even in low doses? *Lancet Psychiatry*. 2020;7:296-7. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30093-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30093-6)
37. De Aquino JP, Sherif M, Radhakrishnan R, Cahill JD, Ranganathan M, D'Souza DC, *et al*. The psychiatric consequences of Cannabinoids. *Clin Ther*. 2018;40:1448-56. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.013>
38. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis use on the development of psychotic disorders. *Curr Addict Reports*. 2014;1:115. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0018-7>
39. Ledezma-Morales M, Rodríguez A, Amariles P. Mercado del Cannabis medicinal en Colombia: una oportunidad para el sector salud que requiere lineamientos estratégicos del gobierno nacional y la academia. *Med UIS*. 2020;33:53-8.
40. Ramírez, J. La industria del cannabis medicinal en Colombia. Fedesarrollo. 2019. Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2021. Disponible en: [https://www.repository.fedesarrollo.org.co/bitstream/handle/11445/3823/Repór\\_Diciembre\\_2019\\_Ram%C3%ADrez.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://www.repository.fedesarrollo.org.co/bitstream/handle/11445/3823/Repór_Diciembre_2019_Ram%C3%ADrez.pdf?sequence=4&isAllowed=y)

Artículo original

## Coloración de Ziehl-Neelsen en el laboratorio de patología: rendimiento y contribución al diagnóstico de micobacterias en el lavado broncoalveolar

Ariel A. Arteta<sup>1,2</sup>, Luis F. Arias<sup>1,2,3</sup>, Claudia E. Cadavid<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigaciones en Patología, Universidad de Antioquia Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Laboratorio Clínico, Área de Microbiología Clínica, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

**Introducción.** La coloración de Ziehl-Neelsen, con más de 100 años de uso, continúa vigente mundialmente.

**Objetivo.** Comparar el rendimiento de las pruebas diagnósticas utilizadas para la determinación de micobacterias en el laboratorio clínico de patología en muestras de lavado broncoalveolar.

**Materiales y métodos.** Se revisaron retrospectivamente 737 muestras de lavado broncoalveolar procesadas en el 2019 y el 2020 en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia) y se compararon las características de tres pruebas diagnósticas realizadas en paralelo: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para micobacterias con detección de resistencia, el cultivo, y la coloración de Ziehl-Neelsen.

**Resultados.** Se catalogaron como enfermos a 93 de los 737 pacientes a partir de los resultados positivos en alguna de las tres pruebas. El cultivo tuvo una sensibilidad de 0,80, la PCR una de 0,76 y la coloración de Ziehl-Neelsen una de 0,51. Sin embargo, solo 5 de 75 (6,5 %) cultivos fueron positivos a las cuatro semanas y el resto lo fue a las ocho semanas. La PCR combinada con la coloración de Ziehl-Neelsen mejoró la sensibilidad de la PCR por sí sola, de 0,76 a 0,88, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p=0,022$ )

**Conclusión.** En las muestras de lavado broncoalveolar, el cultivo sigue siendo la prueba con mejor sensibilidad. El uso conjunto de la prueba de PCR y la coloración de Ziehl-Neelsen mejora significativamente la sensibilidad de la primera, lo que compensa la demora relativa en la entrega de los resultados debida al tiempo requerido para la tinción de Ziehl-Neelsen.

**Palabras clave:** tuberculosis/diagnóstico; lavado broncoalveolar; sensibilidad y especificidad; Colombia.

### Ziehl-Neelsen stain in the pathology laboratory: Performance and diagnostic aid for mycobacteria in bronchoalveolar lavage

**Introduction:** With more than 100 years of use, the Ziehl-Neelsen stain is still currently used worldwide.

**Objective:** To compare the performance of diagnostic tests used to determine mycobacteria in the clinic and pathology laboratory in bronchoalveolar lavage samples.

**Materials and methods:** We retrospectively reviewed 737 bronchoalveolar lavage samples from 2019 to 2020 in the San Vicente Fundación hospital (Medellín, Colombia) comparing the performance of three tests done in parallel: mycobacteria and resistance PCR, culture, and Ziehl-Neelsen stain.

**Results:** In total, 93/737 patients were classified as sick due to a positive result in any of the three tests. The culture, PCR, and Ziehl-Neelsen stain had a sensibility of 0.80, 0.76 y 0.51, respectively. However, only 5/75 (6.5%) of the positive cultures had results within the first four weeks and the rest in eight weeks. The PCR test combined with the Ziehl-Neelsen stain improved the sensibility of the PCR test alone from 0.76 a 0.88, a change that was statistically significant ( $p = 0.022$ ).

**Conclusion:** At least in bronchoalveolar lavage samples, culture is still the test with better sensibility. The use in parallel of the PCR test and the Ziehl-Neelsen stain improved in a statistically significant manner the performance of the PCR test alone, regardless of the higher turnaround time of the Ziehl-Neelsen stain.

**Keywords:** Tuberculosis/diagnosis; bronchoalveolar lavage; sensitivity and specificity; Colombia.

**Recibido:** 06/11/2021

**Aceptado:** 04/05/2022

**Publicado:** 09/05/2022

#### Citación:

Arteta AA, Arias LF, Cadavid CE. Coloración de Ziehl-Neelsen en el laboratorio de patología: rendimiento y contribución al diagnóstico en el lavado broncoalveolar. *Biomédica*. 2022;42:460-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6347>

#### Correspondencia:

Ariel Antonio Arteta, Departamento de Patología, Universidad de Antioquia, Calle 67 No 53-108, Medellín, Colombia  
Teléfono: 57 4 2192409  
[ariel.arteta@udea.edu.co](mailto:ariel.arteta@udea.edu.co)

#### Contribución de los autores:

Ariel A. Arteta y Luis F. Arias: revisión de las láminas histológicas  
Claudia E. Cadavid: revisión de los resultados de las pruebas en el laboratorio clínico  
Todos los autores participaron en el diseño del estudio y en la escritura del manuscrito.

#### Financiación:

Universidad de Antioquia

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

La tuberculosis es una enfermedad crónica contagiosa de tipo granulomatoso y potencialmente mortal, causada por bacterias Gram positivas ácido-alcohol resistentes del género *Mycobacterium*, que afecta predominantemente los pulmones (1).

La incidencia de la tuberculosis ha cambiado a lo largo de la historia. La enfermedad se presentaba de manera esporádica hasta la primera mitad del siglo XVIII, pero, durante la revolución industrial, el número de casos aumentó, probablemente por la mayor densidad poblacional y las precarias condiciones de vida imperantes (2). Su incidencia disminuyó con la introducción de la vacuna en 1921, y el descubrimiento y desarrollo de medicamentos antimicrobianos efectivos contra la infección (3).

Con excepción de las pandemias, a nivel mundial, la enfermedad es la novena causa de muerte y la primera debida a un único agente infeccioso, con cerca de 1,2 millones de muertes en el 2019 entre pacientes negativos para HIV y 208.000 en pacientes positivos (4).

Colombia es un país cuyas condiciones sociales y económicas favorecen la aparición de la tuberculosis. En el 2018, se reportaron 14.436 casos de todas las formas de la enfermedad, estimándose una incidencia de 26,9 por 100.000 habitantes. La tuberculosis pulmonar representó la mayoría de los casos, con 82,7 % (n=11.940 casos), en tanto que los casos de coinfección con HIV alcanzaron el 9,7 % (n=1.336 casos). La tasa de incidencia de la enfermedad en el país ha tenido una clara tendencia al alza en los últimos seis años, pasando de 23 por 100.000 habitantes en el 2013 a 26,9 por 100.000 en el 2018 (4). Actualmente, puede ser inclusive mayor debido al incremento relativo de la población en situación de vulnerabilidad, de la población en condición de pobreza y desnutrición, y del número de migrantes de países vecinos y de habitantes de la calle, entre otras razones.

No obstante, la incidencia de tuberculosis no solo aumenta por las condiciones sociales. En la actualidad, el control inmunológico de la primoinfección está siendo puesto a prueba por situaciones como el incremento del número de pacientes positivos para HIV, el uso de esteroides como parte del tratamiento para la infección por SARS-Cov-2, la multiresistencia de las micobacterias y la administración de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplantes o para el tratamiento de enfermedades reumatológicas y neoplásicas (5-8). Por ello, se necesitan aproximaciones diagnósticas que nos permitan la demostración rápida y precisa de la micobacteria mediante técnicas de laboratorio complementarias.

En Colombia, la definición operativa del caso de tuberculosis está contemplada en la Resolución 227 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social, en la cual se señalan tres tipos en la categoría de caso confirmado:

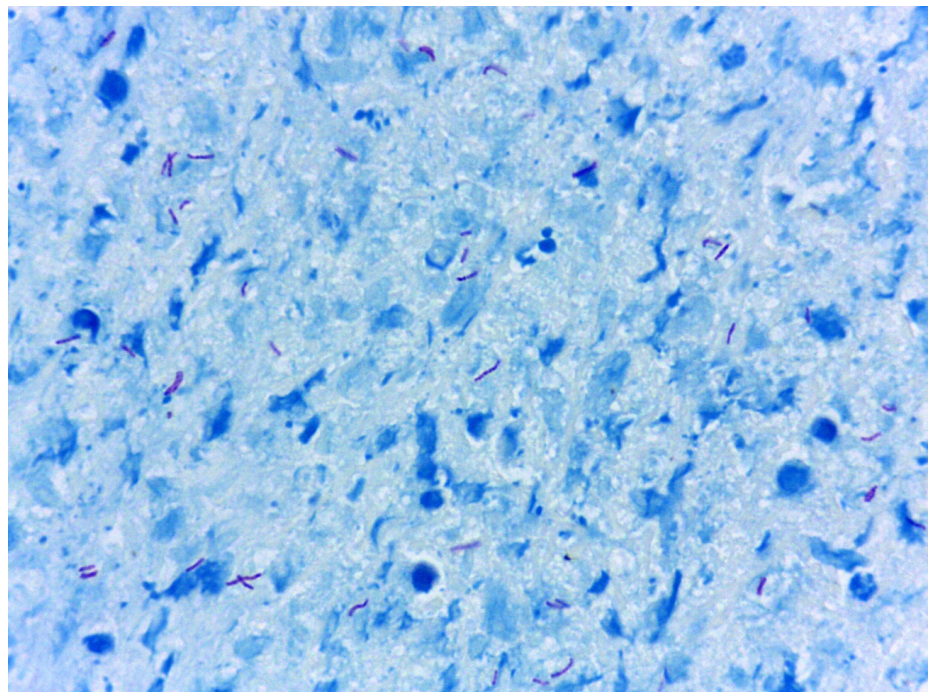
1. por laboratorio, es decir, con resultado positivo en alguna de las pruebas de laboratorio (coloración de Ziehl-Neelsen, cultivo o prueba molecular);
2. por clínica, o sea, un caso en el que las pruebas de laboratorio son negativas, pero los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos son sugestivos de la enfermedad y el paciente reacciona positivamente a la prueba terapéutica, y
3. por nexa epidemiológico, caso en que, a pesar de las pruebas bacteriológicas negativas, la persona ha tenido contacto estrecho con un paciente con diagnóstico de tuberculosis, y tiene hallazgos clínicos,

radiológicos e histopatológicos sugestivos de la enfermedad, además de una mejoría con la prueba terapéutica (4).

Una de las coloraciones más utilizadas en el mundo para confirmar la presencia de micobacterias es la coloración de Ziehl-Neelsen (figura 1) (9). Desde hace algún tiempo, en el Laboratorio de Patología se utiliza de manera sistemática la coloración de Ziehl-Neelsen en todas las muestras de lavado broncoalveolar, como parte del procedimiento estándar de operación. En muy pocos estudios locales se ha analizado este procedimiento en este tipo de muestras, pues la sensibilidad y especificidad de la PCR son de 100 y 99 %, respectivamente, lo que la ha situado como la prueba de referencia (10).

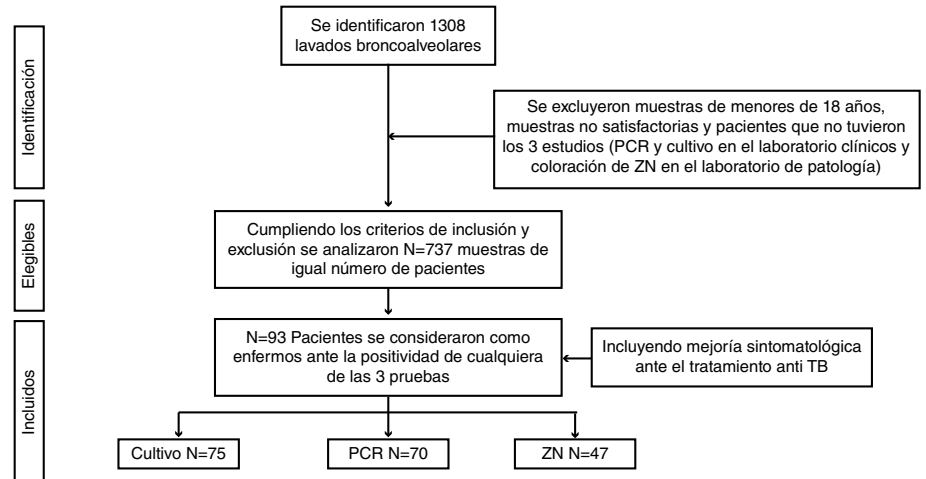
Sin embargo, en el caso de la detección de micobacterias en muestras de lavado broncoalveolar, es difícil decidir cuál sería la prueba de referencia: la PCR o el cultivo, lo que puede ser reflejo de la variabilidad de las técnicas en las fases preanalíticas y analíticas. Antes de establecer una de las pruebas como la de referencia, debe considerarse que los resultados de las pruebas no son mutuamente excluyentes en el caso de la detección de micobacterias en el lavado broncoalveolar de pacientes sintomáticos respiratorios, como lo define la Resolución 227 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social, pues las pruebas son complementarias. Además, la definición operativa de caso de tuberculosis en Colombia establece que la positividad debe verificarse con “alguna” de las pruebas, sin especificar una en particular.

Teniendo esto en cuenta, se compararon las características de la coloración de Ziehl-Neelsen en el Laboratorio de Patología con las de la prueba de PCR y el cultivo en el laboratorio clínico, como métodos diagnósticos en muestras de lavado broncoalveolar.



**Figura 1.** Lavado broncoalveolar, coloración de Ziehl-Neelsen, 100X





**Figura 2.** Diagrama de flujo con los criterios de inclusión y exclusión en el estudio y el número de casos detectados, elegibles e incluidos en el análisis

TB: tuberculosis

## Materiales y métodos

### Identificación de casos

Se tomaron todas las muestras de lavado broncoalveolar enviadas en el 2019 y el 2020 al laboratorio clínico para su cultivo y la identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y detección de los genes de resistencia por PCR, las cuales correspondían a 1.308 pacientes (figura 2). Solo se incluyeron las muestras analizadas por PCR y cultivo en el laboratorio clínico y, además, enviadas al Laboratorio de Patología para el análisis citológico y el estudio complementario con coloración de Ziehl-Neelsen.

Se excluyó a los pacientes menores de 18 años, y a aquellos cuyas muestras no eran satisfactorias o no se habían sometido a las tres pruebas diagnósticas en un mismo procedimiento; finalmente, se analizaron las muestras de 737 pacientes después de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

La proporción de las características clínicas de los pacientes se comparó utilizando la prueba de ji al cuadrado de Pearson, con un intervalo de confianza del 0,95, considerando como significativo un valor de  $p < 0,05$ . Las pruebas diagnósticas se compararon en términos de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud, con un intervalo de confianza de 0,95. Además, se calculó la sensibilidad de las pruebas utilizadas en serie y en paralelo. Todos estos análisis se llevaron a cabo utilizando el *software* R, versión 4.0.3 (2020-10-10) con el paquete DTComPair.

### Coloración de Ziehl-Neelsen

En el Laboratorio de Patología la coloración de Ziehl-Neelsen se hizo según los protocolos de coloraciones especiales del Laboratorio de Patología de la Universidad de Antioquia.

Independientemente de su cantidad, las muestras de lavado broncoalveolar se llevaron a la citocentrífuga (Cytospin™) a 600 rpm durante 5 minutos, hasta obtener los extendidos para la coloración de rutina y las especiales. Para la coloración de Ziehl-Neelsen, las láminas se colocaron sobre una rejilla y el botón de células se cubrió con papel filtro después de

la aplicación del carbón fucsina. Posteriormente, las láminas se flamearon hasta lograr la emanación de vapores y se lavaron con agua corriente; luego, se les aplicó alcohol ácido al 1 % hasta obtener un color rosado pálido, se lavaron nuevamente con agua corriente y se les aplicó azul de metileno al 1 % durante un minuto. Las placas se lavaron por última vez con agua corriente antes del montaje de la laminilla cubreobjeto.

### **Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias**

Antes del tratamiento de las muestras clínicas, se extrajo el material genético y se preparó manualmente la mezcla maestra para la PCR múltiple, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los pasos de amplificación y generación de curvas de fusión se hicieron en tiempo real con el sistema PCR CFX-96™ (Bio-Rad) en el instrumento Anyplex II MTB/MDR/XDR™ (Seegene, Corea, Seúl), que detecta *M. tuberculosis* (IS6110 y MPT64) y la resistencia a izoniacida (katG, región promotora del gen *inhA*), rifampicina (*rpoB*), fluorquinolonas (*gryA*) y aminoglucósidos (regiones promotoras de los genes *rrs* y *eis*).

Los análisis de los datos de la curva de fusión se hicieron automáticamente y se interpretaron con el programa de visualización Seegene, versión 2.0 (Seegene Technologies, Estados Unidos), utilizando los valores de umbral y de corte predefinidos. En las reacciones se incluyeron controles internos de amplificación positivos y negativos. El tiempo de respuesta de la detección fue de aproximadamente cuatro horas.

### **Cultivo para micobacterias**

Cada muestra se cultivó en medio líquido y en medio sólido. Las muestras se concentraron por centrifugación durante 30 minutos, se procesaron con el método estándar de N-acetil-L-cisteína e hidróxido de sodio al 2 % (NALC-NaOH) durante 15 minutos a temperatura ambiente (11), seguido de centrifugación por 15 minutos a 3.000g y resuspensión en solución tampón de fosfato con pH 6,8; el cultivo líquido MGIT se inoculó con 500 µl de muestra y 800 µl de PANTA+ OADC BD™ (polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprim y azlocilina), y se incubó durante 56 días en el equipo BACTEC MGIT 960™, según las instrucciones del fabricante (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA). El cultivo sólido se hizo en medio de Lowenstein-Jensen (BBD, Becton-Dickinson) agregando 200 µl de muestra e incubando durante ocho semanas en posición horizontal.

### **Consideraciones éticas**

Este fue un estudio cuantitativo, no experimental, descriptivo, retrospectivo aprobado por el comité de ética institucional del Hospital San Vicente Fundación. Todos los pacientes incluidos en el estudio residen en Colombia y son mayores de edad.

### **Resultados**

De las muestras de los 737 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 93 fueron positivas, por lo menos, en una de las tres pruebas (Ziehl-Neelsen en el Laboratorio de Patología, PCR o cultivo en el laboratorio clínico), y los pacientes mejoraron con el tratamiento, pues desapareció la sintomatología motivo de consulta y los datos bacteriológicos se ajustaban a lo contemplado en el anexo 3 de la Resolución 227 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes catalogados como enfermos y de las pruebas diagnósticas (N=93)

	Hombres	Mujeres	p
N=93	50 (53,8 %)	43 (46,2 %)	0,30
Edad promedio	46,3	45	0,736
HIV			*0,0008
HIV positivo (n=18)	16	2	
HIV negativo (n=75)	34	41	
Cultivo			0,86
Cultivo positivo (n=75)	40	35	
Cultivo negativo (n=18)	10	8	
PCR			0,86
PCR positiva (n=70)	38	32	
PCR negativa (n=23)	12	11	
ZN			0,59
ZN positivo (n=47)	24	23	
ZN negativo (n=46)	26	20	

PCR: reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias

ZN: coloración de Ziehl-Neelsen

Al integrar los datos de laboratorio y la reacción clínica al tratamiento, la positividad de los pacientes del estudio fue de 12,6 %. De los 93 pacientes con, por lo menos, una prueba positiva (cuadro 1), 43 (46,2 %) eran mujeres y 50 (53,8 %) eran hombres. La edad media de las mujeres fue de 45 años y la de los hombres de 46,3 años. Dieciocho (19,3 %), con una edad promedio de 37,5 años, eran positivos para HIV. De los pacientes positivos para HIV, 16 eran hombres. La diferencia en la proporción de hombres y mujeres positivos para HIV fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a la positividad de las pruebas, las tres analizadas fueron positivas en 39 de 93 pacientes. El cultivo fue positivo en 75 de los 93 (80,6 %) pacientes enfermos, con una positividad general de 10,1 % (75/737). En los pacientes positivos para HIV, 17 de 18 (94,4 %) tuvieron cultivos positivos. En el caso de la PCR, esta fue positiva en 70 de los 93 (75,2 %) pacientes enfermos, para una positividad global de 9,5 % (70/737); en cuanto a la relación con los pacientes positivos para HIV, 15 de 18 (83,3 %) fueron positivos en esta prueba. La coloración de Ziehl-Neelsen en el Laboratorio de Patología fue positiva en 47 de los 93 (50,5 %) pacientes enfermos, para una positividad global de 6,37 % (47/737), en tanto que en la población de pacientes positivos para HIV fue de 66,6 % (12/18). Solo se presentó el caso de un paciente de 23 años negativo para HIV, cuyos resultados en el cultivo y la PCR fueron negativos, pero positivos en la coloración de Ziehl-Neelsen en el laboratorio de patología.

El tiempo de entrega de los resultados fue variable. Solo para 5 de los 75 (6,7 %) pacientes con cultivos positivos se obtuvieron los resultados en las primeras cuatro semanas y, para el resto, a las ocho semanas. En cuanto al tiempo de entrega de la PCR para micobacterias, el máximo fue de cuatro horas; este tiempo se mide como un indicador de cumplimiento del laboratorio clínico y, usualmente, el cumplimiento es de 99,9 %. En cuanto la coloración de Ziehl-Neelsen, dada la dinámica de trabajo del laboratorio de patología, donde usualmente no se hacen coloraciones especiales en fines de semana ni festivos, el tiempo promedio de entrega del resultado fue de 3,3 días.

En los enfermos detectados en conjunto por las tres pruebas analizadas (93) (cuadro 2), la comparación de los resultados del cultivo y el total de enfermos arrojó una sensibilidad del cultivo de 0,80, una especificidad de 1,0, una razón de verosimilitud positiva de 1,0 y una negativa de 0,19. En el caso

de la PCR, la sensibilidad de la prueba fue de 0,76, la especificidad de 1,0, la razón de verosimilitud positiva de 1,0 y la negativa de 0,24. En la coloración de Ziehl-Neelsen, la sensibilidad de la coloración fue de 0,51, la especificidad de 1,0, la razón de verosimilitud positiva de 1,0 y la negativa de 0,49.

Al contrastar la positividad de los resultados (cuadro 3) del cultivo y la PCR, de los 75 (de 93) resultados positivos obtenidos en el cultivo, 53 lo fueron también en la PCR; 22 de los positivos en el cultivo fueron negativos en la PCR, y de los 17 negativos en los cultivos, el mismo número fue positivo en la PCR, en tanto que uno fue negativo en ambas pruebas.

Al comparar el cultivo con la coloración de Ziehl-Neelsen, de los 75 (de 93) resultados positivos obtenidos en el cultivo, 44 fueron también positivos en la coloración de Ziehl-Neelsen, en tanto que 31 fueron negativos y, entre los resultados negativos en el cultivo, 3 fueron positivos en la coloración de Ziehl-Neelsen y 15 fueron negativos en ambas pruebas.

Cuando se analizaron los resultados positivos de la PCR (70/93), 41 fueron positivos en la coloración de Ziehl-Neelsen y 29 fueron negativos; de los resultados negativos, 6 fueron positivos en la coloración de Ziehl-Neelsen y 17 fueron negativos en ambas pruebas.

**Cuadro 2.** Resultados de las distintas pruebas diagnóstica en los pacientes enfermos (N=93)

		Enfermos		
		(+)	(-)	Total
Cultivo	positivo	75	0	75
	negativo	18	644	662
		93	644	737
Zn	positivo	47	0	47
	negativo	46	644	690
		93	644	737
PCR	positivo	70	0	70
	negativo	23	644	667
		93	644	737

PCR: reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias

ZN: coloración de Ziehl-Neelsen

**Cuadro 3.** Comparación de resultados positivos entre las pruebas

		PCR		
		(+)	(-)	Total
Cultivo	positivo	53	22	75
	negativo	17	1	18
		ZN		
PCR	positivo	41	29	70
	negativo	6	17	23
		ZN		
Cultivo	positivo	44	31	75
	negativo	3	15	18

PCR: reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias

ZN: coloración de Ziehl-Neelsen

**Cuadro 4.** Comparación de sensibilidad de las pruebas

	Serie	Paralelo	Sensibilidad Cultivo	Sensibilidad PCR	Sensibilidad ZN	p
PCR - Cultivo	0,60	*0,95	*0,80	0,76	NA	0,037
ZN - Cultivo	0,40	*0,90	*0,80	NA	0,51	0,061
PCR - ZN	0,38	*0,88	NA	*0,76	0,51	0,022

PCR: reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias

ZN: coloración de Ziehl-Neelsen

\* Señala los dos valores comparados para la obtención del valor de p.

La utilidad de las pruebas al emplearse en serie y en paralelo, se analizó con base en la sensibilidad de las tres combinadas. La sensibilidad en serie y en paralelo del cultivo y de la PCR, fue de 0,60 y 0,95, respectivamente; la del cultivo y la coloración de Ziehl-Neelsen, fue de 0,40 en serie y de 0,90 en paralelo, en tanto que la de la PCR y la coloración de Ziehl-Neelsen, fue de 0,38 en serie y de 0,88 en paralelo. Al comparar los valores de sensibilidad de los cultivos en paralelo y la mejora de la sensibilidad en las diferentes combinaciones (cuadro 4), se obtuvieron valores estadísticamente significativos para la combinación del cultivo y la PCR y de la PCR y la coloración de Ziehl-Neelsen.

## Discusión

La positividad de las distintas pruebas diagnósticas para la detección de micobacterias asume diferentes características dependiendo del tipo de muestra. Usualmente, el cultivo se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de tuberculosis, y, efectivamente, en nuestro estudio fue la prueba con mayor positividad (75/93) y sensibilidad (0,80). Sin embargo, 17 pacientes con cultivos negativos fueron positivos en la PCR y un paciente fue negativo en el cultivo y en la PCR, pero positivo en la coloración de Ziehl-Neelsen, lo que resalta la complementariedad de las pruebas hechas en paralelo. Además, la sensibilidad de la PCR y la coloración de Ziehl-Neelsen aumentó al combinar las pruebas, pues la sensibilidad de la PCR sola fue de 0,76 y pasó a 0,88 al emplear las dos pruebas, diferencia esta estadísticamente significativa. La combinación de las dos pruebas sobresale especialmente por el tiempo en que podrían obtenerse los dos resultados y el bajo costo de la coloración de Ziehl-Neelsen, lo que compensaría la muy baja positividad del cultivo en las primeras cuatro semanas (6,5 %).

La sensibilidad general de la prueba para el caso de las muestras de esputo varía entre 20 y 60 % y, en el caso del lavado broncoalveolar, no ha superado el 20 % en algunos estudios (12), entendiéndose que la positividad global de las pruebas depende de la prevalencia de la enfermedad en el grupo especial de estudio. En análisis recientes de la sensibilidad de las coloraciones para bacilos ácido alcohol resistentes en Egipto, tomando como prueba de referencia el cultivo, la sensibilidad fue de 72,1 % y la especificidad de 83,1 % (13).

La positividad global de nuestros resultados se diferencia notablemente de los de un estudio en Pakistán, donde se obtuvo una positividad de 49,7 % con la PCR, de 47,8 % con el cultivo y de 40 % con la coloración de Ziehl-Neelsen a partir de muestras pulmonares; en dicho estudio, la PCR obtuvo una mayor positividad que el cultivo, por lo que se la consideraría como la prueba de referencia (14). Específicamente en el lavado broncoalveolar, un estudio en el que se utilizó el procesamiento en un equipo Cytospin™ y una modificación del método de coloración de Ziehl-Neelsen, la sensibilidad de la coloración estuvo entre 16,2 y 37,8 %, muy por debajo de la sensibilidad obtenida en nuestro estudio (15).

La variabilidad en los resultados de las pruebas, especialmente en cuanto a la positividad global y la sensibilidad, se puede deber a múltiples factores: algunos previos al análisis relacionados con la conservación y el transporte de las muestras que pueden afectar los resultados de las técnicas de detección, así como la preparación y conservación de los reactivos para la coloración de Ziehl-Neelsen y la concentración de las soluciones, así como factores analíticos como la experiencia profesional del personal que interpreta los extendidos (16).

Además, la sensibilidad de la prueba está relacionada con la cantidad de bacilos en la muestra; se ha estimado como umbral necesario para la positividad de la coloración de Ziehl-Neelsen un número entre 5.000 y 10.000 bacilos por mililitro (17), umbral que puede verse afectado por la fragmentación de la muestra requerida para poder hacer las tres pruebas usuales en paralelo. Para agravar el problema de la sensibilidad, en los niños y en los pacientes coinfectados con HIV, las concentraciones de bacilos por mililitro (paucibacilares) son menores, por lo que el rendimiento de la coloración de Ziehl-Neelsen se reduce en este tipo de pacientes (18,19).

Se necesitan estudios que comparen muestras de diferentes localizaciones anatómicas y las pruebas diagnósticas locales disponibles para la detección de micobacterias, con el fin de conocer las limitaciones y las bondades de cada una de ellas y de su uso en paralelo.

Como conclusión, puede decirse que el uso en paralelo de la PCR y la coloración de Ziehl-Neelsen, mejora de una manera estadísticamente significativa la sensibilidad en la detección de micobacterias en muestras de lavado broncoalveolar, y además, que es una estrategia aplicable debido a la rápida obtención de los resultados de la PCR y el bajo costo de la coloración de Ziehl-Neelsen, comparados con el cultivo.

## Referencias

1. Khan MK, Islam MN, Ferdous J, Alam MM. An overview on epidemiology of tuberculosis. *Mymensingh Med J.* 2019;28:259-66.
2. Pezzella AT. History of pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin.* 2019;29:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.002>
3. Bañuls A-L, Sanou A, van Anh NT, Godreuil S. *Mycobacterium tuberculosis*: Ecology and evolution of a human bacterium. *J Med Microbiol.* 2015;64:1261-9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171>
4. Fadul S. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública, protocolo de vigilancia en salud pública de tuberculosis farmacorresistente. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2019.
5. Rodríguez-Castillo JG, Llerena C, Argoty-Chamorro L, Guerra J, Couvin D, Rastogi N, et al. Population structure of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Colombia. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;125:102011. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102011>
6. Santos-Pereira A, Magalhães C, Araújo PMM, S Osório N. Evolutionary genetics of *Mycobacterium tuberculosis* and HIV-1: "The Tortoise and the Hare." *Microorganisms.* 2021;9:147. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010147>
7. Gopalaswamy R, Subbian S. Corticosteroids for COVID-19 therapy: potential implications on tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3773. <https://doi.org/10.3390/ijms22073773>
8. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer.* 2019;7:239. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0717-7>
9. Naranjo PJ de, Rodríguez G, Rodríguez J, Caldas ML. La coloración de Ziehl-Neelsen en histopatología. *Biomédica.* 1988;8:84-93. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v8i3-4.1964>

10. Rincón-Caballero OL, Cano-Romero MA, Aristizábal-Bernal BH. Diagnóstico de tuberculosis pulmonar en lavado broncoalveolar: desempeño de la PCR en comparación con las pruebas microbiológicas de rutina. *Med Lab*. 2017;23:475-84. <https://doi.org/10.36384/01232576.26>
11. Balows A, Hausler WJ Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. 5<sup>th</sup> edition. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1991. p. 1384.
12. Bodal VK, Bal MS, Bhagat S, Kishan J, Deepika, Brar RK. Fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen staining of bronchoalveolar lavage, bronchial washings, bronchoscopic brushing and post bronchoscopic sputum along with cytological examination in cases of suspected tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58:443-7. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.168849>
13. Elbrolosy AM, El Helbawy RH, Mansour OM, Latif RA. Diagnostic utility of GeneXpert MTB/RIF assay versus conventional methods for diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol*. 2021;21:144. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02210-5>
14. Wasim Yusuf N, Iram S, Zeenat A, Hussain S, Aslam M. Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay - Report from a developing country. *Pak J Med Sci*. 2015;31:105-10. <https://doi.org/10.12669/pjms.311.6970>
15. Zheng L-H, Jia H-Y, Liu X-J, Sun H-S, Du F-J, Pan L-P, *et al*. Modified cytospin slide microscopy method for rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:456-61. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0733>
16. van Deun A, Hamid Salim A, Aung KJM, Hossain MA, Chambugonj N, Hye MA, *et al*. Performance of variations of carbolfuchsin staining of sputum smears for AFB under field conditions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1127-33.
17. Tuberculosis Division - International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuberculosis bacteriology--priorities and indications in high prevalence countries: Position of the technical staff of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:355-61.
18. Karstaedt AS, Jones N, Khoosal M, Crewe-Brown HH. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:312-6.
19. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: Increased need for better methods. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:115-23. <https://doi.org/10.3201/eid0104.950402>

Artículo original

## Filogenia y resistencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido a los antibióticos en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú

José Matta-Chuquisapon<sup>1</sup>, Esther Valencia-Bazalar<sup>1</sup>, Carlos Sevilla-Andrade<sup>1,2</sup>, Helí Jaime Barrón-Pastor<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Resistencia a los Antimicrobianos, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>3</sup> Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición "Alberto Guzmán Barrón", Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

**Introducción.** Las infecciones asociadas con la atención en salud constituyen un problema de salud pública porque aumentan la morbimortalidad de los pacientes, sobre todo de aquellos con factores de riesgo, como la inmunosupresión debida a enfermedades oncológicas. Es importante conocer la diversidad genética de los principales microorganismos causantes de infecciones hospitalarias mediante la vigilancia epidemiológica tradicional y la epidemiología molecular, para hacer un mejor seguimiento y detectar brotes tempranamente.

**Objetivo.** Determinar el grupo filogenético y la resistencia a antibióticos de las cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes con cáncer hospitalizados.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio de tipo transversal que incluyó 67 cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se determinó el grupo filogenético, el perfil de resistencia a los antibióticos, los genes de resistencia a betalactámicos, el tipo de las muestras y los servicios de hospitalización de donde fueron recuperadas.

**Resultados.** El grupo filogenético más frecuente fue el B2 (36 %). El 57 % de las cepas B2 fueron aisladas de muestras de orina y el 33 % provenía del servicio de urología. La resistencia a ciprofloxacino y gentamicina fue de 91 y 53 %, respectivamente, y el 79 % de las cepas tenía el gen *bla*<sub>CTX-M</sub>. Se encontró una relación significativa ( $p < 0,05$ ) entre los grupos filogenéticos y la resistencia a ciprofloxacina, así como a la edad del paciente.

**Conclusión.** El filogrupo de *E. coli* predominante fue el B2. Se evidenció una gran resistencia a ciprofloxacina y gentamicina, una proporción elevada de cepas BLEE con el *bla*<sub>CTX-M</sub>, y una relación entre el grupo filogenético y la resistencia a ciprofloxacino.

**Palabras clave:** *Escherichia coli*; filogenia; resistencia a betalactámicos; ciprofloxacina; gentamicinas.

### Phylogeny and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from hospitalized oncology patients in Perú

**Introduction:** Healthcare-associated infections are a public health problem due to the increased morbimortality of patients, especially those with risk factors such as immunosuppression due to oncological diseases. It is essential to determine the genetic diversity of the main microorganisms causing healthcare infections by combining traditional epidemiological surveillance and molecular epidemiology for better outbreak follow-up and early detection.

**Objective:** To determine the phylogenetic group and antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from hospitalized oncologic patients.

**Materials and methods:** We conducted a cross-sectional study of 67 strains of ESBL-producing *Escherichia coli* to determine their phylogenetic group and described their antibiotic resistance profile, beta-lactam resistance genes, as well as the type of sample and the hospitalization areas from which they were recovered.

**Results:** The most frequent phylogenetic group was B2 (36%); 57% of B2 strains were isolated from urine and 33% came from the urology department. Resistance to ciprofloxacin and gentamicin was 92% and 53%, respectively, and 79% of the strains had the *bla*<sub>CTX-M</sub> gene. A significant association ( $p < 0.05$ ) was found between the phylogenetic groups, ciprofloxacin resistance, and the age of the patients.

**Conclusion:** The predominant *E. coli* phylogroup was B2. We evidenced high resistance to ciprofloxacin and gentamicin, a high proportion of ESBL strains with the *bla*<sub>CTX-M</sub> gene, and a significant association between the phylogenetic group and the resistance to ciprofloxacin.

**Keywords:** *Escherichia coli*; phylogeny; beta-lactam resistance; ciprofloxacin; gentamicins.

**Recibido:** 31/08/2021

**Aceptado:** 18/05/2022

**Publicado:** 13/07/2022

#### Citación:

Matta-Chuquisapon J, Valencia-Bazalar E, Sevilla-Andrade C, Barrón-Pastor HJ. Filogenia y resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú. Biomédica. 2022;42:470-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6263>

#### Correspondencia:

Jose Matta-Chuquisapon, Ca. José Santos Chocano 199, Ciudad Universitaria Bellavista, Callao, Perú  
Teléfono: (01) 619 700, anexo 4401  
jose.matta@unmsm.edu.pe

#### Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la concepción de la idea de la investigación, la recolección de datos y material de estudio, y la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

Los estudios moleculares se realizaron en el Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales (CITBM) de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), la cual financió parcialmente la investigación (RR N° 01686-R-20, código de proyecto A20011381).

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



Las infecciones que se adquieren en los establecimientos de salud al cabo, por lo menos, de 48 horas del ingreso, se denominan infecciones asociadas con la atención en salud (IAAS) (1). Estas aumentan la morbimortalidad de los pacientes y los costos de la atención, y en algunos casos pueden tener implicaciones legales (2). Para comprender mejor cómo se generan y diseminan estas infecciones intrahospitalarias, se utilizan cada vez más las técnicas de epidemiología molecular enfocadas en las características genéticas del microorganismo (factores de virulencia, genes de resistencia a antibióticos, filogenia) y las características del huésped (grupo racial, sexo, estado inmunológico) (3). Los pacientes con cáncer son uno de los grupos con mayor riesgo de IAAS debido a su condición inmunológica (inmunosupresión) (4), por lo que los programas para prevenirlas incluyen el manejo para reducir el riesgo de infecciones en ellos (5).

En los pacientes con cáncer, además de verse afectados por las infecciones fúngicas, *Escherichia coli* es una de las principales bacterias causantes de IAAS (5), con el 30 % de los casos de bacteriemias; además, estos microorganismos frecuentemente son portadores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se han clasificado siete grupos filogenéticos (A, B1, B2, C, D, E, F) de *E. coli* (6) mediante PCR múltiple, con resultados comparables a los de técnicas de mayor resolución como la tipificación multilocus de secuencias (*Multilocus Sequence Typing*, MLST).

Las cepas de *E. coli* que pertenecen a los grupos B2 y D, conocidas como patógenas extraintestinales, poseen factores de virulencia (sideróforos, adhesinas, exotoxinas, etc.) que les permiten sobrevivir fuera del intestino, así como mecanismos de resistencia a múltiples familias de antibióticos, entre ellas, los betalactámicos y las quinolonas (7). Cabe destacar que hay una cepa característica del grupo filogenético B2, la tipo ST131, que posee una betalactamasa CTX-M y una acetilasa acc-6', lo que le confiere resistencia a las quinolonas, y causa tanto infecciones de las vías urinarias como de los tejidos blandos (8).

El objetivo de este estudio fue describir la diversidad genética de los aislamientos clínicos de *E. coli*, determinando los grupos filogenéticos mediante PCR en pacientes con cáncer hospitalizados, la relación con el tipo de muestra, las áreas de hospitalización donde se encontraron y los niveles de resistencia a los antibióticos no betalactámicos y betalactámicos de amplio espectro como los carbapenémicos.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño y lugar de estudio***

En este estudio de tipo transversal, se analizaron 67 cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el marco del proyecto "Vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes en infecciones asociadas a la atención en salud en los servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2017-2018".

Las cepas incluidas en el estudio se recolectaron durante el 2017 y provenían de diferentes muestras clínicas (orina, sangre, secreción bronquial) de pacientes hospitalizados. Los estudios moleculares se desarrollaron en el Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética (LEMYG) del Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales (CITBM) de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en Lima.

### Reactivación de aislamientos y extracción de ADN

La determinación de los grupos filogenéticos requería reactivar los aislamientos y extraer ADN de alta calidad y pureza. Los aislamientos, que estaban conservados a  $-80^{\circ}\text{C}$ , se reactivaron en tres etapas:

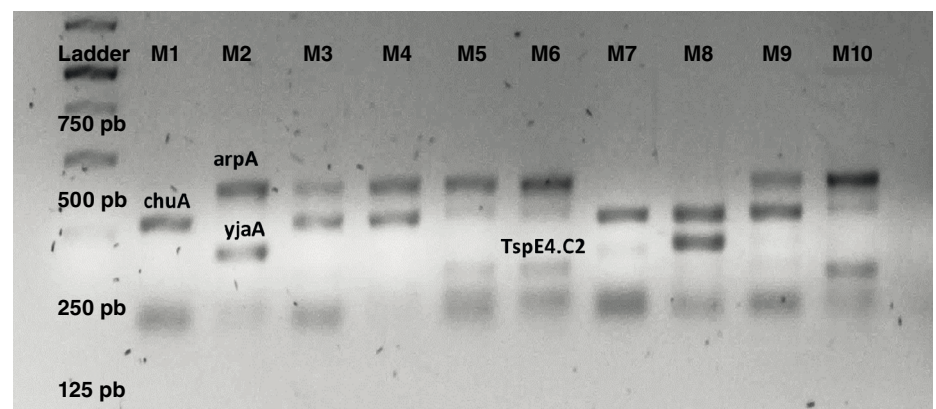
- i. siembra en agar cromogénico-enterobacterias para evaluar la pureza;
- ii. resiembra en agar tripticasa de soya para aislar colonias puras en un medio sin inhibidores, y
- iii. inoculación en caldo Luria para empezar el protocolo de extracción de ADN con el estuche Bactozol™ (Molecular Research Center, Inc.). Cada paso de resiembra antes de la extracción de ADN tuvo un periodo de incubación de 24 horas a  $37^{\circ}\text{C}$ .

### Determinación del grupo filogenético

Los grupos filogenéticos se determinaron según lo descrito por Clermont, *et al.* (6). Los productos amplificados de la PCR múltiple se evaluaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %, posteriormente se tiñeron con el colorante RedSafe™ y se observaron en un transiluminador de luz ultravioleta (figura 1).

### Sensibilidad a los antibióticos y genes de resistencia

Los resultados del estudio fenotípico de la sensibilidad a los antibióticos se expresaron como la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada familia de antibióticos utilizada. Esta concentración se calculó utilizando el equipo automatizado BD Phoenix™. Las categorías de sensibilidad antimicrobiana se establecieron con base en el manual CLSI M100 Ed 27 (9). El estudio molecular de la resistencia a betalactámicos se centró en determinar la presencia de los genes *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>, utilizando los iniciadores descritos por Ghasemi, *et al.*, (10) y las condiciones de PCR descritas por Chávez-Hidalgo (11). Se excluyeron del análisis los antibióticos betalactámicos afectados por las BLEE.



M1: grupo F; M2: grupo C; M3: grupo D o E; M4: grupo D o E; M5: grupo D; M6: grupo D; M7: grupo B2; M8: grupo B2; M9: grupo D o E; M10: grupo D

**Figura 1.** PCR múltiple para la determinación de los grupos filogenéticos de *Escherichia coli*. Se observan las cuatro bandas correspondientes a los tres iniciadores y un fragmento de ADN utilizados en el protocolo según Clermont, *et al.*

### Análisis estadístico

Se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas y, las proporciones, para las cualitativas. Con el test exacto de Fisher se estudiaron las asociaciones entre las variables categóricas de interés y la prueba U de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas agrupadas por variable categórica.

### Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y con la autorización para el uso de datos de los investigadores del proyecto principal. El desarrollo del estudio siguió las directrices éticas y de buenas prácticas en investigación biomédica. Se analizaron aislamientos bacterianos que no fueron relacionados con el nombre del paciente ni la historia clínica.

### Resultados

#### Características generales de los aislamientos

Los 67 aislamientos de *E. coli* provenían de pacientes con cáncer hospitalizados, con una mediana de edad de 55 años (RIC=28-71); el 67 % se habían obtenido en mujeres y las muestras más frecuentes eran de orina y sangre (54 y 42 %, respectivamente). Los servicios de hospitalización con la mayor cantidad de aislamientos recuperados fueron medicina interna y urología, con 30 % y 28 %, respectivamente (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* y las características generales de los aislamientos

	Nb (%)	Grupos filogenéticos						p <sup>c</sup>
		A	A o C	B1	B2	D o E	F	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Edad*	55 (28-71)	39 (32-46)	58 (29-74)	18 (4-42)	60 (53-75)	46 (18-64)	67 (55-80)	0,039
Sexo								
Mujer	45 (67)	1 (50)	8 (57)	8 (80)	14 (67)	4 (67)	6 (100)	-
Hombre	22 (33)	1 (50)	6 (43)	2 (20)	7 (33)	2 (33)	-	
Tipo de muestra								
Secreción bronquial	3 (4,5)	-	-	-	2 (9,5)	-	1 (17)	-
Orina	36 (54)	1 (50)	7 (50)	4 (40)	12 (57)	3 (50)	4 (67)	
Sangre	28 (42)	1 (50)	7 (50)	6 (60)	7 (33)	3 (50)	1 (17)	
Servicio								
Abdomen	6 (9)	-	2 (14)	-	3 (14)	-	1 (17)	-
Cabeza y cuello	1 (1,5)	-	-	-	1 (4,8)	-	-	
Ginecología	10 (15)	1 (50)	2 (14)	2 (20)	3 (14)	-	1 (17)	
Mamas y tejidos blandos	1 (1,5)	-	-	-	-	1 (17)	-	
Medicina interna	20 (30)	-	5 (36)	4 (40)	5 (24)	2 (33)	2 (33)	
Pediatría	7 (10)	-	-	2 (20)	2 (9,5)	1 (17)	-	
Tórax	1 (1,5)	-	-	-	-	-	1 (17)	
UCI <sup>d</sup>	1 (1,5)	-	-	1 (10)	-	-	-	
Urología	19 (28)	1 (50)	5 (36)	1 (10)	7 (33)	2 (33)	1 (17)	
Resistencia a los antibióticos								
Gentamicina (R)	34 (51)	1 (50)	7 (50)	4 (40)	9 (43)	4 (67)	6 (100)	-
Amikacina (R)	2 (3)	-	2 (14)	-	-	-	-	-
Ciprofloxacina (R)	61 (91)	1 (50)	14 (100)	7 (70)	21 (100)	6 (100)	6 (100)	0,019
Meropenem (R)	2 (3)	-	-	-	1 (4,8)	-	-	-
Imipenem (R)	2 (3)	-	1 (7,1)	-	-	1 (17)	-	-

R: resistente

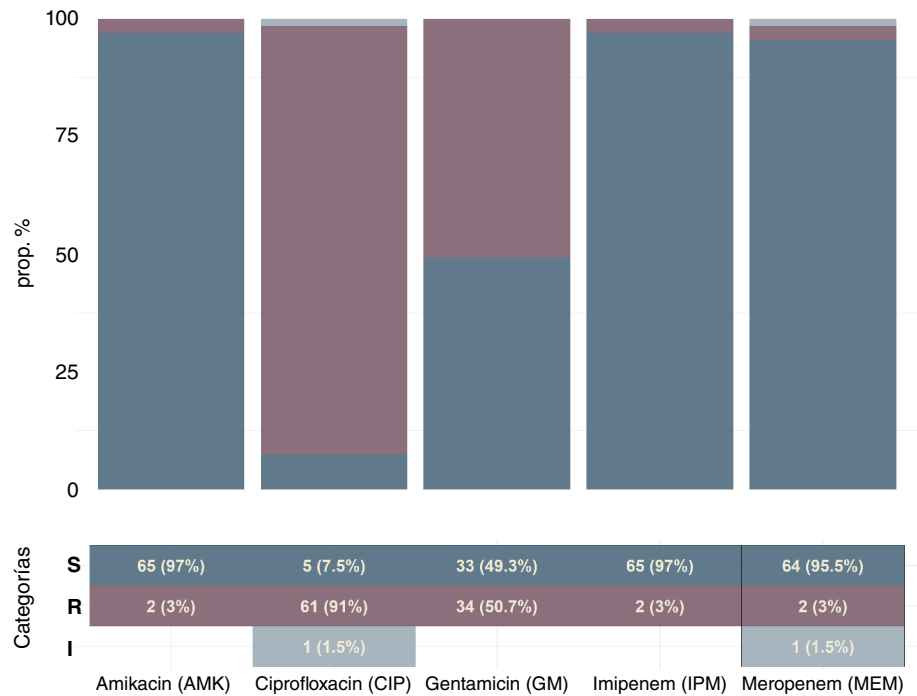
\* Edad: mediana (RIC)

<sup>a</sup> 8 aislamientos no fueron recuperados por lo que no se determinó su grupo filogenético.

<sup>b</sup> resultados para las 67 cepas

<sup>c</sup> prueba de Kruskal-Wallis; prueba de Fisher

<sup>d</sup> unidad de cuidados intensivos



**Figura 2.** Perfil de resistencia a los antibióticos de las cepas aisladas de *Escherichia coli*

**Cuadro 2.** Relación entre los antibióticos y las cepas CTX-M de *E. coli*

	CTX-M n (%)	No CTX-M n (%)	p <sup>a</sup>
Gentamicina (R)	24 (45)	10 (71)	0,082
Amikacina (R)	2 (3,8)	-	-
Ciprofloxacino (R)	51 (96)	10 (79)	0,058
Meropenem (R)	-	2 (14)	0,041
Imipenem (R)	-	2 (14)	0,041

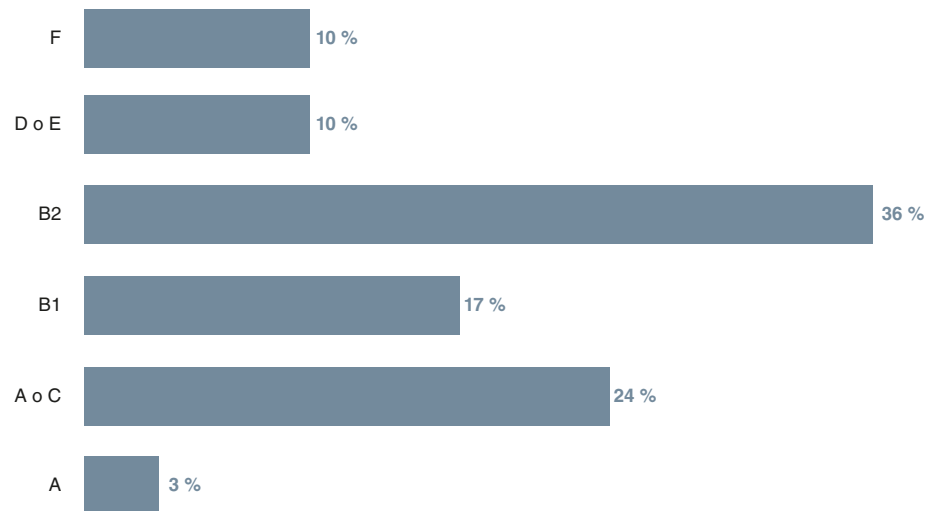
R: resistente

<sup>a</sup> prueba de Fisher

### Resistencia a los antibióticos y grupos filogenéticos

Se detectaron dos cepas de *E. coli* resistentes a carbapenémicos (3 % a meropenem y 3 % a imipenem). El 91 % (n=61) de las cepas era resistente a ciprofloxacin. En el caso de los aminoglucósidos, la amikacina mostró niveles bajos de resistencia, con un 3 % (n=2) de las cepas, pero la gentamicina registró hasta un 51 % (n=34) (figura 2). En el caso de los genes de resistencia, en el 79 % (n=53) de las cepas se encontraron betalactamasas de tipo *bla*<sub>CTX-M</sub> (cuadro 2), y en dos se detectó resistencia enzimática a carbapenémicos (*bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>).

En cuanto a los grupos filogenéticos, 8 aislamientos de los 67 no pudieron ser reactivados para determinar su grupo filogenético. El grupo B2 fue el más frecuente, con 36 % (n=21) de los casos, seguido de los grupos A o C y B1, con 24 % (n=14) y 17 % (n=10), respectivamente. El otro 23 % de los aislamientos se distribuyó entre los filogrupos A o E, F y A (figura 3). Aunque la PCR múltiple utilizada es capaz de diferenciar los seis filogrupos, se requirió la extensión de la reacción con dos iniciadores más para diferenciar los patrones de bandas similares entre los grupos A y C, y entre los D y E.



**Figura 3.** Porcentajes de los filogrupos determinados por PCR múltiple en los aislamientos de *Escherichia coli*

En el caso del filogrupo B2, el 57 % (n=12) de las cepas se aisló de muestras de orina, el 33 % (n=7) provenía del servicio de urología, y todas registraron resistencia a la ciprofloxacina (100 %). En el caso de las cepas pertenecientes a los filogrupos A o C, el 100 % (n=14) se aisló de sangre y orina, 50 % para cada tipo de muestra; el 72 % provenía de medicina interna y urología, con un 36 % para cada servicio, y una de las dos cepas resistentes a carbapenémicos pertenecía a este filogrupo.

De las cepas del filogrupo B1, el 60 % (n=6) se aisló de sangre; el 40 % (n=4) provenía de medicina interna y el 70 % era resistente a ciprofloxacina. Se encontró una asociación estadística ( $p < 0,05$ ) entre los grupos filogenéticos, la edad del paciente en que se había aislado la cepa y la resistencia a ciprofloxacina.

Los resultados completos de los grupos filogenéticos y las demás variables se presentan con mayor detalle en el cuadro 1. Para el caso de los genes de resistencia a betalactámicos, se encontró una asociación estadística marginal ( $p = 0,058$ ) entre las cepas CTX-M y la resistencia a ciprofloxacina (cuadro 2).

## Discusión

El estudio de la diversidad genética de los principales microorganismos causantes de infecciones hospitalarias en pacientes de cáncer, como *E. coli*, poco se ha abordada en nuestro medio, donde su frecuencia es alta (5). Mediante PCR múltiple para la detección de grupos filogenéticos de *E. coli*, en este estudio se evidenció la gran diversidad genética de los aislamientos de cepas productoras de BLEE obtenidos en pacientes con cáncer hospitalizados. Se detectaron, asimismo, gran resistencia a antibióticos no betalactámicos, como la quinolonas y los aminoglucósidos, y se determinaron los tipos de muestras de los aislamientos, los servicios de hospitalización de donde provenían y, por último, la relación de estas variables con los grupos filogenéticos.

Las producción de BLEE en aislamientos de *E. coli* es un problema mundial y muy frecuente en Latinoamérica (12,13). En este estudio, se demostró el importante predominio de la betalactamasa del *bla*<sub>CTX-M</sub> en *E. coli*, con un valor comparable al 93 % reportado en Nepal (14) y el 78 % en Sudán (15).

Es importante mencionar que esta betalactamasa es la más diseminada en el mundo desde su aparición (16). A nivel regional, en Venezuela se ha reportado un 76,6 % de prevalencia (17), en México un 95% (18) y en Perú un 94,4 % en un hospital pediátrico (19). Debido a la naturaleza de la CTX-M, los carbapenémicos y los antibióticos no betalactámicos son las opciones más utilizadas en el tratamiento de las infecciones que causan, aunque la elección depende de otros factores como tipo de paciente, foco de infección, edad, comorbilidades, etc.

En este estudio, los aislamientos mostraron una gran resistencia a la gentamicina, mucho mayor que el ~ 30 % reportado en Nepal (14) y comparable con el 58,3 % reportado en otro hospital de Perú (19), aunque menor del 82,2 % descrito en México (18). Es importante resaltar que, en este estudio, la resistencia a amikacina fue muy escasa (3 %) y se evidenció una importante resistencia a ciprofloxacina (91 %), valor que difiere de lo descrito en Yemen (20) donde se reportó 36,6 % de resistencia a quinolonas en cepas de *E. coli* productoras de BLEE del tipo CTX-M. Sin embargo, los resultados son similares a lo descrito en México, donde se reportó 91,1 % de resistencia en cepas BLEE, y en Chile, donde fue del 100 % (18,21).

Por otro lado, se evidenció el predominio de los filogrupos B2 y B1 en los servicios de hospitalización. Estos filogrupos pertenecen a *E. coli* patógenas extraintestinales, cuya distribución ya ha sido ampliamente descrita; por ejemplo, en Estados Unidos se ha reportado un 35,8 % del filogrupo B2 (22), lo que coincide con lo reportado en este estudio. Sin embargo, la frecuencia del grupo B1 en nuestro estudio difiere de la mayoría de los resultados publicados, ya que generalmente este se describe como grupo comensal (23). En un estudio en Venezuela, se reportan como grupos predominantes en ambientes hospitalarios el B2 (41 %), el A y el E (21 %) (17). Cabe mencionar que los aislamientos reportados como del grupo A o C en este estudio, probablemente pertenecen al filogrupo C, ya que el A incluye generalmente cepas comensales de *E. coli* (24). Asimismo, se ha evidenciado que las cepas de *E. coli* del filogrupo B2 poseen mayor número de factores de virulencia y mayor resistencia, como se registró en este estudio al evaluar la relación entre los grupos filogenéticos y la resistencia a ciprofloxacina. En este filogrupo se encuentra el tipo ST131 de *E. coli*, ya descrito anteriormente (25).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue la imposibilidad de diferenciar el filogrupo A del C y el filogrupo D del E, pues no se utilizaron los iniciadores específicos en la segunda parte del protocolo descrito por Clermont, *et al.* (6), aunque ello no interfirió excesivamente con el desarrollo del estudio, ya que se identificó sin problemas el filogrupo B2, que era el de mayor interés. Otra limitación fue que las cepas solo se caracterizaron molecularmente para el gen *bla*<sub>CTX-M</sub> y no para los otros genes de resistencia a betalactámicos, como el *TEM* o el *SHV*.

En conclusión, se evidenció una gran diversidad genética en los aislamientos de *E. coli* provenientes de muestras clínicas de pacientes con cáncer hospitalizados. Se observó un mayor predominio del filogrupo B2, así como una gran resistencia a antibióticos no betalactámicos, como las quinolonas y los aminoglucósidos. Asimismo, se registró una alta frecuencia de betalactamasas de tipo CTXM. La incorporación del estudio genético de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias amplía la posibilidad de detectar brotes hospitalarios, y establecer la asociación con los perfiles y factores de resistencia de importancia epidemiológica como las BLEE.

## Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud en neonatología. Módulo IV - PAHO; 2013. Fecha de consulta: 18 de febrero de 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31361>
2. Yagui-Moscoco M, Vidal-Anzardo M, Rojas-Mezarina L, Sanabria-Rojas H. Prevención de infecciones asociadas a la atención de salud: conocimientos y prácticas en médicos residentes. *An Fac Med*. 2021;82:131-9. <https://doi.org/10.15381/anales.v82i2.19839>
3. Johnson JR, Russo TA. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus*. 2018;8:1-32. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0004-2017>
4. Bonilla-Marciales AP, Chávez-Cañas WO, Hernández-Mogollón RA, Ramón-Jaimes NA. Estrategias de prevención y control de las infecciones en pacientes oncológicos. *MedUNAB*. 2019;22:356-68.
5. Velázquez-Brizuela IE, Aranda-Gama J, Camacho-Cortés JL, Ortiz GG. Epidemiología de infecciones nosocomiales en el Instituto Jalisciense de Cancerología. *Rev Cuba Salud Pública*. 2013;39:19-31.
6. Clermont O, Christenson JK, Denamur E, Gordon DM. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: Improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environ Microbiol Rep*. 2013;5:58-65. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12019>
7. Gonzáles-Rodríguez AO, Pastor HJ, Villafuerte CA, Barrón YL de, Miranda DV de, Cunza SS. Clasificación filogenética de *Escherichia coli* uropatógena y respuesta inmunometabólica en adultos mayores con infección urinaria en casas de reposo. *Arch Med Col*. 2019;19:238-46. <https://doi.org/10.30554/archmed.19.2.3334.2019>
8. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:543-74. <https://doi.org/10.1128/CMR.00125-13>
9. CLSI. M100Ed27 - Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 32<sup>nd</sup> edition. Fecha de consulta: 21 de febrero de 2022. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
10. Ghasemi Y, Archin T, Kargar M, Mohkam M. A simple multiplex PCR for assessing prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* in Intensive Care Units of a referral hospital in Shiraz, Iran. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6:703-8. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60122-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60122-4)
11. Chávez-Hidalgo DC. Frecuencia y subtipos del gen *bla*<sub>CTX-M</sub> en enterobacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de enero a diciembre del 2017 [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor San Marcos; 2019.
12. Tejada-Llacsa PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, Gonzáles LF, Cahuana J, Pari RM, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac Med*. 2015;76:161-6. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i2.11143>
13. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44:273-80. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(02\)00469-8](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(02)00469-8)
14. Koirala S, Khadka S, Sapkota S, Sharma S, Khanal S, Thapa A, et al. Prevalence of CTX-M  $\beta$ -lactamases producing multidrug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among patients attending Bir Hospital, Nepal. *BioMed Res Int*. 2021:9958294. <https://doi.org/10.1155/2021/9958294>
15. Dirar MH, Bilal NE, Ibrahim ME, Hamid ME. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and molecular detection of *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> and *bla*<sub>CTX-M</sub> genotypes among Enterobacteriaceae isolates from patients in Khartoum, Sudan. *Pan Afr Med J*. 2020;37:213. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.213.24988>
16. Demirci M, Ünlü Ö, Istanbulu Tosun A. Detection of O25b-ST131 clone, CTX-M-1 and CTX-M-15 genes via real-time PCR in *Escherichia coli* strains in patients with UTIs obtained from a university hospital in Istanbul. *J Infect Public Health*. 2019;12:640-4. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.02.017>
17. Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B. Prevalencia de  $\beta$ -lactamasa CTX-M-15 en grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. *Invest Clin*. 2014;55:13.

18. Galindo-Méndez M. Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Chil Infectol*. 2018;35:29-35. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>
19. Gonzáles E, Patiño L, Ore E, Martínez V, Moreno S, Cruzado NB, et al.  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido tipo CTX-M en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú. *Rev Médica Hered*. 2019;30:242-8. <https://doi.org/10.20453/rmh.v30i4.3659>
20. Alsharapy SA, Yanat B, Lopez-Cerero L, Nasher SS, Díaz-De-Alba P, Pascual Á, et al. Prevalence of ST131 clone producing both ESBL CTX-M-15 and AAC(6')Ib-cr among ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* isolates from Yemen. *Microb Drug Resist Larchmt N*. 2018;24:1537-42. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0024>
21. Millán Y, Araque M, Ramírez A. Distribución de grupos filogenéticos, factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* uropatógena. *Rev Chil Infectol*. 2020;37:117-23. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000200117>
22. Cole BK, Ilikj M, McCloskey CB, Chávez-Bueno S. Antibiotic resistance and molecular characterization of bacteremia *Escherichia coli* isolates from newborns in the United States. *PLoS ONE*. 2019;14:e0219352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219352>
23. Ranjbar R, Nazari S, Farahani O. Phylogenetic analysis and antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* strains isolated from UTI-suspected patients. *Iran J Public Health*. 2020;49:1743-9. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i9.4094>
24. Tenailon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:207-17. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2298>
25. Tsai W-L, Hung C-H, Chen H-A, Wang J-L, Huang I-F, Chiou Y-H, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia: Comparison of pediatric and adult populations. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:723-31. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.005>



Artículo original

## Características sociodemográficas y clínicas relacionadas con la condición final de pacientes intoxicados por paraquat en un hospital del suroccidente de Colombia

Yalila Andrea Ordóñez-Zarama<sup>1</sup>, Daniel Jurado-Fajardo<sup>2</sup>, María Camila Paredes-Panesso<sup>2</sup>, David Alejandro Rosero-Bello<sup>2</sup>, Franco Andrés Montenegro-Coral<sup>3</sup>, José Alirio Risueño-Blanco<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Toxicología, Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Colombia

<sup>2</sup> Programa de Medicina, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia

<sup>3</sup> Grupo GIISE, Programa de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Salud Pública, Programa de Epidemiología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

**Introducción.** El herbicida paraquat constituye la primera causa de decesos por intoxicaciones en distintos países.

**Objetivo.** Relacionar las características sociodemográficas y clínicas con la condición final de pacientes intoxicados por paraquat atendidos en un hospital del suroccidente de Colombia.

**Materiales y métodos.** En este estudio observacional, descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo, se revisaron las historias clínicas de pacientes atendidos por intoxicación con paraquat en una institución de tercer nivel de complejidad en Pasto (Colombia) entre el 2013 y el 2018. Se recolectó la información sobre la condición final (vivo o fallecido) de cada paciente, así como los datos sociodemográficos, clínicos y de los exámenes paraclínicos. Se establecieron comparaciones por grupos y se diseñó un modelo de regresión logística binaria.

**Resultados.** Se filtró la información de 299 registros y se analizaron finalmente 160 casos. Las características relacionadas con la condición final de los pacientes fueron el tiempo de estancia (OR=0,124; IC<sub>95%</sub> 0,03-0,6; p=0,009), la frecuencia cardiaca (OR=35,65; IC<sub>95%</sub> 1,44-884,78; p=0,029) y la creatinina inicial (OR=1,73; IC<sub>95%</sub> 1,23-2,44; p=0,002).

**Conclusiones.** La proporción de la letalidad fue mayor entre los pacientes con estancia hospitalaria corta, taquicardia y elevación de la concentración sérica de creatinina al ingreso. Este reporte puede ser útil como fundamento de una escala de gravedad para detectar a los pacientes con resultados adversos en la fase temprana para que puedan recibir una intervención oportuna.

**Palabras clave:** paraquat; plaguicidas; herbicidas; envenenamiento; creatinina; mortalidad.

### Sociodemographic and clinical characteristics related to the final condition of patients intoxicated by paraquat in a hospital in southwestern Colombia

**Introduction:** Paraquat is an agrochemical that constitutes the first cause of death by poisoning in different countries.

**Objective:** To relate sociodemographic and clinical characteristics with the final condition of patients intoxicated by paraquat in a hospital in southwestern Colombia.

**Materials and methods:** This was an observational, descriptive, analytical, cross-sectional, and retrospective study. We reviewed the medical records of patients diagnosed with paraquat poisoning at a level III hospital in Pasto, Colombia, from 2013 to 2018. We collected the data regarding their final condition (alive or deceased) and their sociodemographic, clinical, and paraclinical information. We established group comparisons and designed a binary logistic regression model.

**Results:** We reviewed 299 records and, after the exclusion, we analyzed 160 cases. The characteristics related to the final condition of the patients were length of stay (OR = 0.124; 95% CI: 0.03-0.6; p = 0.009), heart rate (OR = 35.65; 95% CI: 1.44-884.78; p = 0.029), and initial creatinine (OR = 1.73; 95% CI: 1.23-2.44; p = 0.002).

**Conclusion:** The proportion of case fatality was higher in patients with short hospital stay times and elevated heart rates and admission creatinine levels. This report may be useful as a rationale for the creation of a severity scale for the early detection of patients with adverse outcomes and their timely treatment.

**Keywords:** Paraquat; pesticides; herbicides; poisoning; creatinine; mortality.

**Recibido:** 16/11/2021

**Aceptado:** 20/05/2022

**Publicado:** 13/07/2022

#### Citación:

Ordóñez-Zarama YA, Jurado-Fajardo D, Paredes-Panesso MC, Rosero-Bello DA, Montenegro-Coral FA, Risueño-Blanco JA, *et al.* Características sociodemográficas y clínicas relacionadas con la condición final de pacientes intoxicados por paraquat en un hospital del suroccidente de Colombia. *Biomédica.* 2022;42:479-91. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6361>

#### Correspondencia:

Yalila Ordoñez Zarama, Calle 22 No 7-93, Parque Bolívar, Pasto, Colombia  
Teléfono: (300) 774 0789  
yalilandrea@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Daniel Jurado: procesamiento y análisis de los datos estadísticos  
Franco Montenegro: procesamiento, análisis de datos y correcciones al manuscrito  
María Paredes y David Rosero: recolección y procesamiento de los datos  
José Risueño: metodología, análisis de datos estadísticos y correcciones al manuscrito  
Yalila Ordóñez participó en todas las etapas del estudio.

#### Financiación:

Este trabajo de investigación fue financiado por los autores.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la intoxicación por plaguicidas constituye un verdadero problema de salud pública en el mundo, especialmente en países en desarrollo, donde se presenta la mayor cantidad de casos (1,2). Se estima que a nivel global ocurren tres millones de intoxicaciones (1,3), algunas de tipo accidental, asociadas con labores agrícolas, y otras con intención suicida (2,4,5); la mortalidad global es de 250.000 a 370.000 personas al año; el 90 % de estas muertes se debe al uso de la sustancia con fines suicidas (6). Entre los plaguicidas responsables, el paraquat es uno de los agentes con mayor índice de intoxicación y constituye la primera causa de decesos en distintos países, con tasas de mortalidad que varían entre regiones: en Estados Unidos se ha reportado una letalidad del 54 %; en Francia, del 74 %; en Irán, entre el 43 y el 55,2 %; y en las poblaciones china y coreana, entre el 42,2 y el 88,3 % (7-10).

Según el Instituto Nacional de Salud y el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), en el 2017 se reportaron en Colombia 209.823 casos de intoxicación por sustancias químicas, de los cuales 67.499 (32.2 %) fueron por plaguicidas y el 43,5 % con intención suicida (11). Se considera, además, que hay subestimación de los casos porque la carga global de la enfermedad no se ha determinado completamente y hay subregistro en algunos lugares del país, por lo que el impacto económico y en salud puede ser mayor (12,13). En los departamentos de Nariño y Putumayo, cuya actividad económica se fundamenta en la agricultura, el uso de diversos productos agrícolas y plaguicidas con elevado potencial tóxico para las personas es extendido (14) y, según el reporte del Instituto Nacional de Salud, la frecuencia de mortalidad por sustancias químicas allí es alta (13).

El paraquat (dicloruro de N, N'-dimetil-4,4'-bipiridinio), también conocido como dicloruro de paraquat, es un herbicida empleado para el control de malezas de uso extendido en la agricultura que tiene efecto tóxico para los humanos, por lo que la OMS lo ha clasificado en la categoría toxicológica II, es decir, moderadamente peligroso (14), en tanto que la *Environmental Protection Agency* (EPA) de los Estados Unidos lo cataloga como de uso restringido bajo licencia (15). Entre las características toxicocinéticas más importantes del paraquat, se destacan la de ser un herbicida orgánico e hidrosoluble que actúa por contacto y presenta un volumen de distribución en el organismo que oscila entre 1 y 2,75 L/kg, por lo que se lo considera liposoluble, o sea que accede a los tejidos periféricos con facilidad (15,16). La intoxicación por paraquat produce complicaciones agudas (hepáticas, renales y pulmonares, entre otras) que conducen a la muerte (16).

En cuanto a la cinética de distribución del paraquat, el proceso se da un modelo de tres compartimentos: el de distribución (plasma), el de captación y eliminación rápida (riñón), y el de absorción lenta (pulmón) (17,18). Se absorbe de manera rápida e incompleta y se excreta en la orina entre 12 y 24 horas después de ingerido (19). El tóxico ingresa al pulmón, su órgano blanco, en concentraciones 10 a 15 veces superiores a las del plasma (20); en dosis altas, también puede ocasionar falla multiorgánica al lesionar otros órganos importantes, como corazón, riñones, hígado, glándulas suprarrenales o bazo, el sistema nervioso central o los músculos (8). Las manifestaciones clínicas de la intoxicación se inscriben en tres categorías de gravedad: leve, inicialmente con lesiones en la cavidad bucal y manifestaciones gastrointestinales; moderada, con insuficiencia renal aguda, y grave, cuando produce hepatitis aguda, neumonía y fibrosis pulmonar que desemboca en la muerte dos a tres semanas después de la exposición (8).

Los tratamientos más utilizados en la intoxicación por paraquat son los adsorbentes gástricos, la filtración extracorpórea y el manejo farmacológico con antioxidantes, antiinflamatorios e inmunosupresores (21). Se hace seguimiento clínico y de los marcadores bioquímicos para determinar la reacción terapéutica del paciente y los criterios pronósticos de supervivencia (22-24). No existen antagonistas farmacológicos ni agentes quelantes contra el paraquat (17), aunque la 5-hidroxi-1-metilhidantoína (HMH) podría reducir la injuria pulmonar (25). Actualmente, no se cuenta con un antídoto específico que realmente repercuta en el pronóstico del paciente. Otros factores asociados con la intoxicación por paraquat, descritos como predictores de mal pronóstico, son cantidad ingerida, valor sérico de la creatinina, hiperamilasemia, hiperglucemia y compromiso multiorgánico (26-30).

Ante el incremento de pacientes intoxicados con paraquat provenientes de los departamentos de Nariño y Putumayo admitidos en un hospital de tercer nivel de complejidad de referencia en el suroccidente colombiano, y dada la escasez de estudios sobre la intoxicación aguda por este herbicida en Nariño, se decidió hacer el presente estudio para determinar relación entre las características sociodemográficas y clínicas, y el resultado final de los pacientes intoxicados con paraquat.

### **Materiales y métodos**

Se hizo un estudio de tipo observacional, descriptivo de fase analítica, analítico, transversal y retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de pacientes que ingresaron a un hospital de tercer nivel de complejidad en Pasto, durante el periodo 2013-2018 y con diagnóstico de intoxicación por paraquat según el CIE-10 (T603, T608, T609). Se excluyeron registros con información de identificación incompleta de los pacientes o con intoxicaciones por otras sustancias. Se recopiló la información sobre la condición final (vivo o fallecido) de cada paciente y su información sociodemográfica, clínica y de exámenes paraclínicos. La gravedad de la intoxicación se clasificó según la guía para el manejo de emergencias toxicológicas del Instituto Nacional de Salud vigente en la fecha del estudio, como: leve, con ingestión menor de 20 mg/kg y paciente asintomático o con vómito, diarrea o efecto corrosivo; moderada, con ingestión entre 20 y 40 mg/kg, o paciente con síntomas de intoxicación leve y, además, con toxicidad sistémica más fibrosis pulmonar; y grave, con ingestión mayor de 40 mg/kg, perforación del tubo digestivo o falla orgánica multisistémica (31).

Los exámenes complementarios iniciales se tomaron en el día uno y, los finales, entre el segundo y quinto días (en caso de registros consecutivos incompletos, se calculó el promedio de los valores); los datos de las demás variables se extrajeron del registro del día de ingreso.

Se utilizó el test de Kolmogórov -Smirnov con todas las variables cuantitativas para establecer si había distribución normal o no; en los casos de distribución normal, estas se reportaron como medias y desviación estándar, y en caso contrario, como medianas y rango intercuartílico.

Las variables cualitativas se reportaron con sus respectivas frecuencias y porcentajes. Las relaciones, medidas con odds ratio (OR), de la variable dependiente (condición final) con variables categóricas se analizaron con pruebas de ji al cuadrado de homogeneidad y con variables cuantitativas mediante U de Mann Whitney (sin distribución normal; en caso de encontrar diferencias se consideró aplicar la prueba de la mediana o en su defecto

categorizarlas con criterios teóricos y de su distribución) o t de Student para muestras independientes (con distribución de Gauss, previa verificación de homocedasticidad con test de Levene y en caso de heterocedasticidad se emplea test de Welch). Para controlar la confusión, se hizo un análisis multivariado con regresión logística binaria en el que solamente se incluyeron aquellas variables con una pérdida de datos inferior al 20 %. Se establecieron intervalos de confianza (IC) del 95 % y un nivel de significación de 5 %; los análisis se hicieron en el programa *Statistical Package for Social Science™*, versión 25 (Chicago, IL, USA; licencia de la Universidad Cooperativa de Colombia). El diagrama de caja y bigotes fue diseñado en el lenguaje R, versión 4.1.1.

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, pues únicamente se revisaron las historias clínicas. Fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Bioética del Hospital Universitario Departamental de Nariño y por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Cooperativa de Colombia en Pasto.

## Resultados

Se recolectó la información de 299 registros y, después de la exclusión, se analizaron 160 casos. Las características sociodemográficas, clínicas y complementarias de los pacientes, se presentan en el cuadro 1, y su relación con la condición final de los pacientes, así como el análisis multivariado, se resumen en el cuadro 2. En la figura 1, se presentan los lugares de procedencia de los pacientes y un resumen de la proporción de casos de intoxicación con paraquat por municipio.

La mediana de edad de los pacientes fue de 22,5 años (rango intercuartílico, RIC: –9,75 años), con una distribución no gaussiana (Kolmogórov Smirnow: 0,192716;  $p < 0,001$ ); aproximadamente el 76 % de los pacientes tenía edades entre los 14 y los 30 años. La mediana de edad de los pacientes supervivientes fue de 23 años (RIC=10) y la de los fallecidos, de 21 (RIC=10,75), sin diferencia evidente entre estas (U de Mann-Whitney de 2,023 y  $p = 0,26$ ; prueba de la mediana: 2,65 y  $p = 0,1$ ).

En cuanto a las características clínicas, en el 39,37 % ( $n = 63$ ) de los casos no se supo la cantidad de paraquat ingerida y, de este porcentaje, el 26,98 % de los pacientes falleció ( $n = 17$ ); en uno de los casos no se conoció la condición final del paciente. Cerca del 75 % de ellos permaneció hospitalizado entre 1 y 10 días. La tasa de letalidad fue de 23,8 % ( $n = 38$ ). La figura 2 muestra la distribución de los días de estancia por condición final de los pacientes.

Las mujeres gestantes representaron el 7,1 % de los casos; su edad promedio era de 19,5 años y la mayoría tenía más de 20 semanas de gestación; en todos estos casos, la intoxicación se debió a la ingestión voluntaria con finalidad suicida.

Después del análisis ajustado, se determinó que el tiempo de estancia hospitalaria, la frecuencia cardíaca y la creatinina inicial, fueron las características relacionadas con la condición final de los pacientes intoxicados con paraquat.

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas, clínicas y complementarias de los pacientes intoxicados con paraquat. Departamentos de Nariño y Putumayo, Colombia, 2013- 2018

Característica	Categorías	n (%)	Condición final n (%)	
			Vivo	Muerto
<b>Sociodemográficas</b>				
Sexo	Masculino	89 (55,6)	68 (77,3)	20 (22,7)
	Femenino	71 (44,4)	53 (74,6)	18 (25,4)
Departamento	Nariño	88 (55)	67 (77)	20 (23)
	Putumayo	72 (45)	54 (75)	18 (25)
Procedencia	Rural	132 (82,5)	101 (77,1)	30 (22,9)
	Urbano	28 (17,5)	20 (71,4)	8 (26,8)
Escolaridad	Con estudios	82 (51,25)	70 (85,4)	12 (14,6)
	Otros	78 (48,75)	51 (66,2)	26 (33,8)
Ocupación	Desconocido	63 (39,4)	38 (61,3)	24 (38,7)
	Agricultor	41 (25,6)	34 (82,9)	7 (17,1)
	Ama de casa	27 (16,9)	27 (100)	0 (0)
	Otros	29 (18,1)	22 (75,9)	7 (24,1)
Régimen de salud	Subsidiado	133 (83,1)	100 (75,8)	32 (24,2)
	No subsidiado	27 (16,9)	21 (77,8)	6 (22,2)
<b>Clínicas cualitativas</b>				
Cantidad ingerida (gravedad)	Moderada	124 (77,5)	99 (80,5)	24 (19,5)
	Grave	36 (22,5)	22 (61,1)	14 (38,9)
Compromiso	Digestivo	58 (36,25)	51 (87,9)	7 (12,1)
	Sin compromiso	52 (32,5)	49 (96,1)	2 (3,9)
	Renal	27 (16,88)	13 (48,1)	14 (51,9)
Falla renal	Otros	23 (14,37)	8 (34,8)	15 (65,2)
	Sin falla renal	106 (66,3)	93 (88,6)	12 (11,4)
Diálisis	Con falla renal	54 (33,7)	28 (51,9)	26 (48,1)
	No	142 (88,8)	114 (80,9)	27 (19,1)
Vía de exposición	Sí	18 (11,2)	7 (38,9)	11 (61,1)
	Oral	152 (95)	113 (74,8)	38 (25,2)
Causa	Otra	8 (5)	8 (100)	0 (0)
	Intencional	141 (88,1)	108 (77,1)	32 (22,9)
Tiempo entre ingestión y atención médica	No intencional	19 (11,9)	13 (68,4)	6 (31,6)
	Mayor de 24 horas	104 (65 %)	81 (77,9)	23 (22,1)
Tiempo de estancia hospitalaria (categorizada)	Menor de 24 horas	56 (35 %)	40 (27,7)	15 (27,3)
	1 a 5 días	55 (34,4)	37 (67,3)	18 (32,7)
	6 a 10 días	66 (41,2)	52 (78,8)	14 (21,2)
	11 días o más	38 (23,8)	32 (84,2)	6 (15,8)
Frecuencia cardíaca (categorizada)	Sin dato	1 (0,6)	-	-
	Menor de 60 lpm**	4 (2,5)	3 (100)	0 (0)
	Entre 60 y 100 lpm**	138 (86,2)	111 (80,4)	27 (19,6)
Glóbulos blancos (valor inicial)	Mayor de 100 lpm**	18 (11,3)	7 (38,9 %)	11 (61,1)
	0 a 11.000 por mm <sup>3</sup>	50 (31,25)	44 (88)	6 (12)
	Más de 11.000 a 16.000 por mm <sup>3</sup>	44 (27,5)	36 (81,8)	8 (18,2)
	Más de 16.000 a 20.000 por mm <sup>3</sup>	22 (13,75)	16 (72,7)	6 (27,3)
	Más de 20.000 por mm <sup>3</sup>	14 (8,75)	6 (42,9)	8 (57,1)
	Sin dato	30 (18,75)	-	-
<b>Condición final (medida de tendencia central – dispersión–)</b>				
Característica	Medida de tendencia central (dispersión)*	Porcentaje de datos perdidos (n)	Condición final	
			Vivo	Muerto
<b>Clínicas cuantitativas</b>				
Tiempo de estancia hospitalaria	7 días (RIC 6)	0,63 % (1)	7 (RIC: 6)	6 (RIC: 5,25)
TA** sistólica	118 mm Hg (RIC 19,25)	1,25 % (2)	118 (RIC: 18)	120 (RIC: 25,5)
TA** diastólica	70 mm Hg (RIC 15)	1,25 % (2)	70 (RIC: 10)	70 (RIC: 20)
TA** media	85,3 mm Hg (RIC 13,33)	1,25 % (2)	85,3 (RIC: 12,3)	85 (RIC: 17,5)
Temperatura	36,2 °C (RIC 0,5)	0,63 % (1)	36,3 (RIC: 0,5)	36,1 (RIC: 0,7)
Frecuencia cardíaca	80 lpm** (RIC 4)	0 (0)	80 (RIC: 13)	81,5 (RIC: 30,25)
Frecuencia respiratoria	18 rpm** (RIC 2)	0 (0)	18 (RIC: 2)	16 (RIC: 4)
Hemoglobina inicial	14,11 mg/dl (DE=1,91)	18,75 % (30)	14,14 (DE=1,92)	14 (DE=1,9)
Hemoglobina final	13,35 mg/dl (DE=1,86)	40 % (64)	13,33 (DE=1,78)	13,45 (DE=2,28)
Hematocrito inicial	41,91 % (DE 5,21)	18,75 % (30)	42 (DE=5,17)	41,55 (DE=5,46)
Hematocrito final	39,62 (DE=5,31)	40 % (64)	39,6 (DE=5,08)	39,71 (DE=6,54)

Glóbulos blancos (valor inicial)	12.600 por mm <sup>3</sup> (RIC=7400)	18,75 % (30)	12.300 (RIC: 6725)	16.050 (RIC: 12225)
Glóbulos blancos (valor final)	10.700 por mm <sup>3</sup> (RIC=5060)	40 % (64)	9.875 (RIC: 4588)	13.650 (RIC: 7214)
Diferencial de neutrófilos inicial	82,1 % (RIC=16,25)	19,4 % (31)	80 (RIC: 15,9)	89,6 (RIC: 9,9)
Diferencial de neutrófilos final	71,1% (RIC=24,68)	40 % (64)	66,95 (RIC: 23,1)	84,9 (RIC: 11,2)
Plaquetas (valor inicial)	278.346,2 por mm <sup>3</sup> (DE=70.973,38)	18,75 % (30)	276.863 (DE=69963)	283.750 (DE=75616)
Plaquetas (valor final)	262.833,3 por mm <sup>3</sup> (RIC=71750)	40 % (64)	262333 (RIC: 72625)	267250 (RIC: 58125)
Nitrógeno ureico inicial	15 mg/dl (RIC= 22,05)	27,5 % (44)	13 (RIC: 13,75)	38 (RIC: 55,3)
Nitrógeno ureico final	20,5 mg/dL (RIC=28,67)	30,63 % (49)	13 (RIC: 22)	48,21 (RIC: 23,42)
Sodio inicial	136,6 mEq/l (RIC=4,22)	38,75 % (62)	136,75 (RIC: 4,53)	135,95 (RIC: 3,88)
Sodio final	136,6 mEq/L (RIC=5,56)	45 % (72)	136,13 (RIC: 4,7)	138,97 (RIC: 6,83)
Potasio inicial	3,6 mEq/L (RIC=0,6)	37,5 % (37,5)	3,6 (RIC: 0,5)	3,6 (RIC: 0,83)
Potasio final	3,44 mEq/L (DE=0,49)	40,63 % (65)	3,46 (DE=0,45)	3,38 (DE=0,64)
Glucemia inicial	102 mg/dl (RIC=27)	38,13 % (61)	98,65 (RIC: 20,75)	116 (RIC: 42,5)
Glucemia final	105,35 mg/dl (DE=27,78)	90% (144)	105,78 (DE=30,44)	104,05 (DE=21,42)
AST** inicial	28 U/L (RIC=30,25)	25 % (40)	25 (RIC: 13,25)	100 (RIC: 136,5)
AST** final	23,33 (RIC=25)	40,63 % (65)	20,5 (RIC: 12,25)	182 (RIC: 144)
ALT** inicial	20.5 (RIC=22,75)	25 % (40)	20 (RIC: 12)	129 (RIC: 187,75)
ALT** final	20 (RIC=32)	40,63 % (65)	17,5 (RIC: 21,63)	187,67 (RIC: 151)
Bilirrubina total inicial	1,1 mg/dl (RIC=0,7)	55,63 (89)	0,9 (RIC 0,75)	1,55 (RIC: 5,6)
Bilirrubina total final	1,3 mg/dl (RIC=4,65)	73,13 (117)	1 (RIC 0,68)	7,5 (RIC: 4,8)
Bilirrubina indirecta inicial	0,8 mg/dl (RIC=0,69)	54,38 (87)	0,7 (RIC: 0,7)	1 (RIC: 1,65)
Bilirrubina indirecta final	0,92 mg/dl (RIC=1,4)	73,75 (118)	0,72 (RIC: 0,5)	2,52 (RIC: 2,53)
Bilirrubina directa inicial	0,2 mg/dl (RIC=0,28)	54,38 (87)	0,2 (RIC: 0,17)	0,9 (RIC: 4,4)
Bilirrubina directa final	0,3 mg/dl (RIC=3,47)	73,8 (118)	0,2 (RIC: 0,19)	5,17 (RIC: 3,38)
Creatinina inicial	1,12 mg/dl (RIC=2,63)	19,38 (31)	0,93 (RIC: 0,65)	3,94 (RIC: 5,14)
Creatinina final	1,25 mg/dl (RIC=3,3)	31,25 (50)	1,02 (RIC: 1,92)	4,8 (RIC: 3,22)

\* Las medias se reportan con desviación estándar (DE) y las medianas, con rango intercuartílico (RIC)

\*\* TA: tensión arterial

lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

**Cuadro 2.** Relación de las características sociodemográficas, clínicas y complementarias de los pacientes intoxicados con paraquat con su condición final, departamentos de Nariño y Putumayo, Colombia, 2013-2018

Variables	Característica	Categorías	OR crudo (IC)	p	OR ajustado (IC)	p
Sociodemográficas	Sexo	Masculino	1,14 (0,55-2,38)	0,7		
		Femenino	0,87 (0,42-1,8)	0,7		
	Departamento	Nariño	1,11 (0,54-2,33)	0,77		
		Putumayo	0,9 (0,43-1,86)	0,77		
	Procedencia	Rural	1,35 (0,54-3,33)	0,52		
		Urbano	0,74 (0,3-1,86)	0,52		
	Escolaridad	Con estudios	0,34 (0,15-0,73)	0,005	6,43	0,07
		Otros	2,97 (1,37-6,44)	0,005	(0,86-48,18)	
	Ocupación	Desconocido	3,74 (1,75-8,03)	< 0,001		
		Agricultor	0,58 (0,23-1,44)	0,234	Datos perdidos en más del 20 %	
Ama de casa		Ninguna falleció	0,001			
Otros		1,02 (0,4-2,6)	0,973			
Régimen de salud	Subsidiado	1,12 (0,42-3,02)	0,823			
	No subsidiado	0,89 (0,33-2,38)	0,823			
Clínicas (cualitativas)	Cantidad ingerida (gravedad)	Moderada	0,38 (0,17-0,85)	<b>0,016</b>	2,77	
		Grave	2,63 (1,17-5,87)	<b>0,016</b>	(0,37-20,98)	
	Compromiso	Digestivo	0,31 (0,13-0,76)	<b>0,008</b>	1,4 (0,1-18,8)	
		Sin compromiso	0,082 (0,02-0,36)	< <b>0,001</b>	Indicador	
		Renal	4,85 (2,02-11,63)	< <b>0,001</b>	10,3 (0,45-237,11)	
		Otros	9,21 (3,5-24,26)	< <b>0,001</b>	9,5 (0,5-180,76)	
	Falla renal	Sin falla renal	0,14 (0,06-0,31)	< <b>0,001</b>	1,4 (0,12-16,61)	0,788
		Con falla renal	7,2 (3,22-16,08)	< <b>0,001</b>		
	Diálisis	No	0,15 (0,05-0,43)	< <b>0,001</b>	1,07 (0,06-18,78)	0,962
		Sí	6,63 (2,35-18,7)	< <b>0,001</b>		
	Vía de exposición	Oral	No estimable	0,23		
		Otra	Ninguno falleció	0,23		
	Causa	Intencional	0,64 (0,23-1,82)	0,58		
No intencional		1,56 (0,55-4,35)	0,58			
Tiempo entre ingestión y atención médica	Mayor de 24 horas	0,75 (0,36-1,61)	0,47			
	Menor de 24 horas	1,33 (0,62-2,78)	0,47			

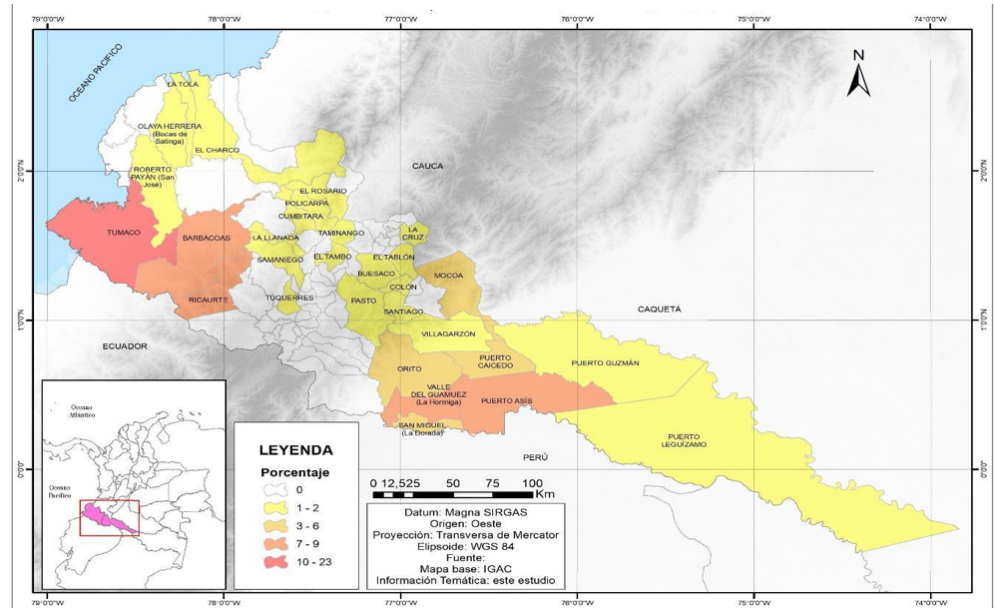
	Característica	Prueba estadística	Valor estadístico	p	OR ajustado (IC)	p
Clínicas (cuantitativas)	Tiempo de estancia*	U de Mann-Whitney	1.749,5	<b>0,026</b>	<b>0,124 (0,03-0,6)</b>	<b>0,009</b>
		Prueba mediana	1,918	0,166		
	TA** sistólica	U de Mann-Whitney	2159	0,673		
	TA** diastólica	U de Mann-Whitney	1980	0,234		
	TA** media	U de Mann-Whitney	2.041	0,37		
	Temperatura	U de Mann-Whitney	2.248,5	0,9		
	Frecuencia cardíaca*	U de Mann-Whitney	1.771	<b>0,032</b>	<b>35,65 (1,44-884,78)</b>	<b>0,029</b>
		Prueba mediana	2,25	0,134		
	Frecuencia respiratoria	U de Mann-Whitney	1.542	<b>0,001</b>	1,29 (0,85-1,96)	0,227
		Prueba mediana	6,61	<b>0,014</b>		
	Hemoglobina inicial	t de Student	0,339	0,735		
	Hemoglobina final	t de Student	-0,235	0,815		
	Hematocrito inicial	t de Student	0,402	0,688		
	Hematocrito final	t de Student	-0,072	0,943		
	Glóbulos blancos inicial*	U de Mann-Whitney	933,5	<b>0,005</b>	1,52 (0,57-4,05)	0,406
		Prueba mediana	2,514	0,113		
	Glóbulos blancos final	U de Mann-Whitney	284	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	9,075	0,003		
	Diferencial de neutrófilos inicial	U de Mann-Whitney	634	<0,001	1,04 (0,93-1,16)	0,481
		Prueba mediana	13,52	<0,001		
	Diferencial de neutrófilos final	U de Mann-Whitney	178	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	16,88	<0,001		
	Plaquetas inicial (278.346,2)	t de Student	-0,453	0,651		
	Plaquetas final (262.833,3)	U de Mann-Whitney	568,5	0,482		
	Nitrógeno ureico inicial	U de Mann-Whitney	412	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
	Nitrógeno ureico final	Prueba mediana	25,968	<0,001		
		U de Mann-Whitney	214	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	22,438	<0,001		
	Sodio inicial	U de Mann-Whitney	774	0,6		
	Sodio final	U de Mann-Whitney	419	0,9		
	Potasio inicial	U de Mann-Whitney	823,5	0,773		
	Potasio final	t de Student (Welch)	0,538	0,596		
	Glucemia inicial	U de Mann-Whitney	23	0,953		
	Glucemia final	t de Student	0,104	0,918		
	AST** inicial	U de Mann-Whitney	150	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	30,17	<0,001		
	AST** final	U de Mann-Whitney	31,5	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	15,87	<0,001		
	ALT** inicial	U de Mann-Whitney	393,5	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	14,19	<0,001		
	ALT** final	U de Mann-Whitney	69,5	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	16,60	<0,001		
	Bilirrubina total inicial	U de Mann-Whitney	259,5	<b>0,004</b>	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	2,11	0,146		
	Bilirrubina total final	U de Mann-Whitney	17,5	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %	
		Prueba mediana	12,86	<0,001		
	Bilirrubina indirecta inicial	U de Mann-Whitney	377	0,058		
Bilirrubina indirecta final	U de Mann-Whitney	31,5	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %		
	Prueba mediana	10,631	<b>0,001</b>			
Bilirrubina directa inicial	U de Mann-Whitney	167	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %		
	Prueba mediana	12,68	<0,001			
Bilirrubina directa final	U de Mann-Whitney	16	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %		
	Prueba mediana	9,518	<b>0,002</b>			
Creatinina inicial	U de Mann-Whitney	343	<0,001	<b>1,73 (1,23-2,44)</b>	<b>0,002</b>	
	Prueba mediana	30,594	<0,001			
Creatinina final	U de Mann-Whitney	199	<0,001	Datos perdidos en más del 20 %		
	Prueba mediana	17,661	<0,001			

\* Se incluyen las variables categorizadas (ordinales) en el análisis multivariado

\*\* TA: tensión arterial

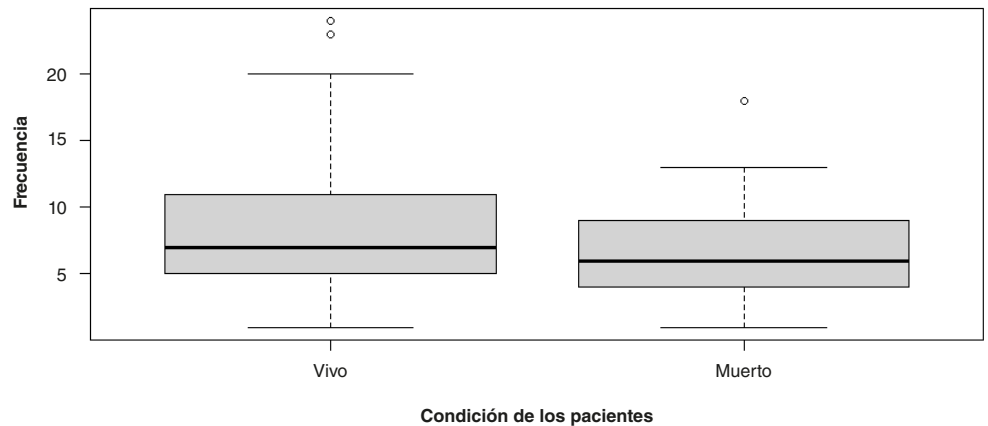
lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

Se resaltan en negrilla los valores de p menores a 0,05.



Fuente: Mapa base Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC)

**Figura 1.** Casos de intoxicación por paraquat atendidos en el hospital de tercer nivel, departamentos de Nariño y Putumayo, Colombia, 2013-2018



**Figura 2.** Distribución de los días de estancia hospitalaria según la condición final de los pacientes intoxicados por paraquat en un hospital de tercer nivel de complejidad en Pasto, Colombia, 2013-2018

### Discusión

En el estudio se encontró que la mayoría de los pacientes era de sexo masculino, con edades comprendidas en las tres primeras décadas de la vida, procedentes de áreas rurales de Nariño, pertenecientes al régimen subsidiado de salud y con algún grado de escolaridad. Estos hallazgos coinciden con los de otros trabajos (12,25,32-34).

Según la OMS, cerca de 703.000 personas se suicidan cada año ingiriendo paraquat, lo cual es la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años; el 77 % de estos eventos fatales sucede en países de bajos y medianos ingresos, y la mayoría de ellos tiene lugar en zonas rurales agrícolas (24). A pesar de que en el presente estudio se reportaron cifras de intoxicación más elevadas en la zona rural, posiblemente debido a las condiciones de vida deficientes y al impacto significativo del conflicto armado entre los agricultores, también la pobreza y el desempleo se asocian con las ideas y el comportamiento suicidas en estas poblaciones (25).



Asimismo, la mayor parte de los pacientes ingirieron la sustancia con fines suicidas, lo que concuerda con el hecho de que alrededor de un 20 % de todos los suicidios se cometen por intoxicación con plaguicidas (24,32).

En cuanto a las características clínicas, se determinó que una gran parte de los pacientes presentaba intoxicaciones moderadas, con compromiso digestivo y sin falla renal, y no requirieron diálisis. Proporcionalmente, la vía de intoxicación más frecuente fue la oral, sin que se encontraran diferencias entre esta circunstancia, o entre los signos vitales (salvo la frecuencia cardiaca) al comparar por condición final de los pacientes, hecho que no coincide con lo reportado en otros estudios, los cuales informan que la mayoría de los pacientes intoxicados presenta compromiso renal, pulmonar, metabólico y neurológico. Probablemente, ello se deba a que los pacientes ingresaron tardíamente a los servicios de salud de tercer nivel, a que el tiempo de la toma de los exámenes de laboratorio para el seguimiento no está estandarizado, y a que este tipo de productos adulterados se vende en la zona fronteriza con Ecuador (35-37).

En un estudio reciente en Antioquia, se reportó que la mayoría de los pacientes intoxicados con paraquat presentaba una afectación leve, discordancia que se debería a las diferencias regionales y a los diferentes tamaños de la población en cada estudio (34). Otra consideración en este sentido es que la mayoría de los estudios describe los compromisos orgánicos que conducen al deceso del paciente, mas no los efectos locales del contacto con el herbicida.

En cuanto a la distancia geográfica, la mayoría de los casos arribaron al hospital de tercer nivel más de 24 horas después de la exposición, lo que incide en su manejo terapéutico y el resultado clínico (38). Cabe anotar que no se encontraron artículos recientes que reporten la relación entre el tiempo de atención y la letalidad.

Se debe considerar que tres variables son categorizadas de modo ordinal para su análisis dado que presentan diferencias entre grupos (mas no en sus medianas). La primera fue el tiempo de estancia hospitalaria, categorizada con base en la experiencia clínica de la autora principal, quien, además del análisis estadístico de la distribución (figura 2), ha observado que los pacientes con evolución clínica y resultados complementarios desfavorables entre el quinto y el noveno día, tienen mayor riesgo de morir (39). La segunda fue la frecuencia cardíaca, clasificada como baja (bradicardia), normal o alta (taquicardia) (40). La tercera fue el número inicial de glóbulos blancos, tomando el valor mínimo como nulo (únicamente un paciente vivo y un paciente fallecido presentaron leucopenia, es decir, un conteo inferior a 4.000 células/mm<sup>3</sup>); el conteo normal se consideró hasta 11.000 por mm<sup>3</sup>; un valor de 16.000 por mm<sup>3</sup> como punto de corte, basado en la mediana de los pacientes fallecidos (16.050 por mm<sup>3</sup> en este estudio) y que, además, es próximo al de 15.500 por mm<sup>3</sup> reportado en un estudio en Irán; y, por último, uno de 20.000 por mm<sup>3</sup>, considerado en un estudio asiático como indicativo de mal pronóstico en pacientes intoxicados con paraquat (8,41,42).

A propósito de la mortalidad de pacientes intoxicados con paraquat, en el análisis ajustado de esta investigación se encontró que la muerte se relacionaba con características como tiempo de hospitalización, frecuencia cardiaca y creatinina en el momento del ingreso. Estudios en otras regiones indican como predictores de mal pronóstico a la cantidad ingerida, un nivel alto de creatinina, hiperamilasemia, hiperglucemia, niveles elevados de

lactato y compromiso multiorgánico (26-30,43,44). Lee, *et al.*, afirman, en detalle, que el 23,75 % de los pacientes fallecen después de la intoxicación por paraquat al referir factores como la cantidad ingerida, las condiciones clínicas y la alteración de los parámetros de laboratorio, entre otros (45).

Esto concuerda con los resultados expuestos por Xu, *et al.*, quienes sostienen que la función renal anormal en el momento de la admisión y la lesión renal aguda son factores independientes de mortalidad (46). En contraste, en el presente estudio, fueron el tiempo de hospitalización y la frecuencia cardíaca los que se relacionaron con la mortalidad, lo que no tiene precedentes en publicaciones previas. Según algunos autores, otros factores de mal pronóstico en el paciente intoxicado con paraquat son la elevación de los niveles de glucemia y AST (8,47); no obstante, en este estudio, ni el nivel de la glucemia ni la elevación de las transaminasas (ni los resultados de ningún otro examen complementario, con excepción de la creatinina inicial), se asociaron con la condición final del paciente.

Un grupo especial afectado fue el de las mujeres gestantes, lo que coincide con otras publicaciones previas: Trakulsrichai, *et al.*, describen que el 94,4 % de las pacientes ingirieron el paraquat intencionalmente, que la edad media fue de 22,7 años y la edad gestacional, de 23,1 semanas (48). Un vacío en la investigación de las intoxicaciones por paraquat es el referente a los efectos del bipiridilo en los fetos, lo que requiere estudios de seguimiento en los supervivientes.

Se encontraron varias publicaciones en la región de Antioquia referentes a la intoxicación con paraquat (34,49,50). En un estudio de cohorte retrospectivo de 67 casos durante siete años, se reportaron como factores relacionados con la mortalidad: dosis ingerida, carácter intencional de la ingestión, edad, ser hombre y elevación de algunos parámetros de laboratorios (34). Sin embargo, en el análisis de supervivencia y las comparaciones de grupos, no se consideró a toda la cohorte, sino solo a los pacientes fallecidos. Pese a su diseño transversal, en nuestro estudio se consideraron todos los casos en las comparaciones de grupos y el test de normalidad de Kolmogórov-Smirnov para variables cuantitativas (a diferencia del estudio en Antioquia, que utilizó el test de Shapiro-Wilk en una población mayor de 50 casos) (34).

Entre las limitaciones del presente estudio, se encuentran las relacionadas con el tipo de estudio, el cual no permite establecer la secuencia de los acontecimientos (exposición - enfermedad), ni la relación causal. También, hubo sesgo de confusión en cuanto a los antecedentes de los pacientes, pues no se contó con esta información en los registros, así como sesgo de información en todas las variables de laboratorio debido a la migración de los datos de una plataforma institucional a otra. Otra anotación importante es el subregistro de este tipo de eventos, lo que ocasiona pérdida de datos (como los de gases arteriales de control o registros regulares estandarizados de exámenes paraclínicos durante la estancia hospitalaria) y limita el análisis multivariado (51,52). Estas limitaciones no permitieron el análisis de los resultados de los exámenes de laboratorio finales ni de la cantidad de tóxico ingerido por los pacientes y, por lo tanto, tampoco de la variación de los resultados de los exámenes complementarios. En el estudio no se aplicaron escalas pronósticas, pero sí se evaluó su evolución con ayudas diagnósticas.

Para concluir, la proporción de letalidad entre los pacientes del estudio fue mayor en aquellos con estancias hospitalarias cortas (1 a 5 días y 6 a

10 días), frecuencias cardíacas elevadas y niveles elevados de creatinina al ingreso. El estudio puede ser útil como fundamento para la elaboración de una escala de gravedad que permita detectar a los pacientes de forma temprana e intervenir oportunamente.

### Agradecimientos

Agradecemos al Hospital Universitario Departamental de Nariño y a la Universidad Cooperativa de Colombia en Pasto, Colombia, por permitir el desarrollo de este trabajo.

### Referencias

1. Nabih Z, Amiar L, Abidli Z, Windy M, Soulaymani A, Mokhtari A, *et al.* Epidemiology and risk factors of voluntary pesticide poisoning in Morocco (2008-2014). *Epidemiol Health.* 2017;39:1-7. <https://doi.org/10.4178/epih.e2017040>
2. World Health Organization (WHO). Safer access to pesticides for suicide prevention: Experiences from community interventions. Geneva: WHO Document Production Services; 2016. p. 28.
3. Quinteros E, Suárez S, Oliva J, Romero M. Factores de riesgo de intoxicaciones agudas por plaguicidas en El Salvador durante el año 2017. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud.* 2019;2:40-50. <https://doi.org/10.5377/alerta.v2i1.7526>
4. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, *et al.* The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *J Affect Disord.* 2017;219:93-104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.002>
5. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015;386:2287-323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00128-2)
6. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health.* 2007;7:357. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-357>
7. Marín M, Berrouet MC. Intoxicación por paraquat. *Rev CES Med.* 2016;30:114-21. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.30.1.13>
8. Oghabian Z, Williams J, Mohajeri M, Nakhaee S, Shojaeepour S, Amirabadizadeh A, *et al.* Clinical features, treatment, prognosis, and mortality in paraquat poisonings: A hospital-based study in Iran. *J Res Pharm Pract.* 2019;8:129-36. [https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP\\_18\\_71](https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_18_71)
9. Huang J, Xuan D, Li X, Ma L, Zhou Y, Zou H. The value of APACHE II in predicting mortality after paraquat poisoning in Chinese and Korean population. A systematic review and meta-analysis. *Medicina.* 2017;96:e6838. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006838>
10. Ko DR, Chung SP, You JS, Cho S, Park Y, Chun B, *et al.* Effects of Paraquat ban on herbicide poisoning-related mortality. *Yonsei Med J.* 2017;58:859-66. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.859>
11. Instituto Nacional de Salud. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por sustancias químicas en Colombia, 2008-2015. Fecha de consulta: 1 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2022%202017%20num%202.pdf>
12. Buendía JA, Restrepo GJ, Zuluaga AF. Burden of paraquat poisoning in the department of Antioquia, Colombia. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20:1-7. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0291-0>
13. Chaparro P, Castañeda C. Mortality due to pesticide poisoning in Colombia, 1998-2011. *Biomédica.* 2015;35(Supl.2):90-102. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2472>
14. World Health Organization (WHO). Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación de 2019. Fecha de consulta: 1 de julio del 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240005662>

15. Department of Health and Human Services. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards 2017. Fecha de consulta: 1 de julio del 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-149/pdfs/2005-149.pdf>
16. Baer KN. Encyclopedia of Toxicology (Second edition): Paraquat. Bethesda-EEUU: Academic Press; 2005. p. 329-30. <https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-toxicology/wexler/978-0-08-054800-5>
17. Gil HW, Hong JR, Jang SH, Hong SY. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci.* 2014;29:1441-9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.11.1441>
18. Feng S, Gao J, Li Y. A retrospective analysis of leucocyte count as a strong predictor of survival for patients with acute paraquat poisoning. *PLoS ONE.* 2018;13:e0201200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201200>
19. Feng MX, Li YN, Ruan WS, Lu Y. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Sci Rep.* 2018;8:11587. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29800-0>
20. Gómez U, Cuesta F, Benavides C, Angulo N, Llinás V, Quinceno L, *et al.* Impacto en la mortalidad de un tratamiento conjugado, en pacientes intoxicados no ocupacionalmente, con paraquat en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, entre agosto de 2002 y agosto de 2003. *Iatreia.* 2004;17:24-33.
21. Souza LP, Romanholo RA, Vasconcellos C. Survival rate after paraquat poisoning: Impact of emergency clinical and laboratory variables. *Rev Rene.* 2021;22:e70836. <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20212270836>
22. Subbiah R, Tiwari RR. The herbicide paraquat-induced molecular mechanisms in the development of acute lung injury and lung fibrosis. *Crit Rev Toxicol.* 2021;51:36-64. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1864721>
23. Su Y, Liu W, Dong G, Qian Z, Gurram N, Liu E, *et al.* Investigation of simple, objective, and effective indicators for predicting acute paraquat poisoning outcomes. *Toxicol Industrial Health.* 2020;36:417-26. <https://doi.org/10.1177/0748233720933522>
24. Souza LP, Lima MG, Viana RA, Romanholo RA, Vasconcellos C. Intoxicação parenteral por herbicida: estamos preparados para o cuidar? *Nursing (São Paulo).* 2020;23:4486-93. <https://doi.org/10.36489/nursing.20201231267p4486-4501>
25. Gao L, Yuan H, Xu E, Liu J. Toxicology of paraquat and pharmacology of the protective effect of 5-hydroxy-1-methylhydantoin on lung injury caused by paraquat based on metabolomics. *Sci Rep.* 2020;10:1790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58599-y>
26. Huang C, Bai L, Xue X, Peng L, Jiang J, Zhang X. Hyperamylasemia as an early predictor of mortality in patients with acute paraquat poisoning. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520910037. <https://doi.org/10.1177/0300060520910037>
27. Li A, Li W, Hao F, Wang H. Early stage blood purification for Paraquat poisoning: A multicenter retrospective study. *Blood Purif.* 2016;42:93-9. <https://doi.org/10.1159/000445991>
28. Feng MX, Li YN, Ruan WS, Lu YQ. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Sci Rep.* 2018;8:11587. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29800-0>
29. Hao G, Wang D, Sun Y, Yu J, Lin F, Cao H. Association of blood glucose and lipid levels with complete blood count indices to establish a regression model. *Biomed Rep.* 2017;6:339-45. <https://doi.org/10.3892/br.2017.852>
30. Hu L, Lin F, Li H, Tong C, Pan Z, Li J, *et al.* An intelligent prognostic system for analyzing patients with paraquat poisoning using arterial blood gas indexes. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2017;84:78-85. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.11.004>
31. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía para el manejo de emergencias toxicológicas. Bogotá-Colombia: Minsalud; 2017. p. 8-95. Fecha de consulta: 8 de abril de 2022. Disponible en: <https://actualisalud.com/images/stories/emergenciastoxicologicas.pdf>
32. Ballesteros D, Oviedo AS, Palacios JM, García C. Intoxicación por paraquat y uso de terapias de remoción extracorpórea: reporte de 7 casos y revisión de literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2021;21:94-104. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.02.001>
33. Quinteros E, Tamayo S, Marín JO, Placeres MR. Factores de riesgo de intoxicaciones agudas por plaguicidas en El Salvador durante el año 2017. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud.* 2019;2:40-50. <https://doi.org/10.5377/alerta.v2i1.7526>

34. Chinchilla-Escobar EC, Zapata-Ospina JP, Peña-Acevedo LM, Pineda-Álvarez M. Evaluación longitudinal de los factores asociados con la mortalidad en la intoxicación por paraquat. *Anales RANM*. 2021;138:72-81. <https://doi.org/10.32440/ar.2021.138.01.rev08>
35. Wunnapuk K, Liu X, Peake P, Gobe G, Endre Z, Grice JE, *et al*. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat. *Toxicol Lett*. 2013;222:280-8. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.003>
36. Mohamed F, Buckley NA, Jayamanne S, Pickering JW, Peake P, Palangasinghe C, *et al*. Kidney damage biomarkers detect acute kidney injury but only functional markers predict mortality after paraquat ingestion. *Toxicol Lett*. 2015;237:140-50. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.008>
37. Lu MF, Xu JY, Fan L. A five-year follow-up report on lung imaging and exercise endurance of a patient with paraquat poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2022;40:142-5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20210621-00299>
38. Hong SY, Lee JS, Sun IO, Lee KY, Gil HW. Prediction of patient survival in cases of acute paraquat poisoning. *PLoS ONE*. 2014;9:e111674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111674>
39. Rivera-Ordóñez AC, Mora-Benítez DA, Ordóñez-Zarama YA. Intoxicación por paraquat y convulsiones: a propósito de un caso en una institución de salud de Pasto, Nariño. *Med UPB*. 2020;39:60-5. <https://doi.org/10.18566/medupb.v39n2.a10>
40. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, *et al*. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(Suppl.2):S366-468. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000916>
41. Gao Y, Liu L, Li T, Yuan D, Wang Y, Xu Z, *et al*. A novel simple risk model to predict the prognosis of patients with paraquat poisoning. *Sci Rep*. 2021;11:237. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80371-5>
42. Chen CK, Chen YC, Mégarbane B, Yeh YT, Chaou CH, Chang CH, *et al*. The acute paraquat poisoning mortality (APPM) score to predict the risk of death in paraquat-poisoned patients. *Clin Toxicol*. 2021;60:446-50. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1979234>
43. Lee Y, Lee JH, Seong AJ, Hong CK, Lee HJ, Shin DH, *et al*. Arterial lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with paraquat intoxication. *Clin Toxicol*. 2012;50:52-6. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.639716>
44. Li S, Zhao D, Li Y, Gao J, Feng S. Arterial lactate in predicting mortality after paraquat poisoning: A meta-analysis. *Med Baltim*. 2018;97:e11751. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011751>
45. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health*. 2002;18:201-6. <https://doi.org/10.1191/0748233702th141oa>
46. Chen CK, Chen YC, Mégarbane B, Yeh YT, Chaou CH, Chang CH, *et al*. The acute paraquat poisoning mortality (APPM) score to predict the risk of death in paraquat-poisoned patients. *Clin Toxicol*. 2021;59. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1979234>
47. Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Adib N, Safaeian L. Is there a relationship between admission blood glucose level following acute poisoning and clinical outcome? *Arch Med Sci*. 2011;7:81-6. <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.20608>
48. Trakulsrichai S, Paisanrodjanarat B, Sriapha C, Tongpoo A, Udumsubpayakul U, Wananukul W. Clinical outcome of paraquat poisoning during pregnancy. *Clin Toxicol*. 2019;57:712-7. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1549328>
49. Buendía JA, Restrepo GJ, Zuluaga AF. Social and economic variables related with paraquat self-poisoning: An ecological study. *BMC Public Health*. 2020;20:1-5. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08510-1>
50. Marín-Cuertas M, Berrouet-Mejía MC. Intoxicación por paraquat. *CES Med*. 2016;30:114-21.
51. Dambal A, Naik S, Hemamalini G, Siddaganga S, Kashinkunti MD. Reasons for under-reporting of paraquat poisoning in India. *Natl Med J India*. 2021;34:138-42. [https://doi.org/10.25259/NMJ.383\\_19](https://doi.org/10.25259/NMJ.383_19)
52. González-Vides G. Intoxicación por plaguicidas: casuística del Hospital Universitario del Caribe y de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena. 2009 - 2010. Bogotá, D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2011.

Artículo original

## Violencia sexual en un municipio de Colombia: características de las víctimas y de sus victimarios, 2011-2020

Camilo Noreña-Herrera<sup>1</sup>, Sergio Andrés Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Enfermería, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Dirección de Gestión del Conocimiento y Planeación en Salud, Secretaría de Salud de Envigado, Envigado, Colombia

**Introducción.** La violencia sexual es un problema de salud pública inscrito en las agendas sociales y políticas a nivel global. Representa una urgencia médica que se atiende en los servicios de salud, lo que los convierte en la principal fuente de su registro en los sistemas de vigilancia en salud pública.

**Objetivo.** Analizar las características sociodemográficas de las víctimas de violencia sexual y de sus victimarios en el municipio de Envigado, Antioquia, entre el 2011 y el 2020.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio transversal descriptivo a partir de todos los registros de violencia sexual notificados en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública de la violencia de género e intrafamiliar de Envigado (código de ficha INS-875), durante el periodo 2011-2020.

**Resultados.** Se registraron 807 casos de violencia sexual entre 2011 y 2020; el 62,0 % correspondió a casos de abuso sexual a personas menores de 18 años; el 82,3 % de las víctimas estaba constituido por mujeres adolescentes agredidas por familiares; los principales agresores fueron hombres (99,1 %), con una mediana de edad 26 años.

**Conclusión.** La violencia sexual es un problema en aumento; en el 2020, año del confinamiento poblacional por la Covid-19, las tasas en mujeres y durante la primera infancia, la adolescencia y la juventud, fueron las más altas del periodo de estudio.

**Palabras clave:** delitos sexuales; violencia doméstica; violencia de género; violencia contra la mujer; violación; acoso sexual.

### Sexual violence in a Colombian municipality: Victims' and offenders' characteristics, 2011-2020

**Introduction:** Sexual violence is a public health problem included in political and social agendas worldwide. It is a medical emergency seen in health services, which are the main source of record-keeping by means of public health surveillance systems.

**Objective:** To analyze the sociodemographic characteristics of victims of sex offenses and their offenders in the municipality of Envigado, Antioquia, between 2011 and 2020.

**Materials and methods:** This was a descriptive cross-sectional study that analyzed all the sexual violence records reported in the Envigado Public Health Surveillance System for gender and intrafamilial violence (file code INS-875) during the 2011-2020 period.

**Results:** A total of 807 cases of sexual violence were recorded between 2011 and 2020; 62.0% were cases of sexual abuse against persons under 18 years of age, and 82.3% of the victims were adolescent women suffering sexual violence exerted by relatives. The main aggressors were men (99.1%) with a median age of 26 years.

**Conclusion:** Sexual violence has increased over time and in 2020, the year of population confinement due to COVID-19, the rates in women and in the life courses of early childhood, adolescence, and youth were the highest during the study period.

**Keywords:** Sex offenses; domestic violence; gender-based violence; violence against women; rape; sexual harassment.

La violencia sexual es un problema de salud pública incluido en las agendas sociales y gubernamentales de múltiples entidades de carácter global (1-5). Afecta la dignidad, es una afrenta a los derechos humanos de las personas que la padecen (6-9), y está anclada a condiciones de inequidad social que se expresan en las desigualdades de género, en relaciones de poder fincadas en las condiciones del ingreso económico, la edad e, incluso, el poder físico y armado (10,11), así como en aspectos culturales como las representaciones sociales sobre la propiedad de los cuerpos de las personas, los usos y las costumbres (11-13). Se desprende de una deficiente enunciación y un limitado desarrollo programático en torno

**Recibido:** 13/01/2022

**Aceptado:** 20/05/2022

**Publicado:** 13/07/2022

#### Citación:

Noreña-Herrera C, Rodríguez SA. Violencia sexual en un municipio de Colombia: características de las víctimas y de sus victimarios, 2011-2020. *Biomédica*. 2022;42:492-507.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6460>

#### Correspondencia:

Camilo Noreña-Herrera, Calle 10A N° 22-04, Medellín, Colombia  
Teléfono: (322) 492 1719  
camilonore22@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Ambos autores participaron en la concepción y el diseño, el análisis e interpretación de los datos y la redacción del manuscrito.

#### Financiación:

Contrato interadministrativo ENV-13-30-1088-21 entre la Alcaldía de Envigado y la Universidad CES.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

a los derechos sexuales y reproductivos en las agendas públicas, debido a presiones políticas y religiosas que generan tabúes sobre la sexualidad y afectan la disponibilidad y el acceso de las víctimas a servicios de salud con profesionales especializados, y a la protección y la justicia debidas (14).

La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que la violencia sexual no solamente se circunscribe a los actos abusivos contra el cuerpo de las personas, sino que también incluye los acosos y las circunstancias en las que median relaciones de poder que socavan su cuerpo, su sexualidad y su dignidad en cualquier ámbito, incluida la familia y el entorno cercano (10).

La evidencia científica y los reportes mundiales develan que la violencia sexual afecta a un importante número de personas, sin distinciones de sexo, edad, condición socioeconómica, racial o cultural, pero sí con diferencias en cuanto a su prevalencia por grupos según las condiciones sociales y demográficas señaladas, pues la mayoría de las víctimas son mujeres, niños y adolescentes (11,12,15-18), situación que se acrecentó durante el confinamiento poblacional por la pandemia de Covid-19 (19-21).

Debe considerarse que, entre los hombres, la forma de agresión usual se concreta en lesiones contra su integridad física y en el homicidio, en tanto que los actos violentos contra las mujeres son principalmente de carácter sexual, lo que incluye las violaciones sexuales sistemáticas en el contexto de la esclavitud sexual, los embarazos y la esterilización forzada, el aborto y la utilización coercitiva y forzada de anticonceptivos (22). La evidencia científica indica que las niñas y mujeres frecuentemente sufren violencia sexual a manos de personas que no son su pareja; en Latinoamérica y el Caribe, las subcategorías comunes de esta modalidad son la violación, el abuso sexual de niñas y jóvenes, la trata y la explotación sexual, la violencia sexual durante el proceso de migración, el acoso sexual en el lugar de trabajo y la violencia sexual en situaciones de emergencia y conflicto o posconflicto (17).

La violencia sexual puede provenir de personas de la misma familia, de la pareja sentimental y de integrantes de la comunidad conocidos o extraños, y se interrelaciona con dimensiones sociales, políticas y económicas de las víctimas y los contextos. Murad, *et al.*, han desarrollado modelos explicativos de la violencia contra las mujeres con cuatro “énfasis comprensivos”:

“[...] el primero se fundamenta en los aspectos personales de la víctima y el victimario; otro en el que la violencia es un elemento que se transmite de generación en generación; un tercero donde (sic) la violencia es una forma más de socialización y, el último, percibe la violencia contra las mujeres como una expresión de las inequidades entre los géneros [...]” (23).

La violencia sexual tiene implicaciones del orden individual, familiar, económico y social, que pueden ser graves y duraderas (10,17). Entre las consecuencias para la salud sexual y reproductiva, están las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluido el VIH/sida, los embarazos no planeados ni deseados, la disfunción sexual y los problemas ginecológicos (17). Además, si se presenta durante el embarazo, aumenta la probabilidad de aborto espontáneo, muerte prenatal, parto prematuro y bajo peso al nacer del niño, y afecta la conexión biopsicosocial entre la madre y su hijo (10).

Entre los efectos en la salud física, se encuentran cefalea, lumbalgia, dolor abdominal, fibromialgia, trastornos gastrointestinales, limitaciones de la movilidad y deterioro del estado de salud. En algunos casos, se producen

traumatismos mortales (24). En el ámbito de la salud mental es común que las mujeres víctimas de violencia infligida por su pareja experimenten angustia emocional y comportamientos suicidas (10,25), depresión, trastorno de estrés postraumático, insomnio y trastornos alimentarios (24,25).

La violencia sexual en la infancia puede generar estrés postraumático temprano o más tarde en la vida, trastornos de ansiedad e, incluso, intentos de suicidio. Además, en los casos de violencia intrafamiliar, se ha documentado el consumo de sustancias psicoactivas (26), además de trastornos alimentarios como la bulimia nerviosa (27).

Por otra parte, los costos sociales y económicos repercuten en toda la sociedad. Las mujeres, por ejemplo, se ven aisladas e incapacitadas para trabajar, pierden su sueldo, dejan de participar en las actividades cotidianas, y ven menguadas las fuerzas para cuidar de sí mismas y de sus hijos (24). En muchos casos, las consecuencias de la violencia sexual exigen la atención en instituciones de salud. Además, en la normatividad colombiana (Ley 1257 de 2008, Código Penal), esta se tipifica como un delito de tipo sexual, por lo que las víctimas deben acudir a entidades judiciales e investigativas para denunciar el caso, de manera que se pueda judicializar al agresor.

Por último, según el Instituto de Medicina Legal, en el 2019 se realizaron en Colombia 26.158 exámenes médicos legales por presuntos delitos sexuales, de los cuales el 73,7 % correspondía a mujeres menores de 18 años (con mayor prevalencia entre los 12 y los 17 años) y, el 12,4 %, a mayores de edad (con mayor prevalencia entre los 18 y los 28 años). Se puede decir, entonces, que en nuestro país la prevalencia de la violencia sexual es mayor en las mujeres jóvenes. En el caso del departamento de Antioquia, se evidencia un comportamiento similar, pues se reportó que el 84,5 % de los exámenes se hizo en mujeres, principalmente en las menores de 18 años (28).

En este contexto, la ausencia de evidencia científica en torno a la violencia sexual en el municipio de Envigado ha impedido contar con los datos que respalden la formulación de estrategias integrales, intersectoriales y permanentes para garantizar el derecho a la salud de la población afectada. Según el Departamento Nacional de Estadísticas (DANE), la población total de Envigado en el 2020 era de 242.197 habitantes, 130.695 (54 %) de ellos mujeres y 111.502 (46 %) hombres, asentados predominantemente en la zona urbana (96,7 %), en tanto que, en la zona rural que es la de mayor extensión, solo vivía el 3,3 %. En cuanto a los grupos de edad, el 5,3 % (12.934) de los habitantes correspondía a la primera infancia (0 a 5 años), el 5,5 % (13.420) a la infancia (6 a 11 años), el 6,3 % (15.331) a la adolescencia (12 a 17 años), el 16,1 % (39.018) a la juventud (18 a 28 años), el 46,6 % (112.806) a la adultez y el 20,1 % (48.688) restante a adultos de 60 años o más (3).

Dada la importancia de ampliar el conocimiento sobre la violencia sexual y visibilizar su magnitud como problema de salud pública, en este estudio se analizaron las características sociodemográficas de las víctimas de violencia sexual y de sus victimarios entre el 2011 y el 2020 en el municipio de Envigado, a partir de los datos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, Sivigila, de la Secretaría de Salud municipal.

## **Materiales y métodos**

Este estudio epidemiológico transversal se inscribe en el marco del proyecto “Diagnóstico y medición de indicadores que ayuden al



reconocimiento de las condiciones de salud, retos de atención y la generación de planes de acción en salud en el municipio de Envigado para hacer frente a las violencias sexuales.” La información provino del Sistema de Información para la Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) de la Secretaría de Salud de Envigado, en tanto que las tasas poblacionales de violencia sexual se estimaron a partir de los datos del DANE.

Se incluyeron en el estudio todos los eventos de violencia sexual y violencia de género e intrafamiliar de Envigado notificados al Sivigila (código de ficha 875 del Instituto Nacional de Salud) durante el periodo 2011-2020, por las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) del municipio, las cuales actúan como las unidades primarias generadoras de datos (UPGD). Los datos se recolectaron a partir de lo consignado en la ficha 875 por los profesionales de la salud de las IPS y otras UPGD, quienes registran estos eventos en el curso de la prestación de los servicios de salud considerando las variables definidas.

Para la homologación y control de calidad de los datos registrados entre el 2011 y el 2020, se tomaron las diez bases de datos del Sivigila que recogen lo concerniente a la vigilancia en salud pública de la violencia de género e intrafamiliar. Se consolidó una única base de datos después de analizar las fichas y sus instructivos de diligenciamiento, utilizando tablas de homologación para recodificar, transformar y crear nuevas variables. Se excluyeron aquellos registros cuya variable de “ajuste” arrojó los valores “6” y “D”, que corresponden a casos “descartados” y “descartados por error de digitación”, respectivamente.

La variable principal del estudio se determinó como la “naturaleza de la violencia sexual”; después de homologar entre los años, se la recodificó con base en la Ley 1257 de 2008, la Ley 1236 de 2008 y la Resolución 459 del 2012 del Ministerio de Salud, en las siguientes tres categorías:

1. abuso sexual, es decir, todos los actos sexuales contra niños, niñas y adolescentes entre los 0 y los 17 años, que incluyen el acceso carnal violento, la explotación sexual comercial (ESCNNA), y cualquier acto calificado como acoso en menores de 14 años;
2. acceso carnal violento, circunscrito a los actos sexuales violentos contra personas de 18 años o mayores, entre ellos, las violaciones, los asaltos sexuales y la explotación sexual comercial; y
3. acoso sexual, que integró los actos sexuales en personas de 14 años o más que no incluyen penetración, como los tocamientos, persecuciones, exposición a la pornografía y demás acosos físicos, verbales o mediados por la virtualidad con pretensiones sexuales.

La variable del estrato socioeconómico se analizó con base en lo establecido en la Ley 142 de 1994, “Por la cual se establece el régimen de los servicios públicos domiciliarios y se dictan otras disposiciones”, en cuyo artículo 102 se clasifican los estratos socioeconómicos de las viviendas con servicios públicos en seis categorías o grupos: 1) bajo-bajo, 2) bajo, 3) medio-bajo, 4) medio, 5) medio alto, y 6) alto. Ello permitió determinar, de alguna manera, el nivel de vulnerabilidad económica de la población.

El análisis de la información incluyó descripciones de persona, tiempo y lugar, mediante estadísticas de resumen y tendencia central para las variables con escala de medición continua, y de frecuencias relativas y absolutas para las variables nominales. Además, se calcularon tasas poblacionales

específicas para cada año, considerando la población residente en Envigado. La información estadística se procesó en el programa Jamovi, versión 1.6.23.

Dada la existencia de otras posibles fuentes de información sobre los casos ocurridos en el municipio de Envigado, se solicitó información al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, pero no fue posible obtener acceso a sus bases de datos para el cruce de los registros debido a la reserva de la información por parte de esta institución.

En concordancia con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el proyecto fue considerado por el comité de ética de la investigación de la Universidad CES como un proyecto sin riesgo (Acta 177 de 2021) por utilizar exclusivamente fuentes de información secundarias.

## Resultados

### **Características de los casos de violencia sexual notificados en el periodo de estudio**

En el cuadro 1 se presentan las características de los casos de violencia sexual notificados al Sivigila en Envigado entre el 2011 y el 2020. Se registraron 807 casos de violencia sexual, con un promedio anual de 81 casos (desviación estándar, DE,  $\pm 46$  casos). A partir del 2017, los casos anuales superaron los 120 casos y, entre el 2017 y el 2020, se acumula el 63,1 % del total.

**Cuadro 1.** Características de los casos de violencia sexual notificados al Sivigila en Envigado, 2011-2020

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Año de notificación		
2011	8	1,0
2012	19	2,4
2013	49	6,1
2014	71	8,8
2015	71	8,8
2016	80	9,9
2017	120	14,9
2018	125	15,5
2019	139	17,2
2020	125	15,5
Total	807	100
Tipo de violencia sexual		
Abuso sexual	501	62,0
Acceso carnal violento	274	34,0
Acoso sexual	32	4,0
Total	807	100
Municipio donde ocurrió el hecho		
Envigado	506	62,7
Medellín	157	19,5
Itagüí	44	5,5
Sabaneta	26	3,2
Bello	20	2,5
Otros municipios	54	6,7
Total	807	100

Fuente: datos del programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de Envigado

**Cuadro 2.** Características sociodemográficas de las víctimas de violencia sexual en Envigado, 2011-2020

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hombre	143	17,7
Mujer	664	82,3
Total	807	100
Etapas de vida		
Primera infancia (0 a 5 años)	175	21,7
Infancia (6 a 11 años)	122	15,1
Adolescencia (12 a 17 años)	209	25,9
Juventud (18 a 28 años)	207	25,7
Adultez (29 a 59 años)	84	10,4
Vejez (60 años y más)	10	1,2
Total	807	100
Etnia de la víctima		
Indígena	3	0,4
Rom (gitano)	3	0,4
Afrodescendiente (R-P)	6	0,7
Ninguna	795	98,5
Total	807	100
Orientación sexual		
Heterosexualidad	315	39,0
Homosexualidad	66	8,2
Bisexualidad	15	1,9
Asexualidad	6	0,7
Otra	97	12,0
Sin diligenciar	308	38,2
Total	807	100
Estrato socioeconómico de las víctimas		
Uno	13	1,6
Dos	48	5,9
Tres	128	15,9
Cuatro	26	3,2
Cinco	10	1,2
Seis	2	0,2
Sin dato	580	71,9
Total	807	100
Aseguramiento en salud		
Contributivo	568	70,4
Subsidiado	126	15,6
Excepción	58	8,1
No asegurado	47	5,8
Sin dato	1	0,1
Total	807	100

Fuente: datos del programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de Envigado

En cuanto al tipo de violencia sexual, el mayor porcentaje (62,0 %) correspondió a los casos de abuso sexual (501 casos), el 34,0 %, a casos de acceso carnal violento en la población mayor de 18 años (274 casos), y el 4,0 %, a casos de acoso sexual (32 casos), es decir, persecuciones, hostigamientos o asedios físicos o verbales con fines sexuales en personas de 14 años o más no consentidos por ellas.

De los 807 casos de violencia sexual notificados y registrados en el Sivigila municipal, 506 (62,7 %) fueron contra personas residentes en el municipio y los otros 301 (37,3 %) contra no residentes en el municipio, pero que fueron atendidos en sus servicios de salud.

### **Características sociodemográficas de la población de estudio**

En el cuadro 2 se presentan las características sociodemográficas de la población de estudio. El 82,3 % (664) de los casos correspondió a mujeres, y de estos, siete fueron contra personas con algún tipo de discapacidad y

edades entre los 8 y los 73 años, en tanto que, en cuatro casos, las víctimas tenían algún tipo de diagnóstico de carácter psiquiátrico. Además, el 80,3 % (533) de los casos se presentó contra mujeres en edad reproductiva (entre los 10 y los 49 años), de las cuales, el 5,8 % (31) estaba en gestación (entre la semana 5 y la 40) en el momento del evento.

El promedio de edad de las víctimas fue de 16 años ( $DE=\pm 13$  años), en un rango entre el año y los 88 años de vida. La edad más frecuente correspondió a niños y niñas de cuatro años. Al agrupar la edad por el momento en el curso de vida, los casos se concentraron en la primera infancia (1 a 5 años), la infancia (6 a 11 años) y la adolescencia (12 a 17 años), con el 62,7 % (506) de los casos. De estos, siete casos correspondieron a niños y niñas bajo protección estatal en el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (cuatro en mujeres y tres en hombres), y el 25,7 % de los casos se presentó en la juventud (18 y 28 años), es decir que el 88,4 % de todos los casos de violencia sexual en Envigado se presentó en la población entre 0 y 28 años. Solo un 11,6 % de los casos se dio en la población mayor de 28 años: el 10,4 % en la adultez (29 a 59 años) y el 1,2 % (10 casos) en la vejez (población de 60 años o más).

En cuanto a la condición étnica, 12 (1,5 %) casos de violencia sexual se presentaron contra mujeres que se reconocían como pertenecientes a grupos étnicos, y se distribuyeron de la siguiente manera: tres casos en mujeres indígenas entre los 18 y los 40 años; tres casos en mujeres gitanas entre los 3 y los 19 años, y seis casos en mujeres de la población afrodescendiente (entre los 3 y los 32 años). En los otros 795 casos (98,5 %), no se reportó adscripción a ningún grupo étnico.

La orientación sexual más frecuente (39,0 %) en las víctimas correspondía a la heterosexualidad, el 8,2 % declaró preferencias hacia la homosexualidad (66 casos) y el 38,2 % de los reportes carecía de información referente a esta variable de interés (308 casos). Con relación a la nacionalidad, tres (0,4 %) casos se presentaron en personas procedentes de otro país (Venezuela) y, los demás (804 casos), en personas de nacionalidad colombiana.

Considerando el estrato socioeconómico, el 23,4 % de los casos se presentó en los estratos socioeconómicos de bajos ingresos (1, 2 y 3), siendo el estrato tres el de mayor porcentaje (15,9 %); cabe señalar que el 71,9 % de los registros no tenía información sobre el estrato socioeconómico. En cuanto al régimen de seguridad social en salud, el 5,8 % (47) de las víctimas no se encontraba afiliada, el 70,4 % (568) pertenecía al régimen contributivo y 126 (15,6 %) al régimen subsidiado.

Además, 45 casos afectaron a personas con antecedentes de violencia en sus vidas (conflicto armado, desplazamiento forzado, violencia sexual), 40 de ellos afectaron a mujeres entre los 3 y los 73 años, y cinco, a hombres entre los 2 y los 22 años. Asimismo, se presentó un caso de violencia sexual contra un hombre de 57 años en situación de calle. Por último, cabe señalar que no se reportaron casos entre la población privada de la libertad, excombatientes, o niños y niñas en hogares y jardines infantiles.

### **Características sociodemográficas de los victimarios**

En el 89,1 % (719 de los 807 casos reportados), el agresor fue un hombre, en el 5,5 % (44), fue una mujer, en el 0,7 % (6), las víctimas no pudieron determinar el sexo de la persona agresora, en tanto que, en el 4,7 % (38), no se registró esta información. Con respecto a la edad del agresor, en el

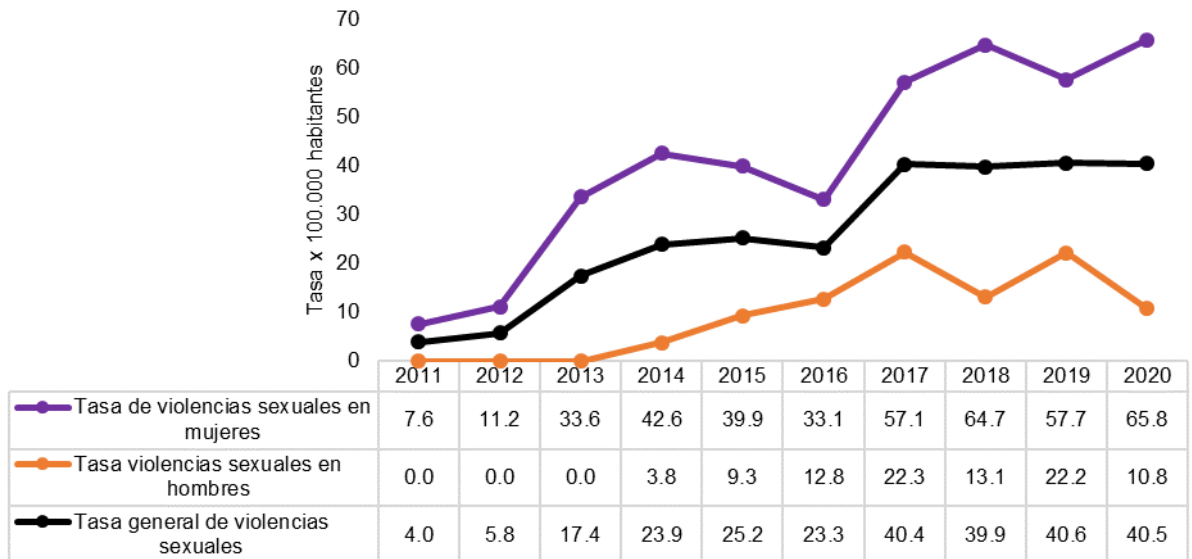
72,6 % (513) de los casos esta no fue reportada. En los 294 registros con información sobre la edad, la mediana fue de 26 años (RIC=17 años), siendo 80 años la edad máxima entre los agresores.

En cuanto al parentesco entre agresor y víctima, en el 58,6 % (473) de los casos existía algún tipo de parentesco familiar. En el cuadro 3 se evidencia que, de los casos con algún parentesco, la pareja (19,2 %) o expareja (9,9 %) fue la agresora, con el 29,1 % de los casos. El padre fue el agresor en el 11,2 % de los casos y, otros familiares, en el 48,0 %. Cabe señalar que la ficha de notificación no permite la identificación específica de los otros tipos de familiares. Además, en el cuadro se aprecia que, según el sexo y el curso de vida de las víctimas, un mayor porcentaje de hombres sufre violencia sexual por parte de sus padres, especialmente durante la primera infancia (24,2 %), y por parte de los tíos, durante la infancia (15,4 %). En la adolescencia y la juventud, el principal agresor(a) fue la pareja o expareja.

**Cuadro 3.** Distribución porcentual del tipo de parentesco familiar de los agresores según el sexo y la etapa de vida de las víctimas de violencia sexual, Envigado, 2011-2020

Sexo	Etapa de vida		Tipo de parentesco familiar							Total	
			Pareja	Padre	Expareja	Tío	Primo	Padrastro	Madre		Otro familiar
Hombres	Primera infancia	n	0	8	0	2	3	1	0	19	33
		%	0,0	24,2	0,0	6,1	9,1	3,0	0,0	57,6	100
	Infancia	n	0	2	0	4	0	0	1	19	26
		%	0,0	7,7	0,0	15,4	0,0	0,0	3,8	73,1	100
	Adolescencia	n	1	1	1	0	0	0	0	5	8
		%	12,5	12,5	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	62,5	100
	Juventud	n	1	0	1	0	0	0	0	5	7
		%	14,3	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	71,4	100
	Adulthood	n	0	0	1	0	0	0	0	3	4
		%	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	75,0	100
	Vejez	n	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100
	Total	n	2	11	3	6	3	1	1	52	79
		%	2,5	13,9	3,8	7,6	3,8	1,3	1,3	65,8	100
Mujeres	Primera infancia	n	0	22	0	3	4	1	2	56	88
		%	0,0	25,0	0,0	3,4	4,5	1,1	2,3	63,6	100
	Infancia	n	0	5	0	2	2	4	0	37	50
		%	0,0	10,0	0,0	4,0	4,0	8,0	0,0	74,0	100
	Adolescencia	n	58	11	14	1	2	2	1	34	123
		%	47,2	8,9	11,4	0,8	1,6	1,6	0,8	27,6	100
	Juventud	n	20	3	20	1	0	0	1	45	90
		%	22,2	3,3	22,2	1,1	0,0	0,0	1,1	50,0	100
	Adulthood	n	11	0	5	0	0	0	0	23	39
		%	28,2	0,0	12,8	0,0	0,0	0,0	0,0	59,0	100
	Vejez	n	0	1	0	0	0	0	0	3	4
		%	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	75,0	100
	Total	n	89	42	44	7	8	7	4	193	394
		%	22,6	10,7	11,2	1,8	2,0	1,8	1,0	49,0	100
Total	Primera infancia	n	0	30	0	5	7	2	2	75	121
		%	0,0	24,8	0,0	4,1	5,8	1,7	1,7	62,0	100
	Infancia	n	0	7	0	6	2	4	1	56	76
		%	0,0	9,2	0,0	7,9	2,6	5,3	1,3	73,7	100
	Adolescencia	n	59	12	15	1	2	2	1	39	131
		%	45,0	9,2	11,5	0,8	1,5	1,5	0,8	29,8	100
	Juventud	n	21	3	21	1	0	0	1	50	97
		%	21,6	3,1	21,6	1,0	0,0	0,0	1,0	51,5	100
	Adulthood	n	11	0	6	0	0	0	0	26	43
		%	25,6	0,0	14,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,5	100
	Vejez	n	0	1	0	0	0	0	0	4	5
		%	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	80,0	100
	Total	n	91	53	47	13	11	8	5	245	473
		%	19,2	11,2	9,9	2,7	2,3	1,7	1,1	51,8	100

Fuente: datos del programa de Vigilancia Epidemiológica de Envigado



Fuente: información del programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de Envigado a partir de los datos poblacionales del DANE

**Figura 1.** Tasa general y específica según sexo de la violencia sexual por cada 100.000 habitantes residentes en Envigado entre el 2011 y el 2020

En el caso de las mujeres, el padre fue el principal victimario durante la primera infancia (25 %) y la infancia (10 %). Cabe señalar que, durante la adolescencia, las mujeres fueron agredidas por los diversos tipos de parientes, aunque principalmente por sus parejas (47,2 %); son estas y las exparejas los parientes que ejercen el mayor porcentaje de violencia sexual contra las mujeres durante la juventud y la adultez (cuadro 3).

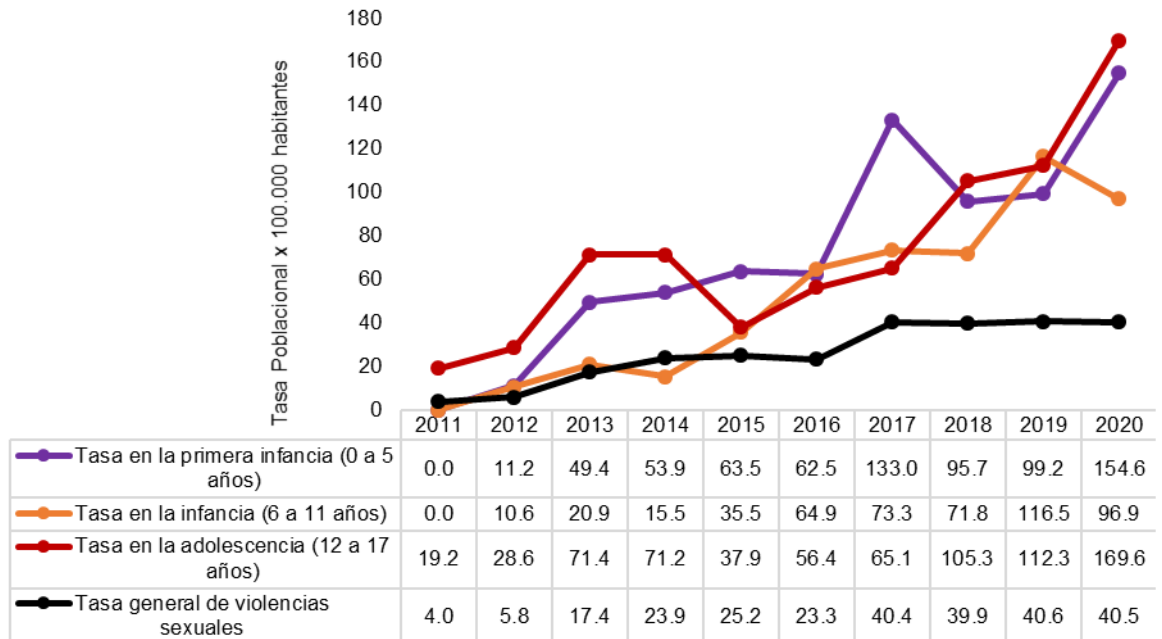
Por otra parte, de los 320 casos en los que el agresor no tenía ninguna relación familiar con la víctima, el 51,3 % (164) correspondió a personas desconocidas, el 16,9 %, a conocidos, el 15,0 %, a un amigo, el 7,2 %, a vecinos, el 5,6 %, a un compañero de estudio, el 1,6 %, a un compañero de trabajo, el 1,3 %, al jefe, el 0,6 %, a un profesor, el 0,3 %, a un servidor público y, en el 0,2 % de los casos, no se registró esta información.

Cabe señalar que, en las fichas de notificación de violencia sexual, se encontró información referente a las prácticas de coacción contra las víctimas: en 113 (14,0 %) casos, las víctimas refirieron que sí hubo consumo de alcohol y, en 46 (5,7%), consumo de drogas.

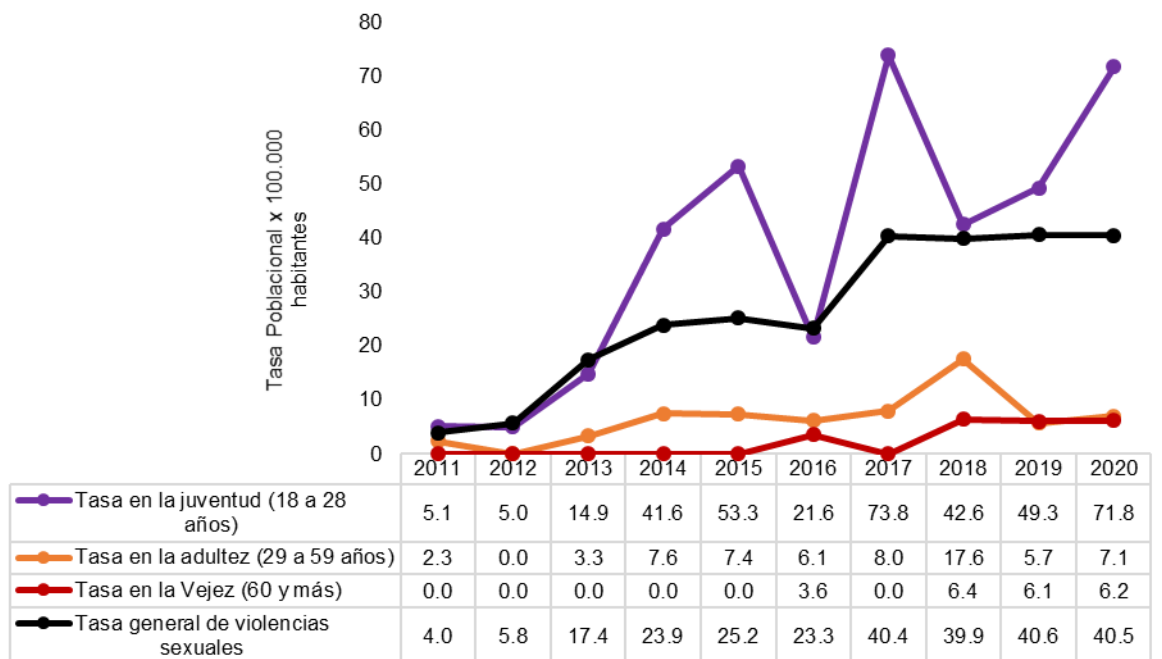
**Tasas poblacionales de violencia sexual**

Como ya se señaló anteriormente, en el 74,8 % (604) de los registros se reportó como municipio de residencia Envigado, cantidad utilizada para calcular las tasas poblacionales. En la figura 1 se presenta la tasa general de violencias sexuales por cada 100.000 habitantes en Envigado. Se encontró una tendencia al aumento en el periodo de estudio, con una tasa de 40,5 casos por cada 100.000 habitantes en el 2020.

Al comparar las tasas de violencia sexual según el sexo, se aprecia que fueron superiores en las mujeres que en los hombres (figura 1) e, incluso, superaron la tasa general municipal. En las mujeres, la tasa específica tuvo una tendencia al aumento, siendo la del 2020 la de mayor magnitud: 65,8 casos por cada 100.000 mujeres residentes en Envigado.



Fuente: información del programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de Envigado a partir de los datos poblacionales del DANE  
**Figura 2.** Tasa específica de violencia sexual en la primera infancia, la infancia y la adolescencia por cada 100.000 habitantes residentes en Envigado entre el 2011 y el 2020



Fuente: información del programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de Envigado a partir de los datos poblacionales del DANE  
**Figura 3.** Tasa específica de violencia sexual en la juventud, la adultez y la vejez por cada 100.000 habitantes residentes en Envigado entre el 2011 y el 2020

En la figura 2 se presentan las tasas poblacionales según la etapa en el curso de vida (primera infancia: 0 a 5 años; infancia: 6 a 11 años, y adolescencia: 12 a 17 años), y se aprecia una tendencia al aumento en todas, especialmente a partir del 2015, cuando superaron la tasa municipal. En la primera infancia, la tasa de violencia sexual más alta se presentó en el 2020, con 154 casos por cada 100.000 niños y niñas entre los 0 y los 5 años. Una situación similar se presentó ese año en la adolescencia, con una tasa de 169 casos por cada 100.000 adolescentes entre 12 y 17 años de edad.

En las etapas de juventud (18 a 28 años), adultez (29 a 59 años) y vejez (60 y más años) (figura 3), las tasas tuvieron una tendencia estable y de baja magnitud, sobre todo en la adultez y en la vejez; en tanto que, en la juventud, superaron las del nivel municipal, alcanzando una tasa de 73 casos por cada 100.000 jóvenes entre los 18 y los 28 años en el 2017.

### Discusión

La notificación de la violencia sexual por parte de los servicios de salud de Envigado aumentó en el periodo de 2011 a 2020. El fenómeno afectó a toda la población, sin distinción de condición social, económica, demográfica o cultural. Las mujeres, en la adolescencia y la juventud, constituyeron la población más afectada, siendo el principal agresor la pareja o la expareja.

La prevalencia de la violencia contra las mujeres y las niñas en la infancia y en la primera infancia, da cuenta de la existencia de patrones culturales que conciben sus cuerpos como objetos sexuales, lo que es propio de culturas machistas, patriarcales y patrilineales (29). La sistematicidad y la persistencia en el tiempo de la violencia contra las mujeres dentro de las familias, influyen en su normalización y reproducción en los hijos e hijas de las mujeres víctimas (12). En el presente estudio, en estos casos los perpetradores fueron principalmente los padres y los tíos. La literatura especializada reconoce la complejidad de este fenómeno y el impacto que tiene para los niños y las niñas en los aspectos emocional, social, conductual y físico a corto y a largo plazo (30,31). Su detección y manejo implican comprender las barreras que les impiden a los niños y las niñas buscar ayuda.

En un trabajo con supervivientes de violencia sexual durante la infancia, Collin-Vézina, *et al.*, señalan tres tipos de barreras: las propias, que incluyen el sentimiento de culpa, los mecanismos o capacidades que se tienen para la autoprotección y el estado de desarrollo biológico y social en el momento del abuso; las relacionales, como la violencia y la disfunción familiar, los roles de poder, el impacto que genera dar a conocer la situación y redes sociales débiles, y las del mundo social, como el estigma, los tabúes sobre la sexualidad, los limitados servicios de atención y el periodo o contexto histórico en el que se produce la situación (32).

En estos casos de violencia sexual contra la niñez, también pueden confluir las condiciones de precariedad social y económica de las familias; además, la disfuncionalidad familiar obliga a padres y madres a dejar a los niños y las niñas al cuidado de familiares o personas externas. Para González, *et al.*, las condiciones de inestabilidad y ausencia de referentes paternos y, especialmente, el materno, influyen en una limitada vigilancia de los niños y niñas y generan las condiciones que las personas agresoras aprovechan para cometer los abusos sexuales (33).

Se apreció un aumento de las tasas poblacionales de violencia sexual en el 2020, año del confinamiento poblacional por la pandemia de la Covid-19, sobre todo en la primera infancia, la adolescencia, la juventud y las mujeres, lo que en parte se explica por la convivencia con el agresor durante dicho periodo. Tales circunstancias pueden exacerbar el trauma y generar crisis de salud mental debido a la recordación de las situaciones traumáticas previas (34-36).

Al comparar estos resultados con los de otro estudio en el departamento de Antioquia, también se constató que las mujeres son las víctimas más frecuentes, así como los adolescentes y los jóvenes. En su estudio sobre la



violencia sexual en Antioquia en el marco del conflicto armado, Jiménez, *et al.*, encontraron que entre el 2008 y el 2018 se reportaron 4.577 casos de violencia sexual, y que 49,7 % de ellos fueron en mujeres jóvenes entre los 14 y los 28 años de edad (37). En este sentido, el Observatorio de Memoria y Conflicto (OMC) reportó que entre 1959 y el 2020 se registraron 15.760 víctimas de violencia sexual en todo el país, y que el 30,8 % de ellas habían sido niñas y mujeres adolescentes entre los 14 y los 17 años (11).

Las mujeres jóvenes y adolescentes suelen ser abusadas por sus parejas y exparejas, lo que da cuenta de noviazgos y relaciones de pareja disfuncionales, dolorosas y violentas, que involucran prácticas de control y manipulación. Ello se explicaría por los procesos de normalización de las vivencias de violencia en sus hogares, los cuales se reproducen de generación en generación e impiden el reconocimiento de la mujer como víctima de violencia sexual y la denuncia del suceso. Además, es importante considerar esta situación porque el noviazgo es uno de los momentos en los que puede iniciarse la dominación y la sumisión de género en las relaciones de pareja (38).

Por otro lado, el consumo de alcohol y de drogas es utilizado por los victimarios para coaccionar a las víctimas y justificar los actos de violencia sexual contra ellas, aprovechando la posible pérdida del dominio sobre sus actos y adjudicándoles la responsabilidad por el hecho (39). Esto coincide con los hallazgos de otros estudios en otras regiones de Colombia y en países latinoamericanos como Costa Rica y Brasil, donde se ha reportado el consumo de estas sustancias en los casos de violencia sexual (16,40,41).

Por otra parte, se apreció que, con vínculo familiar o sin él, los hombres en la adolescencia, la juventud y la adultez han sido los principales victimarios en los casos de violencia sexual notificados por los servicios de salud de Envigado. Ello se explicaría a partir de procesos culturales y personales, incluidos la vivencia de experiencias violentas, el abuso durante la infancia y una historia de violencia familiar con prácticas de crianza diferenciadas para hombres y mujeres, que le adjudican a estas los roles de cuidado y atención de otros, y a ellos, el ejercicio de la fuerza física y el poder económico, así como los trastornos psicopatológicos y el consumo de drogas (42,43).

Los casos de violencia sexual en los diferentes grupos étnicos del municipio de Envigado dan cuenta de la existencia de la problemática en estas poblacionales; además, considerando el reducido número de habitantes de grupos étnicos en el municipio (1.507 personas en el 2020, es decir, 0,65 % de la población total), el fenómeno tiene una gran magnitud poblacional, especialmente en la población de los indígenas y los gitanos, que son minoritarias en el municipio (44). En este sentido, existe evidencia científica que da cuenta de la magnitud del problema en grupos indígenas de países del continente americano (45-47). En el caso de la población indígena, cabe mencionar las conclusiones de Valdés, *et al.*:

“[...] las mujeres indígenas de las Américas se enfrentan a una triple desventaja, debido a su origen étnico, el género y la segregación; y estas condiciones contribuyen a su mayor vulnerabilidad a la violencia de género y a la discriminación social [...]” (47).

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la fuente de información secundaria impide el control de la calidad de los registros; también, el constante cambio en las variables de medición de la ficha 875 de vigilancia de la violencia de género e intrafamiliar, podría haber influido

en el porcentaje de las variables sin datos; asimismo, cabe reiterar que, en el estudio, se da cuenta de los casos reportados por los servicios de salud y, por ende, puede haber subregistro, pues en muchas situaciones las víctimas no denuncian debido a la coacción que ejercen sus agresores, el desconocimiento de los protocolos de atención, la desconfianza frente a los servicios de salud y la percepción de impunidad y escasa resolución de los casos en Colombia (48).

Por otro lado, el aumento de los reportes de violencia sexual a lo largo del tiempo reflejaría, en primer lugar, una mayor capacidad de agencia por parte de la población víctima en la búsqueda de atención en los servicios de salud y en la defensa de sus derechos sexuales, y por otro lado, un mayor cumplimiento por parte de los profesionales de la salud de la Resolución 459 de 2012 del Ministerio de Salud y Protección Social en lo concerniente al reporte de los casos al sistema de vigilancia en salud pública de Envigado (49,50). No obstante, se recomienda a la autoridad sanitaria desarrollar procesos de mejoramiento continuo para que los profesionales de la salud diligencien correctamente todos los campos de las fichas de reporte de este evento, lo que permitirá el desarrollo de políticas públicas respaldadas por la evidencia científica.

En conclusión, la violencia sexual en Envigado constituye un problema de salud pública que atenta contra los derechos humanos de quienes la padecen, especialmente las mujeres, los niños y niñas y la juventud. Esta se produce y se reproduce en el marco de relaciones mediadas por el género, la clase social, la etnia y la generación (10,51), situación que demanda el fortalecimiento de las políticas sociales del municipio contra las inequidades que se expresan en las desigualdades de género y en la respuesta de los servicios de salud para la atención integral de las víctimas.

En este contexto, el desarrollo de programas de tamizaje poblacional y de atención especializada e integral de las víctimas de violencia sexual, es urgente para evitar las consecuencias en la vida de las víctimas, y los costos sociales y económicos que ello acarrea a la administración de Envigado (52). Además, se requieren procesos colectivos de transformación cultural de las representaciones sociales de minoridad que se tiene de las mujeres y la infancia, para lo cual debe haber voluntad política, y el compromiso de implementar la política pública municipal de infancia y adolescencia en coherencia con el bloque de constitucionalidad (53-56).

### **Agradecimientos**

Al equipo de la Secretaría de Salud de Envigado, por el suministro de la información y por las recomendaciones a la primera versión del texto escrito. A los pares evaluadores y a los correctores de estilo de la revista *Biomédica*, por su aguda revisión y sus acertadas recomendaciones, las cuales nos permitieron mejorar el manuscrito.

### **Referencias**

1. United Nations Development Programme. Objetivos de desarrollo sostenible. Fecha de consulta: 23 de septiembre de 2019. Disponible en: <http://www.co.undp.org/content/colombia/es/home/sustainable-development-goals.html>
2. Organización de las Naciones Unidas. Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo. Fecha de consulta: 2 de abril de 2013. Disponible en: [https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd\\_spa.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd_spa.pdf)

3. Organización de las Naciones Unidas. Cuarta conferencia mundial sobre la mujer. Fecha de consulta: 2 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.un.org/womenwatch/daw/beijing/pdf/Beijing%20full%20report%20S.pdf>
4. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos del niño. Fecha de consulta: 2 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>
5. Organización de las Naciones Unidas, Oficina del Alto Comisionado. Convención sobre la eliminación de todas las formas de discriminación contra la mujer. Fecha de consulta: 1 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.ohchr.org/es/instruments-mechanisms/instruments/convention-elimination-all-forms-discrimination-against-women>
6. Sánchez CIP, Santos CL, Guerrero CE. El carnaval de los desencuentros: la construcción de los derechos humanos, sexuales y reproductivos en adolescentes. Bogotá: Universidad del Rosario; 2007. p. 292.
7. Ministerio de la Protección Social. Marco ético de los derechos humanos sexuales y reproductivos en el contexto nacional e internacional. Bogotá: Legis S.A; 2010. p. 75.
8. UNESCO. Declaración universal sobre bioética y derechos humanos. París: UNESCO; 2005.
9. Cook RJ, Dickens BM, Fathalla MF. Salud reproductiva y derechos humanos: integración de la medicina, la ética y el derecho. Bogotá: Profamilia; 2003. p. 605.
10. Krug E, Dahlberg L, Mercy J, Zwi A, Lozano R. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Washington, D.C.: OPS-OMS; 2003. p. 381.
11. Centro Nacional de Memoria Histórica. La guerra inscrita en el cuerpo: informe nacional de violencia sexual en el conflicto armado. Bogotá: CNMH; 2017. p. 547.
12. Dartnall E, Jewkes R. Sexual violence against women: The scope of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.08.002>
13. Valdez-Santiago R, Pelcastre-Villafuerte B, Duarte-Gómez MB, Cuadra-Hernández SM, Yinhué MS. De lo local a lo global: políticas públicas para el empoderamiento de las mujeres indígenas. Evaluación del acuerdo de colaboración CDI-ONU Mujeres, en el marco del Programa de Acciones para la Igualdad de Género con Pueblos Indígenas. México, D.F.: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013. p. 39.
14. García-Moreno C, Zimmerman C, Morris-Gehring A, Heise L, Amin A, Abrahams N, *et al*. Addressing violence against women: A call to action. *Lancet*. 2015;385:1685-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61830-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61830-4)
15. Perdomo-Sandoval LA, Urquijo-Velásquez LE. Situación de la violencia sexual en Colombia, 2012-2016. *Rev Colomb Enferm*. 2019;18:e003. <https://doi.org/10.18270/rce.v18i1.2340>
16. Restrepo-Gutiérrez AC, Salcedo-Cifuentes M, Bermúdez-Escobar A. Violencia sexual en jóvenes de 10 a 19 años. Cali, 2001-2006. *Rev Salud Pública*. 2009;11:887-97. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642009000600005>
17. Contreras JM, Bott S, Guedes A, Dartnall E. Violencia sexual en Latinoamérica y el Caribe: análisis de datos secundarios. Pretoria - Sudáfrica: Iniciativa de Investigación sobre la Violencia Sexual; 2010. p. 100.
18. Aguilar A, Salcedo M. Caracterización de la violencia sexual en adolescentes de 10 a 19 años, 2001-2003, Cali. *Colombia Médica*. 2012;39:356-63.
19. Rockowitz S, Stevens LM, Rockey JC, Smith LL, Ritchie J, Colloff MF, *et al*. Patterns of sexual violence against adults and children during the COVID-19 pandemic in Kenya: A prospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11:e048636. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048636>
20. Stevens LM, Rockey JC, Rockowitz SR, Kanja W, Colloff MF, Flowe HD. Children's vulnerability to sexual violence during COVID-19 in Kenya: Recommendations for the future. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:7. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.630901>
21. Sifat RI. Sexual violence against women in Bangladesh during the COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr*. 2020;54:102455. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102455>
22. Angulo C, Luque JM. Panorama internacional de los derechos humanos de la mujer: una mirada desde Colombia. *Rev Derecho*. 2008;23-54.
23. Murad R, Gómez C, Calderón MC. Historias de violencia, roles, prácticas y discursos legitimadores. Violencia contra las mujeres en Colombia 2000 – 2010. Bogotá: Profamilia; 2013. p. 96.

24. World Health Organization. Violence against women. Fecha de consulta: 23 de mayo de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs239/en/>
25. Organización Mundial de la Salud. Estudio multipaís de la OMS sobre salud de la mujer y violencia doméstica contra la mujer. Ginebra: OMS; 2005. p. 46.
26. Franco-Jaen S, Rodríguez JM, del Río FJ. El abuso sexual infantil y la relación con el desarrollo de comportamientos adictivos. Una revisión sistemática. *Ter Psicológica*. 2020;38:317-38.
27. Behar R, Barra F. Abuso sexual infantil y adolescente y su relación con trastornos alimentarios. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2021;59:308-20.
28. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Exámenes medicolegales por presunto delito sexual. Colombia, 2019. Forensis, Datos para la Vida. 2019. Fecha de consulta: 5 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.medicinalegal.gov.co/cifras-estadisticas/forensis>
29. Balbinotti I. A violência contra a mulher como expressão do patriarcado e do machismo. *Rev ESMESC*. 2018;25:239-64.
30. Cantón-Cortés D, Cantón J, Justicia F, Cortés MR. Un modelo de los efectos del abuso sexual infantil sobre el estrés post-traumático: el rol mediador de las atribuciones de culpa y afrontamiento de evitación. *Psicothema*. 2011;1:66-73.
31. Cantón-Cortés D, Rosario-Cortés M. Consecuencias del abuso sexual infantil: una revisión de las variables intervinientes. *An Psicol*. 2015;31:607-14. <https://doi.org/10.6018/analesps.31.2.180771>
32. Collin-Vézina D, Dion J, Trocmé N. Sexual abuse in Canadian Aboriginal communities: A broad review of conflicting evidence. *Pimatisiwin J Aborig Indig Community Health*. 2009;7:27-47.
33. Gonzáles FG, Carrasco MÁC. Evaluación del perfil psicosocial en menores víctimas de abuso sexual: diferencias por sexo y edad. *Rev Psicol Clínica Con Niños Adolesc*. 2016;3:87-98.
34. Niñez Ya. La pandemia tiene en crisis los derechos de la niñez. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2021. Disponible en: <https://ninezya.org/la-pandemia-tiene-en-crisis-los-derechos-de-la-ninez/>
35. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Res*. 2020;289:113046. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113046>
36. Roesch E, Amin A, Gupta J, García-Moreno C. Violence against women during COVID-19 pandemic restrictions. *BMJ*. 2020;369:m1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1712>
37. Jiménez-Higueta DY, Martínez-Duque DM. Registros sobre violencia sexual en contra de las mujeres del departamento de Antioquia en el marco del conflicto armado, 2008 - 2018 (tesis). Medellín: Universidad de Antioquia; 2019.
38. Sosa-Sánchez IA, Menkes-Bancet C. Amarte duele. La violación sexual en las relaciones de noviazgo. Un análisis de sus determinantes sociales. *Papeles Poblac*. 2016;22:43-62.
39. Centro Nacional de Memoria Histórica. Memoria histórica con víctimas de violencia sexual: Aproximación conceptual y metodológica. Bogotá D.C.: CNMH; 2020. p. 136.
40. Cerdas L, Arroyo C, Gómez A, Holst I, Angulo Y, Vargas M, *et al*. Epidemiology of rapes in Costa Rica: Characterization of victims, perpetrators and circumstances surrounding forced intercourse. *Forensic Sci Int*. 2014;242:204-9. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.06.006>
41. Guimarães JATL, Villela WV. Características da violência física e sexual contra crianças e adolescentes atendidos no IML de Maceió, Alagoas, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27:1647-53. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800019>
42. Rojas M del PB. Aproximación al perfil criminal del violador en serie en Colombia. *Rev Episteme*. 2013;5.
43. Sánchez C. Perfil del agresor sexual: estudiando las características psicológicas y sociales de los delincuentes sexuales de nuestras prisiones. *Anu Psicol Jurid*. 2003;13:27.
44. Alcaldía de Envigado. Situación de Salud Municipal, 2020. Envigado: Dirección de Gestión del Conocimiento y Planeación en Salud; 2020

45. Brzozowski JA, Taylor-Butts A, Johnson S. Victimization and offending among the Aboriginal population in Canada. *Juristat*. 2006;26:1-31.
46. Malcoe LH, Durán BM, Montgomery JM. Socioeconomic disparities in intimate partner violence against Native American women: A cross-sectional study. *BMC Med*. 2004;2:20. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-20>
47. Valdez-Santiago R, Híjar M, Rojas-Martínez R, Ávila-Burgos L, Arenas-Monreal M de la L. Prevalence and severity of intimate partner violence in women living in eight indigenous regions of Mexico. *Soc Sci Med*. 2013;82:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.01.016>
48. Wilches I. Lo que hemos aprendido sobre la atención a mujeres víctimas de violencia sexual en el conflicto armado colombiano. *Rev Estud Soc*. 2017. <https://doi.org/10.7440/res36.2010.08>
49. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 459 de 2012. Por la cual se adopta el protocolo y modelo de atención integral en salud para víctimas de violencia sexual. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2012.
50. Ministerio de la Protección Social. Modelo de atención integral en salud para víctimas de violencia sexual. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2011.
51. Ariza G. La violencia en las relaciones de pareja en Medellín y sus representaciones sociales. Tesis. Bogotá, D.C: Universidad Nacional de Colombia; 2011.
52. Gutiérrez-Vega I, Acosta-Ayerbe A. La violencia contra niños y niñas: un problema global de abordaje local, mediante la IAP. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*. 2013;11.
53. Asamblea Nacional Constituyente. Constitución Política de Colombia 1991.
54. Congreso de la República de Colombia. Ley 1098 de 2006 por la cual se expide el Código de la Infancia y la Adolescencia. Bogotá, D.C.: Congreso de la República de Colombia; 2006.
55. Gobierno de Colombia. Política Nacional de infancia y adolescencia 2018-2030. Bogotá, D.C.: Gobierno de Colombia; 2018.
56. Concejo Municipal de Envigado. Acuerdo 017 de 2008. Por medio del cual se adopta la Política Pública de la infancia y la adolescencia del Municipio de Envigado. Envigado: Concejo Municipal de Envigado; 2008.

Artículo original

## Caracterización y factores asociados a la mortalidad debida a enfermedades huérfanas en Chile, 2002-2017

Jahir Andrés Avila<sup>1</sup>, Julio César Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Base de Valdivia, Unidad de Diálisis, Valdivia los Ríos, Chile

<sup>2</sup> Departamento de Salud Pública, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

**Introducción.** Las enfermedades huérfanas se caracterizan por su baja prevalencia, comúnmente son de evolución crónica, debilitantes y potencialmente mortales.

**Objetivo.** Determinar las características y los factores asociados a la mortalidad por enfermedades huérfanas en Chile, entre 2002 y 2017.

**Materiales y métodos.** Es un estudio transversal y analítico a partir de datos secundarios oficiales del Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de Chile. Se calcularon las tasas de mortalidad específica, y las ajustadas por sexo y edad. Se efectuó un análisis de normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Se aplicaron la prueba de ji al cuadrado de independencia para las asociaciones y el análisis de regresión logística multivariada para determinar la probabilidad de muerte.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio, 10.718 defunciones se atribuyeron a enfermedades huérfanas; 53,2 % ocurrieron en mujeres. La tasa media anual de mortalidad fue de 3,9 por 100.000 habitantes: 4,1 en mujeres y 3,8 en hombres. Las principales causas de muerte, en mujeres, fueron enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, anencefalia, hepatitis autoinmunitaria y, en hombres, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, distrofia muscular y anencefalia. Las mujeres tienen 1,75 más veces la posibilidad de fallecer por este grupo de enfermedades en comparación con los hombres (OR ajustado=1,75; IC<sub>95%</sub> 1,69-1,82). La mayor probabilidad de morir se presentó en los menores de 0 a 4 años (OR ajustado=15,30; IC<sub>95%</sub> 14,10-19,20).

**Conclusión.** En Chile, las mujeres constituyeron el grupo de población de mayor riesgo de morir por enfermedades huérfanas durante los años 2002 y 2017.

**Palabras clave:** enfermedades raras; costo de enfermedad; registros de mortalidad; salud pública; Chile.

Recibido: 16/08/2021

Aceptado: 06/06/2022

Publicado: 13/07/2022

### Citación:

Avila JA, Martínez JC. Caracterización y factores asociados a la mortalidad debida a enfermedades huérfanas en Chile, 2002-2017. *Biomédica*. 2022;42:508-21.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6281>

### Correspondencia:

Jahir Andrés Avila, Bueros #1003 s/n, Valdivia, Región los Ríos, Chile  
Teléfono: (56) 9 4890 8748  
[jahir.andres.avila.gelvez@gmail.com](mailto:jahir.andres.avila.gelvez@gmail.com)

### Contribución de los autores:

Jahir Andrés Avila: solicitud de la información ante la entidad correspondiente.  
Ambos autores participaron en la consolidación, el análisis de la información, la síntesis de resultados, y en la escritura y aprobación del manuscrito.

### Financiación:

No se recibió financiación para la elaboración de este artículo.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con la preparación y publicación de este trabajo.

### Characteristics and factors associated with mortality due to rare diseases in Chile, 2002-2017

**Introduction:** Rare diseases are characterized by their low prevalence, chronically debilitating and life-threatening nature.

**Objective:** To determine the characteristics and factors associated with mortality due to rare diseases in Chile from 2002 to 2017.

**Materials and methods:** We conducted an analytical cross-sectional study based on secondary mortality database from the *Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS), Ministerio de Salud de Chile* (Department of Statistics and Health Information, Chile Ministry of Health) from 2002 to 2017. The specific mortality rates adjusted by age and sex were calculated. A normality analysis was conducted using the Kolmogorov-Smirnov test. In addition, a chi-square test of independence for associations and multivariate logistic regression was applied to determine the probability of death.

**Results:** Between 2008 and 2012 there were 10,718 deaths due to rare diseases, 53.2% of them occurred among women. The average annual mortality rate was 3.9 per 100,000 inhabitants: 4.1 in women and 3.8 in men. The main causes of mortality among women were Creutzfeldt-Jakob disease, anencephaly and autoimmune hepatitis, and among men, Creutzfeldt-Jakob disease, muscular dystrophy and anencephaly. Women are 1.75 times more likely to die than men (adjusted Odds Ratio ( $a$ OR) = 1.75; 95% CI: 1.69 - 1.82). The highest probability of dying occurred among children aged 0-4 years ( $a$ OR = 15.30; 95% CI: 14.10 - 19.20).

**Conclusion:** Overall, the burden of mortality due to rare disease was higher among women of all ages in Chile between 2002 and 2017.

**Key words:** Rare diseases; cost of illness; mortality registries; public health; Chile.

Las enfermedades huérfanas, también denominadas raras o poco frecuentes, constituyen un grupo amplio y variado de trastornos de salud que se caracterizan por su baja prevalencia y las altas tasas de mortalidad prematura (1). Se estima que existen de 5.000 a 8.000 enfermedades huérfanas que podrían afectar entre el 6 y el 8 % de la población mundial. El 80 % de ellas son de origen genético, del 20 al 25 % están relacionadas con enfermedades del sistema inmunológico y, en menor proporción, con neoplasias y etiologías infecciosas (1). Suelen ser crónicamente debilitantes y muy graves, y comprometen más de un órgano vital con múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas.

La expectativa de vida de las personas afectadas varía ampliamente según la gravedad de la enfermedad, pero, en términos generales, es muy reducida. Un porcentaje importante de estos pacientes mueren al nacer y otro grupo de ellos desarrollan enfermedades degenerativas en el transcurso de su ciclo vital (2). La prevalencia es mayor en adultos debido al exceso de mortalidad reportado para algunas enfermedades huérfanas en la población pediátrica, principalmente aquellas atribuidas a malformaciones genéticas (3).

La definición de las enfermedades huérfanas varía entre países, dependiendo del umbral en el cual una enfermedad se considere poco frecuente. Por ejemplo, la Comunidad Europea establece como enfermedad huérfana toda condición de salud cuya prevalencia sea menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. En Japón, una enfermedad se considera rara cuando existen menos de 50.000 (1 en 2.500) casos, mientras que, en Taiwán, cuando la prevalencia es inferior a un caso por 100.000 personas. En Estados Unidos, se utiliza una cifra menor de 200.000 casos en todo el país para clasificar un trastorno dentro de las enfermedades huérfanas (3). En Colombia, se define como aquellas enfermedades que presentan una prevalencia menor de un caso por cada 5.000 personas (4).

Chile no cuenta con una definición propia. Como antecedente normativo, se tiene el proyecto de ley sobre enfermedades poco frecuentes, en el cual el país adopta la clasificación de la Unión Europea y la de Estados Unidos. En ese marco, establece como enfermedades huérfanas a ciertas condiciones que afectan a los seres humanos y que presentan muy baja prevalencia y gran diversidad, en consonancia con las políticas internacionales que promuevan el desarrollo de fármacos para tratarlas (5). En ese mismo horizonte, la Federación Chilena de Enfermedades Raras, FECHER, integrada por pacientes, familiares, profesionales de la salud y personas sensibilizadas por el tema, ha participado activamente en la gestión de la Ley 20.850 de 2015, conocida como "Ley Ricarte Soto", mediante la cual se reglamenta la atención, el diagnóstico, la cobertura universal y el tratamiento de 14 afecciones específicas de salud asociadas con enfermedades huérfanas (6).

Se desconoce el impacto real de la carga de morbilidad, mortalidad, tecnologías diagnósticas y terapéuticas, y las complicaciones relacionadas con la discapacidad de muchas de estas enfermedades. Esto puede deberse en gran medida a su baja prevalencia y, por consiguiente, constituyen eventos de salud nuevos para la comunidad científica de diferentes regiones y contextos. Aunado a lo anterior, se añaden dificultades con la inespecificidad de códigos usados en el sistema vigente de clasificación de enfermedades, puesto que muchas de ellas comparten la misma nomenclatura con otras enfermedades.

En ese sentido, los análisis de mortalidad representan una herramienta valiosa. Por un lado, permiten actualizar el conocimiento que se tiene sobre estas enfermedades y, por otro, brindan información pertinente para evaluar de forma indirecta los avances en relación con detección oportuna, atención, manejo y seguimiento de las condiciones de salud asociadas con enfermedades huérfanas. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es determinar las características y los factores asociados a la mortalidad por enfermedades huérfanas en Chile, entre 2002 y 2017.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio transversal y analítico mediante el cual se caracterizó la mortalidad por enfermedades huérfanas en Chile entre 2002 y 2017, a partir de datos secundarios provenientes de las defunciones individuales registradas en la base oficial del Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS), Ministerio de Salud de Chile, como única fuente secundaria de información.

Para determinar la causa de defunción, se consideró el consenso oficial elaborado en un país de la región con base en la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10) y la homologación de códigos provenientes de Orphanet (7,8), debido a que Chile hasta el momento no ha definido un listado específico de códigos. Tras el proceso de revisión código a código, se identificaron 389 enfermedades que contaban con CIE-10 y 661 eran códigos inespecíficos. Finalmente, se establecieron 389 que tenían códigos específicos o correspondían con el CIE-10 para hacer la búsqueda en el Departamento de Estadística e Información en Salud.

Se excluyeron del análisis 1.185 (0,08 %) defunciones en las cuales no había forma de calcular la edad o no se determinaban las variables de estudio. El análisis univariado se realizó por año de defunción, sexo, grupos de edad según quinquenios, actividad, nivel educativo, región y zona de residencia, y códigos de causa de defunción. Las variables cualitativas se analizaron en función de las frecuencias absolutas y relativas. El tratamiento de las variables cuantitativas se hizo mediante la prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov para identificar la normalidad en la distribución de los datos. En correspondencia con lo anterior, se usó la prueba t de Student o la U de Mann-Withney, dependiendo de la distribución observada de los datos de la variable edad (9).

Asimismo, se calcularon las tasas de mortalidad específica según sexo y grupos de edad, y se expresaron en muertes por 100.000 personas al año, empleando como denominador las proyecciones de población estimadas por el DEIS correspondientes a los grupos de edad y años de estudio. Se estimaron tasas anuales ajustadas por grupos de edad y, siguiendo el método directo y utilizando como población de referencia la población mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (10).

En el análisis bivariado se buscaron posibles asociaciones entre las características sociodemográficas y la enfermedad huérfana como causa de defunción, considerando este último resultado como una variable. Para ello, se hizo la prueba de independencia de ji al cuadrado, y un análisis de regresión logística binario para determinar la probabilidad de muerte por esta causa mediante el cálculo de la razón de momios (*Odds Ratio*, OR). El nivel de significación se estableció en menos del 5 %.



Por último, se construyó un modelo de regresión logística multivariado cuyo objetivo era estimar la OR ajustada. Se eligieron las variables independientes para ingresarlas al modelo según la prueba de Hosmer-Lemeshow para modelos bivariados, es decir, aquellas que presentaron un valor de  $p$  menor de 0,25 (11). Para la selección de los diferentes modelos, se utilizó el método de selección por pasos hacia adelante (*forward*). En el caso de las variables con más de dos categorías, se usó el criterio de crear tantas variables ficticias (*dummy*) como el número total de categorías menos una. La pertinencia de cada variable en el modelo se evaluó mediante la prueba paramétrica de Wald, definiendo como variables significativas aquellas que arrojaran un valor de  $p$  menor de 0,05 (12).

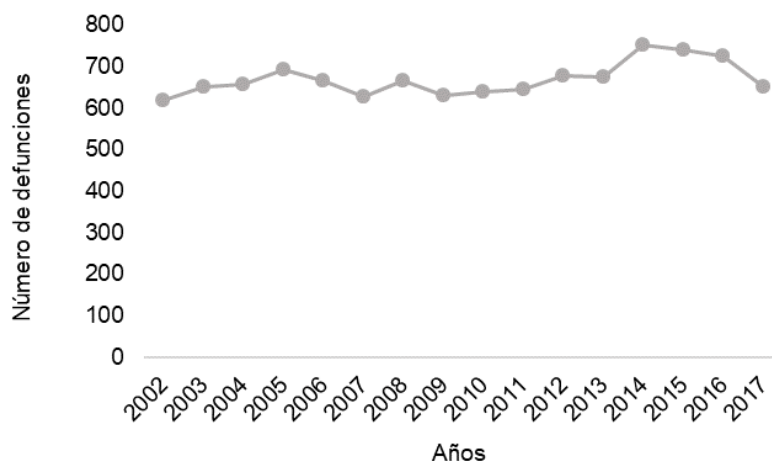
El procesamiento de los datos y el análisis de la información se realizaron por medio del paquete estadístico R Studio, versión 4.0.3 (2020-10-10), apoyado en las herramientas de Microsoft Office 2019.

### Consideraciones éticas

En el diseño de este trabajo se contemplaron los aspectos éticos generales establecidos por la OMS para la investigación relacionada con la salud de seres humanos, específicamente, a partir de datos secundarios (13). Las bases de datos no contenían información de identificación de los fallecidos; en los procedimientos realizados no se intervinieron personas, ni tampoco se incumplió el derecho a la privacidad y los resultados se presentan de manera global.

### Resultados

En Chile, se registraron alrededor de 1'504.726 defunciones por todas las causas entre los años 2002 y 2017, de las cuales 10.718 se atribuyeron directamente a enfermedades huérfanas, con un promedio de 669,8 muertes anuales. En el 2014, se notificó el mayor número de muertes por esta causa, con un total de 753; mientras que el 2002 fue el año con menor número (618) de decesos. La tendencia global mostró un patrón de ascenso entre el 2003 y el 2016, con una leve reducción en 2017 (figura 1).



Fuente: cálculo a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS, Ministerio de Salud de Chile

**Figura 1.** Tendencia de las defunciones por enfermedades en Chile, 2002-2017

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas asociadas a las defunciones debidas a enfermedades huérfanas en Chile, 2002-2017

Variable	Defunciones				$\chi^2$	p
	Enfermedades huérfanas		Otras causas de defunción <sup>†</sup>			
	n	(%)	n	(%)		
Sexo						
Mujer	5.604	(0,37)	694.312	(46,27)	138,05	0,000
Hombre	5.114	(0,34)	795.656	(53,02)		
Actividad productiva						
Inactivo	9.600	(0,64)	1.262.093	(84,10)	195,17	0,000
Activo	1.008	(0,07)	207.228	(13,81)		
Cesante o desocupado	110	(0,01)	20.647	(1,38)		
Nivel educativo						
Superior	490	(0,03)	74.877	(4,99)	14.072	0,000
Medio	1.319	(0,09)	151.462	(10,09)		
Secundaria	881	(0,06)	283.908	(18,92)		
Básico o primaria	2.741	(0,18)	798.230	(53,19)		
Ninguno	5.287	(0,35)	181.491	(12,09)		
Grupos de edad (años)						
0-4	4.474	(0,30)	30.017	(2,00)	80.889	0,000
5-9	197	(0,01)	2.945	(0,20)		
10-14	234	(0,02)	3.812	(0,25)		
15-19	335	(0,02)	10.324	(0,69)		
20-24	278	(0,02)	15.208	(1,01)		
25-29	184	(0,01)	16.448	(1,10)		
30-34	170	(0,01)	18.914	(1,26)		
35-39	205	(0,01)	24.147	(1,61)		
40-44	246	(0,02)	34.188	(2,28)		
45-49	413	(0,03)	47.185	(3,14)		
50-54	517	(0,03)	63.378	(4,22)		
55-59	623	(0,04)	81.920	(5,43)		
60-64	677	(0,05)	81.542	(6,96)		
65 y más	2.165	(0,14)	1'037.355	(69,14)		
Zona de residencia						
Urbana	9.509	(0,64)	1'286.726	(85,74)	50.004	0,000
Rural	1.209	(0,08)	203.242	(13,54)		

Fuente: cálculos a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información, DEIS, Ministerio de Salud de Chile

<sup>†</sup> No se incluyeron 4.040 registros en los que se determinaron las variables de comparación (sexo, actividad productiva, nivel educativo, edad y zona de residencia).

Al analizar el comportamiento sociodemográfico de las personas fallecidas debida a este grupo de enfermedades, más de la mitad ocurrió en mujeres (5.604) y el 89,6 % (9.600) se clasificaba en la categoría de inactividad (cuadro 1). En cuanto al nivel educativo, los decesos se presentaron con mayor frecuencia en la población sin ninguna formación académica, con el 49,3 % (5.287).

En relación con los grupos de edad más afectados, se encontró una mayor proporción entre los menores de 0 a 4 años, con 41,7 % (4.474), seguido por el de adultos mayores de 65 y más años, con 20,2 % (2.165), y el de 60 a 64 años, con 6,3 % (677). Una gran proporción de ellos residían en la zona urbana, con 88,7 % (9.509).

En cuanto al diagnóstico específico, las causas de muerte no difirieron notoriamente según el sexo. Entre las primeras causas de defunción en las mujeres, sobresalen: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, anencefalia, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, anomalías cromosómicas no especificadas, hernia diafragmática congénita, distrofia muscular, malformaciones congénitas del corazón especificadas, displasia

broncopulmonar originada en el periodo perinatal y síndrome de Guillain-Barré (cuadro 2). Mientras que, en la población masculina, se identificaron las siguientes: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, distrofia muscular, anencefalia, hernia diafragmática congénita, anomalías cromosómicas no especificadas, otras malformaciones congénitas del corazón especificadas, displasia broncopulmonar originada en el periodo perinatal, síndrome de Guillain-Barré, trastornos miotónicos y enanismo tanatóforico (cuadro 2). La mediana de la edad fue de 21 años (rango intercuartílico=61).

Dado que los datos correspondientes a la variable edad no provenían de una distribución normal tanto en hombres como en mujeres ( $p < 2.2e-16$ , prueba Kolmogórov-Smirnov), se encontró que existían diferencias estadísticas ( $p < 2.2e-16$ , prueba U de Mann-Whitney) en la mediana de la edad en ambos sexos, esa diferencia es positiva a favor de los hombres.

La tasa media de mortalidad debida a enfermedades huérfanas en Chile para el periodo fue de 3,9 por 100.000 habitantes: 4,1 en mujeres y 3,8 en hombres. Las tasas más altas se observaron en los menores de 0 a 4 años en ambos casos. En general, las mujeres registraron las mayores tasas, principalmente a partir de los 35 años de edad. En hombres, las tasas fueron más altas a partir del grupo de 5 a 9 años y hasta el de 25 a 29 años respecto de las mujeres (figura 2). Las tasas que predominaron en hombres fueron las que se presentaron a partir del grupo de 45 a 49 años.

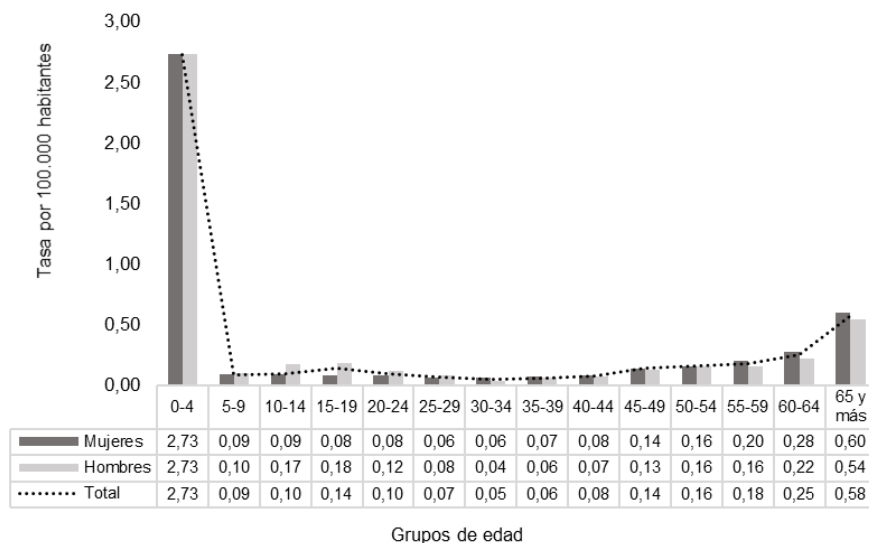
Con respecto la región de residencia, los resultados indicaron que las regiones Metropolitana de Santiago (4.174), Valparaíso (1.159), Biobío (1.035), Maule (607) y Araucanía (623), concentraron el 70,8 % de los fallecimientos atribuidos a estas causas.

Al ajustar las tasas por sexo y edad, la situación por región varía a través de los años. La región de Tarapacá aportó la tasa media ajustada anual más alta, con 6,5 por 100.000 habitantes por año, observándose un incremento del 2006 al 2013 y del 2015 al 2017 con tasas superiores al promedio nacional, seguido por Antofagasta con 3,3. Las demás regiones, arrojaron tasas iguales y menores de 0,6 muertes por 100.000 habitantes (cuadro 3).

**Cuadro 2.** Principales causas de mortalidad por enfermedades huérfanas en hombres y mujeres, Chile, 2002-2017

	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	593	10,6	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	510 10,0
Anencefalia	484	8,6	Anencefalia	426 8,3
Hepatitis autoinmunitaria	381	6,8	Distrofia muscular	436 8,5
Cirrosis biliar primaria	267	4,8	Hernia diafragmática congénita	277 5,4
Anomalía cromosómica, no específica	238	4,2	Anomalía cromosómica, no específica	241 4,7
Hernia diafragmática congénita	230	4,1	Otras malformaciones congénitas del corazón, especificadas	179 3,5
Distrofia muscular	135	2,4	Displasia broncopulmonar originada en el periodo neonatal	178 3,5
Otras malformaciones congénitas del corazón, especificadas	130	2,3	Síndrome de Guillain-Barré	171 3,3
Displasia broncopulmonar originada en el periodo neonatal	116	2,1	Hepatitis autoinmunitaria	71 1,4
Síndrome de Guillain-Barré	110	2,0	Miastenia gravis	63 1,2
Miastenia gravis	107	1,9	Cirrosis biliar primaria	20 0,4
Otras enfermedades huérfanas	2.813	50,2	Otras enfermedades huérfanas	2.542 49,7
Total	5.604	100	Total	5.114 100

Fuente: cálculo a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS, Ministerio de Salud de Chile



Fuente: cálculo a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS, Ministerio de Salud de Chile

**Figura 2.** Tasa de mortalidad media anual debida a enfermedades huérfanas según sexo y grupos de edad, Chile, 2002-2017

**Cuadro 3.** Tasa de mortalidad debida a enfermedades huérfanas, ajustadas por edad, según región de residencia, Chile, 2002-2017

Regiones	Tasa ajustada de mortalidad por 100.000 personas/año																Media
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Chile	3,9	4,1	4,1	4,3	4,1	3,8	4,0	3,7	3,8	3,7	3,9	3,8	4,2	4,1	4,0	3,5	3,9
Tarapacá	4,8	5,0	4,0	2,0	5,0	8,0	8,0	8,0	4,0	9,0	10,0	10,0	4,0	10,0	7,0	6,0	6,5
Antofagasta	6,0	3,1	1,5	1,5	3,0	2,9	6,7	5,5	2,7	3,4	6,7	4,1	2,4	1,6	3,3	3,3	3,6
Atacama	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,3
Coquimbo	4,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Valparaíso	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,3
Libertador B. O'Higgins	2,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,2
Maule	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	1,1	0,5	0,4
Biobío	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
Araucanía	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,3
Los Lagos	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	1,1	0,5	1,5	0,0	0,5	0,5
Aisén del Gral. C. Ibáñez del Campo	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5
Magallanes y de la Antártida Chilena	8,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
Metropolitana de Santiago	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,5	0,0	0,5	0,0	0,5	0,4
Los Ríos	5,0	1,9	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
Arica y Parícuta	4,0	0,0	0,6	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,8	0,0	0,0	0,7	0,7	0,0	0,6
Nuble	3,0	0,0	0,9	0,5	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,8	0,0	0,7	0,0	0,0	0,5

Fuente: cálculos a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información, DEIS, Ministerio de Salud de Chile

En el análisis bivariado entre variables cualitativas, se encontró que estuvieron asociados a los fallecimientos por enfermedad huérfana el sexo, la actividad, el nivel educativo, la edad distribuida por grupos y la zona de residencia (cuadro 1). Por su parte, la regresión logística bivariada (OR cruda) arrojó un valor estadísticamente significativo para algunas de las características previamente estudiadas, las cuales fueron corroboradas mediante el análisis de regresión logística multivariado (OR ajustado).

Al considerar el sexo, se determinó que las mujeres tienen 1,75 más posibilidades de fallecer por enfermedades huérfanas, en comparación con los hombres (OR ajustado=1,75; IC<sub>95%</sub> 1,69-1,82). Las personas en condiciones de inactividad mostraron una probabilidad de morir de 1,32 veces más (OR = 1,32; IC<sub>95%</sub> 1,09-1,59). Con respecto al nivel educativo, se encontró que los individuos sin ningún nivel de formación académica tenían hasta 4,31 veces más probabilidades de fallecer a causa de alguna de estas enfermedades (OR = 4,31; IC<sub>95%</sub> 3,93-4,73).

**Cuadro 4.** Análisis de regresión logística bivariado y multivariado del riesgo de mortalidad debida a enfermedades huérfanas en Chile, 2002-2017

Variables	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR cruda	IC95%	p	OR ajustado	IC95%	p
Sexo						
Mujer	1,26			1,75		
Hombre*	1	1,21-1,3	<0,001	1	1,69-182	<0,001
Actividad						
Cesante o desocupado	1			1		
Inactivo	1,43	1,18-1,72	<0,001	1,32	1,09-1,59	0,004
Activo	0,91	0,71-1,11	0,366	0,9	0,74-1,09	0,287
Nivel educativo						
Superior*	1			1		
Medio	1,33	1,2-1,48	<0,001	1,33	1,2-1,48	<0,001
Secundaria	0,47	0,42-0,53	<0,001	0,46	0,41-0,52	<0,001
Básico o primaria	0,52	0,48-0,58	<0,001	0,51	0,46-0,56	<0,001
Ninguno	4,45	4,06-4,89	<0,001	4,31	3,93-4,73	<0,001
Grupos de edad (años)						
0-4	16,58	14,21-19,35	<0,001	15,30	14,10-19,20	<0,001
5-9	7,44	6,04-9,17	<0,001	6,91	6,00-9,05	<0,001
10-14	6,83	5,59-8,35	<0,001	6,37	5,51-8,00	<0,001
15-19	3,61	3,4-4,35	<0,001	3,57	3,4-4,35	<0,001
20-24	2,03	1,68-2,46	<0,001	2,06	1,68-2,48	<0,001
25-29	1,24	1,01-1,53	0,041	1,26	1,05-1,55	0,029
30-34*	1					
35-39	0,94	0,77-1,16	0,584	0,93	0,70-1,10	0,488
40-44	0,8	0,66-0,97	0,026	0,8	0,66-0,97	0,011
45-49	0,97	0,81-1,17	0,772	0,93	0,79-1,15	0,452
50-54	0,91	0,76-1,08	0,275	0,86	0,71-1,07	0,101
55-59	0,85	0,72-1,01	0,062	0,81	0,70-1,01	0,013
60-64	0,72	0,61-0,85	<0,001	0,68	0,60-0,81	<0,001
65 y más	0,23	0,2-0,27	<0,001	0,21	0,19-0,27	<0,001
Area de residencia						
Rural*	1					
Urbana	1,24	1,17-1,32	<0,001	1,22	1,10-1,29	<0,001

Fuente: cálculos a partir de los datos oficiales del Departamento de Estadística e Información, DEIS, Ministerio de Salud de Chile

OR: razón cruda de momios; OR ajustado: razón ajustada de momios

\* Categoría de referencia

En cuanto a los grupos de edad, se corroboró que la población pediátrica (0 a 4 años) sigue presentando el mayor riesgo de morir ( $aOR = 15,30$ ;  $IC_{95\%}$  14,10-19,20), en comparación con los de 5 a 9 ( $aOR = 6,91$ ;  $IC_{95\%}$  6,00-9,05) y de 10 a 14 años ( $aOR = 6,37$ ;  $IC_{95\%}$  5,51-8,00). De igual manera ocurre con las personas de 15 a 19 y 20 a 24 años, respectivamente ( $aOR = 3,57$ ;  $IC_{95\%}$  3,40-4,35 Vs.  $aOR = 2,6$ ;  $IC_{95\%}$  1,68-2,48). Además, se observó que los fallecidos que residían en el casco urbano tenían 1,22 veces más probabilidades de morir por estas causas, frente a los que residen en zonas rurales ( $aOR = 1,22$ ;  $IC_{95\%}$  1,10-1,29) (cuadro 4).

## Discusión

Entre el 2002 y el 2017, se registraron 10.718 defunciones directamente relacionadas con enfermedades huérfanas en Chile. No obstante, estas cifras podrían ser significativamente mayores de lo que muestran los hallazgos presentados en este trabajo, dadas las limitaciones atribuidas a su clasificación en todo el mundo. Esto significa que muchas de ellas puedan ser ignoradas o clasificadas de manera inapropiada en la causa de defunción a partir de las complicaciones derivadas (14,15).

El análisis de las características sociodemográficas revela varios elementos importantes que ayudan a entender la amplia diversidad de los trastornos

raros ya que su comportamiento varía, no solo de enfermedad a enfermedad, sino también, dentro del mismo contexto al que pertenecen las personas afectadas. Según los hallazgos, una proporción representativa (52,3 %) de estas defunciones se presentaron en mujeres. Estos resultados coinciden con los datos oficiales documentados por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública en Colombia cuya tendencia ha mostrado un crecimiento más acentuado en este grupo de población en los últimos cinco años (16).

En parte, esto podría explicarse porque un porcentaje importante de estas afecciones son de origen autoinmunitario y se ha demostrado que las alteraciones del sistema inmunológico predominan en las mujeres (17). Sin embargo, en otro estudio en que se analizaron las muertes por estas causas en ese mismo país, se reveló que el 51,4 % (3.468) de ellas ocurrieron en hombres de todas las edades (18). El carácter incapacitante de las enfermedades huérfanas guarda relación, no solamente con su naturaleza crónica, sino también, con el alto grado de discapacidad que generan y, a su vez, con una importante vulnerabilidad económica que coloca a los pacientes y sus familias ante un amplio panorama de necesidades.

Esto se refleja de alguna manera en el elevado porcentaje (89,4 %) de fallecidos que se encontraban en condiciones de inactividad, sobre todo en menores de cinco años y en adultos mayores de 65 años, a quienes se les atribuye el 61,9 % (6.639) de las muertes identificadas. Esta tendencia es coherente con lo informado en la literatura científica sobre morbilidad y mortalidad prematura (19-21). Respecto al nivel educativo, la mayor proporción de las muertes se concentró en poblaciones sin ninguna escolaridad.

El comportamiento de las enfermedades huérfanas es muy heterogéneo. En el caso de los niños, representa una reducción de sus capacidades físicas, habilidades mentales, y destrezas sensoriales y de comportamiento. La falta de escolarización se podría entender como un factor de riesgo potencial para morbimortalidad (22). Las malformaciones congénitas constituyen las primeras causas de muerte en Chile. Este patrón coincide con la situación reportada en la mayoría de los países de Latinoamérica, cuyas muertes en menores de un año tienden a incrementar año tras año, ocupando entre el segundo y el quinto lugar de los fallecimientos; esto equivale al 27 % de la mortalidad en menores de cinco años (23). En otro estudio colombiano, se revelaron cifras cercanas a 22.361 fallecimientos perinatales atribuibles malformaciones congénitas, con tasas que oscilaron entre 205,81 y 74,18 por 10.000 nacidos vivos durante 10 años estudiados (24).

En relación con los diagnósticos específicos, la anencefalia constituye la primera causa de muerte en los menores de 0 a 4 años de ambos sexos; este dato concuerda con lo documentado en Irlanda en neonatos de 0 a 28 días, cuyas defunciones aportaron el 51,58 % de la carga de mortalidad infantil de ese país entre 2006 y 2016 (25).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se ubicó entre las enfermedades huérfanas de mayor frecuencia en la población de 15 años y en los mayores de 65 años, principalmente mujeres. En los adultos de 65 y más años, la enfermedad puede llegar a volverse más prevalente como causa principal de demencia, incrementándose su gravedad con la edad. En un estudio reciente en Japón, se reveló un incremento significativo en la mortalidad (3,2%; IC<sub>95%</sub> 1,4-5,1) y la incidencia (6,4 %; IC<sub>95%</sub> 4,7-8,1), especialmente entre los adultos mayores de 70 años (26).

La distrofia muscular fue una de las enfermedades que más afectó a los hombres de todas las edades en Chile. Existe evidencia, especialmente, de la variante hereditaria de Duchenne, un tipo de enfermedad neuromuscular progresiva que afecta uno de cada 5.000 niños varones nacidos vivos (27). Otra enfermedad común en ambos sexos fue la de Guillain-Barré. No fue más frecuente en la población masculina, comportamiento que coincide con lo reportado en otra investigación colombiana (28).

Los hallazgos en cuanto a edad también difieren de los documentados en Perú, en donde la mediana de la edad fue de 47 años, situación que demuestra que las enfermedades huérfanas constituyen un grupo muy variado y complejo que afecta de forma distinta a las personas que la padecen (29). Se observaron diferencias en las tasas globales de mortalidad según el sexo y los grupos de edad, cuyos resultados concuerdan parcialmente con los reportados en la Comunidad de Madrid, España, entre 1999 y 2003, donde estas enfermedades cobraron más vidas en varones de todos los grupos de edad, mientras que el máximo riesgo de muerte se identificó en los menores de un año (30). La situación de la mortalidad por este grupo de enfermedades reveló, en esa misma comunidad española, una tendencia al incremento en los años 2010 y 2012, hasta alcanzar una tasa media anual de 15,4 por 100.000, con mayor afectación en las mujeres mayores de 75 años, con 170,8 por 100.000, en comparación con los hombres de ese mismo grupo, con 70,4 por 100.000 (31). Las mayores tasas en Chile se registraron en las mujeres, particularmente en los extremos de la vida. El riesgo de morir por alguna enfermedad huérfana fue mayor en los primeros años de vida de ambos sexos.

El comportamiento de las defunciones mostró diferencias regionales importantes según la región de residencia de los fallecidos: las regiones Metropolitana de Santiago, Valparaíso, Biobío, Maule y Araucanía, concentraron la mayor proporción de las muertes. En parte, este patrón podría explicarse por la limitada disponibilidad de talento humano calificado en salud, la distribución de los laboratorios de diagnóstico y la de los servicios de salud de alta complejidad en el manejo de estas enfermedades en todo el país.

Según el Ministerio de Salud, 47 médicos (50 % genetistas clínicos y 40 % neurólogos infantiles) se dedicaban al diagnóstico y al tratamiento de personas con enfermedades huérfanas en Chile en el 2019. El 80 % de los genetistas y la mayoría de los hospitales públicos, centros privados, universidades o institutos especializados, están ubicados en la Región Metropolitana de Valparaíso y Biobío. En contraste, 10 regiones no disponen de esta especialidad médica (32,33). Las mayores tasas de mortalidad se registraron en Tarapacá y Antofagasta, lo cual es coherente con el efecto de las diferencias en la estructura de la edad por región que influyen en el cálculo del indicador sobre la tendencia nacional y regional.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las defunciones por enfermedades huérfanas con el sexo, la actividad, el nivel educativo, el grupo de edad y la zona de residencia, resultados que fueron corroborados mediante el análisis de regresión logística multivariada. El análisis de los modelos lineales generalizados mostró que el riesgo de morir por enfermedades huérfanas en las mujeres del grupo de 65 o más años que residían en zonas urbanas, fue 1,75 veces mayor, en comparación con los hombres. Este hallazgo coincide con el reportado en un estudio de

base hospitalaria en el norte del Perú ( $p < 0,001$ ; RPa (razón de prevalencia ajustada): 1,76; IC<sub>95%</sub> 1,67-1,86) (29). Mientras que otro análisis en la región de Toscana, en el norte de Italia, hecho entre 2010 y 2018, reveló un incremento significativo en el riesgo de muerte de la población masculina, 1,48 veces mayor que el de las mujeres (*Hazard Ratio*, HR=1,48; IC<sub>95%</sub> 1,38-1,58) (34).

Se observó un mayor riesgo de muerte en los grupos inactivos, lo cual podría responder entre otras razones, a la naturaleza crónicamente debilitante de estas enfermedades, la cual acarrea discapacidades múltiples y graves. Este hallazgo guarda estrecha relación con el riesgo de morir entre las personas sin ningún grado de escolaridad; en ellas, se incrementa hasta cuatro veces más que en aquellos que tenían algún nivel de escolaridad. Estos resultados difieren notoriamente con lo reportado en Cali (Colombia), cuyos análisis demuestran que el nivel de educativo no presentaba ninguna relación estadísticamente significativa con la mortalidad por estas causas (28).

Por otra parte, el riesgo de morir aumenta hasta 15 veces en los infantes en edades entre 0 y 4 años con respecto al resto de la población; esto se atribuye, principalmente, a alteraciones estructurales y fisiológicas muy amplias y complejas asociadas con anomalías genéticas originadas durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario (35,36). En el mismo trabajo realizado en Cali (Colombia), el mayor riesgo de mortalidad se presentó en los individuos de 30 a 44 años ( $p < 0,03$ ; RPa: 14,07; IC<sub>95%</sub> 1,23-160,4) (28). Estas diferencias reflejan la amplia variabilidad en el perfil de morbilidad y mortalidad de las enfermedades huérfanas entre países, incluso dentro de una misma región. El riesgo de muerte fue significativamente mayor ( $aOR = 1,22$ ; IC<sub>95%</sub> 1,10-1,29) en las personas que habitualmente residían en zonas urbanas, en comparación con aquellas que vivían en áreas más dispersas o rurales. Esto corrobora lo que se conoce sobre las posibilidades de acceso al diagnóstico oportuno y el manejo adecuado en las grandes ciudades capitales del país (32).

Como limitaciones de esta investigación, cabe mencionar que tanto los cálculos del indicador de mortalidad como la medición del riesgo de fallecer por este grupo de enfermedades, se hicieron a partir de información secundaria proveniente de las bases de defunciones oficiales y no se tuvieron en cuenta otras fuentes que ayudaran a contrastar la información entre distintas bases de datos y de esta manera identificar posibles muertes que no se encontraran reportadas en el sistema nacional de estadísticas vitales chileno. El eventual subregistro y la falta de especificidad o uniformidad de los diagnósticos pueden afectar el cálculo final de las tasas de mortalidad, con lo cual podría estar subestimada la magnitud real de los fallecimientos por enfermedades en Chile.

Otra limitación para considerar es que, en el análisis multivariado, no se empleó la estrategia metodológica de estratificación para la variable actividad, lo que podría haber sobreestimado el riesgo de morir para esta variable dado el alcance de los datos. De igual manera, no se hizo este procedimiento con las defunciones en menores de 0 a 4 años de edad. Esto significa que el riesgo observado en este grupo de población específica también podría estar arrojando valores más altos, ya que la mortalidad perinatal y la neonatal tardía varían notoriamente entre ellos.

Aun con todas estas limitaciones, los resultados presentados en este trabajo muestran un panorama actualizado sobre la situación de la mortalidad por enfermedades huérfanas en su conjunto y las principales causas de



muerte en la población atribuidas a diagnósticos específicos relacionados con este grupo de enfermedades. Por lo tanto, se constituyen en un insumo para seguir profundizando en el tema y priorizar intervenciones en aquellas regiones y poblaciones más afectadas, ya que la mayoría de ellas son muertes prematuras o antes de cumplir la esperanza de vida. Además, se podría decir que este análisis es uno de los primeros en este campo que se centra en las muertes debidas a este grupo de enfermedades de forma global y explora los posibles factores asociados a la mortalidad en nuestro medio.

Se concluye que la mortalidad por enfermedades huérfanas, en su conjunto, se perfila como problema creciente de salud pública en Chile.

Los hallazgos demuestran la importancia de realizar más estudios, pero, sobre todo, de avanzar en la estandarización de un sistema de codificación y clasificación propio, de acuerdo con los perfiles de morbilidad y mortalidad asociados con enfermedades huérfanas en nuestro contexto, que proporcione información oportuna y de calidad para la toma de decisiones y oriente las intervenciones en salud pública.

### Agradecimientos

Al Departamento de Estadística e Información en Salud del Ministerio de Salud de Chile, por proveer las bases de datos con cifras oficiales consolidadas sobre mortalidad para el periodo 2002 a 2017.

### Referencias

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179:885-92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
2. Mazzucato M, Dalla LV, Minichiello C, Manea S, Barbieri S, Toto E, *et al*. The epidemiology of transition into adulthood of rare diseases patients: Results from a population-based registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2212. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102212>
3. Nguengang S, Lambert DM, Orly A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, *et al*. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165-73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Enfermedades huérfanas. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
5. Raineri G. Antecedentes legales sobre enfermedades raras. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:12-3. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482017000100002>
6. FECHER. Federación Chilena de Enfermedades Raras. Fecha de consulta: 1° de agosto de 2021. Disponible en: <https://fecher.cl/>
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015 “por la cual se actualiza el listado de las enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas” del 9 de junio de 2015. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
8. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública de las enfermedades huérfanas-raras. Fecha de consulta: 1° de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx>
9. Gómez M, Danglot C, Vega L. Sinopsis de pruebas estadísticas no paramétricas. Cuándo usarlas. *Rev Mex Pediatría*. 2003;70:91-9.
10. Organización Panamericana de la Salud. La estandarización: un método epidemiológico clásico para la comparación de tasas. *Bol Epidemiol*. 2002;23:1-5. Fecha de consulta: 15 de julio de 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/32740>
11. Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. Second edition. New York: John Wiley & Sons; 2000. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/0471722146>

12. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. Third edition. Washington, D.C.: Duxbury Press; 2013. p. 386-422.
13. Organización Panamericana de la Salud, Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionadas con seres humanos 2017. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2021. Disponible en: <https://bit.ly/PautasEticasInternacionalesCioms>
14. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar. 2008;31(Supl.2):9-20.
15. Comisión Europea Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores Comisión Europea. Consulta pública. Las enfermedades raras: un desafío para Europa. 2008. Fecha de consulta: 10 de julio de 2021. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf)
16. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento enfermedades huérfanas-raras. Período epidemiológico XIII, Colombia, 2020. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
17. Liang Y, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. A vestigial pathway for sex differences in immune regulation. Cell Mol Immunol. 2017;14:578-80. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.28>
18. Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. Biomédica. 2018;38:198-208. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3876>
19. EURORDIS, European Organisation for Rare Diseases. Rare diseases: Understanding this public health priority. 2005. Fecha de consulta: 1º de agosto de 2021. Disponible en: [https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)
20. Lugones M, Ramírez M. Enfermedades raras. Rev Cuba Med Gen Integr. 2012;28:340-50.
21. González D. Una visión general sobre las enfermedades raras. Pediatr Integr. 2014;18:550-63.
22. González E, Gómez LE, Alcedo MA. Enfermedades raras y discapacidad intelectual: evaluación de la calidad de vida de niños y jóvenes. Siglo cero. 2016;47:7-27. <https://doi.org/10.14201/scero2016473727>
23. Dipierri JE, Acevedo NE, Bromberg RA. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. Rev Panam Salud Pública. 2015;38:380-7.
24. Misnaza SP, Roncancio CP, Peña IC, Prieto FE. Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008. Biomédica. 2016;36:359-67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3619>
25. Gunne E, McGarvey C, Hamilton K, Treacy E, Lambert D, Lynch SA. retrospective review of the contribution of rare diseases to paediatric mortality in Ireland. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01574-7>
26. Nishimura Y, Harada K, Koyama T, Hagiya H, Otsuka F. A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. Sci Rep. 2020;10:15509. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72519-0>
27. Waldrop M, Flanigan K. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Curr Opin Neuro. 2019;32:722-7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000739>
28. Ramírez J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad. Iatreia. 2020;33:111-22. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.37>
29. Valladares MJ, Valladares D, Bazán S, Mejía C. Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: características y factores asociados a la mortalidad. Salud Uninorte. 2017;33:7-15. <https://doi.org/10.14482/sun.33.1.10124>
30. Servicio de Epidemiología Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico Informe 2 de 2008. Mortalidad y años de vida potencialmente perdidos por enfermedades raras en la Comunidad de Madrid en el periodo 1999-2003. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2021. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020032.pdf>
31. Dirección General de Atención Primaria de Madrid. Enfermedades raras en la comunidad de Madrid, 2010-2012. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2021. Disponible en: <http://www.informesdesalud.sanidadmadrid.org/docs/ER20102012.pdf>

32. Comisión interdisciplinaria de trabajo del Senado de la República Propuesta de Plan Nacional de enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes. 2020. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2021. Disponible en: <https://media.elmostrador.cl/2021/04/PLAN-NACIONAL-DE-ENFERMEDADES-RARAS-HUERFANAS-O-POCO-FRECUENTES.pdf>
33. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1261-8>
34. Gorini F, Coi A, Mezzasalma L, Baldacci S, Pierini A, Santoro M. Survival of patients with rare diseases: A population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01907-0>
35. Unicef, World Health Organisation, World Bank, Nations Group and United Nations. Levels and trends in child mortality, estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation Report 2020. Fecha de consulta: 13 de agosto de 2021. Disponible en: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/unpd\\_2020\\_levels-and-trends-in-child-mortality-igme-.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/unpd_2020_levels-and-trends-in-child-mortality-igme-.pdf)
36. Wright CF, Fitzpatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: Diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 2018;19:253-68. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>

Comunicación breve

## DetECCIÓN DE INFECCIÓN POR *Chlamydia trachomatis* EN MUJERES SEXUALMENTE ACTIVAS EN VENEZUELA

Milagros Joya<sup>1</sup>, Ricardo Heredia<sup>2</sup>, Daniel Bastidas<sup>2</sup>, Gilberto Bastidas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, San Diego, Carabobo, Venezuela

<sup>2</sup> Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, San Diego, Carabobo, Venezuela

<sup>3</sup> Departamento de Salud Pública y Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, San Diego, Carabobo, Venezuela

**Introducción.** La infección genital por *Chlamydia trachomatis* es una de las más frecuentes en el mundo. Cada año se registran cerca de 85 millones de nuevos casos de esta enfermedad, que cursa con graves complicaciones en la mujer y recién nacido.

**Objetivo.** Determinar las características clínico-epidemiológicas de la infección por *C. trachomatis* en mujeres venezolanas sexualmente activas.

**Materiales y métodos.** Es un estudio descriptivo, transversal y de campo, sustentado en la historia clínica y el examen físico, la detección de infección con la prueba inmunoenzimática con anticuerpos policlonales anti-LPS y la confirmación de los resultados con la de biología molecular. La muestra estuvo conformada por 100 mujeres sexualmente activas mayores de 12 años de edad, del estado Carabobo, Venezuela.

**Resultados.** La mayoría de las mujeres se encontraba entre los 20 y los 45 años de edad. En el 25 % de las mismas, se detectaron anticuerpos IgG anti-*C. trachomatis* y, en el 84 % de estas, se confirmó la infección mediante PCR; en ninguna de las mujeres se hallaron anticuerpos IgM anti-*C. trachomatis*.

**Conclusión.** La infección crónica predomina en las mujeres entre los 20 y los 45 años de edad; la prueba inmunoenzimática arrojó falsos positivos corroborados por PCR.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*; infección; inmunoglobulina M, inmunoglobulina G, reacción en cadena de la polimerasa; epidemiología.

### Detection of *Chlamydia trachomatis* infection in sexually active women in Venezuela

**Introduction:** Genital *Chlamydia trachomatis* infection is one of the most frequent in the world; about 85 million new cases of this pathology are registered each year, which causes severe complications in women and newborns.

**Objective:** To determine the clinical-epidemiological characteristics of *C. trachomatis* infection in sexually active Venezuelan women.

**Materials and methods:** Descriptive, cross-sectional, and field study based on the clinical history and physical examination, detection of infection with immunoenzymatic assay with anti-LPS polyclonal antibody and confirmation of results with molecular biology test. The sample consisted of 100 sexually active women over 12 years of age from Carabobo state, Venezuela.

**Results:** The women were mostly between 20 and 45 years old, in 25% of them IgG antibodies to *C. trachomatis* were detected and in 84% of these the infection was confirmed by PCR, in none of the women IgM antibodies to *C. trachomatis* were found.

**Conclusion:** Chronic infection characterizes women between 20 and 45 years of age; the immunoenzymatic test yielded false positives corroborated by PCR.

**Keywords:** *Chlamydia trachomatis*; infection; immunoglobulin M; immunoglobulin G; chain reaction polymerase; epidemiology.

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria Gram negativa intracelular, de la cual se han identificado 18 serotipos hasta ahora. Las mujeres infectadas con esta bacteria pueden desarrollar síntomas muy leves o la infección genital por *C. trachomatis* puede persistir durante meses o años sin ser detectada, hasta la aparición, entre el 10 y el 40 % de los casos, de algunas de sus complicaciones por ascenso de la bacteria en el aparato genital. En este sentido, durante la gestación, puede producir embarazo ectópico, ruptura prematura de membranas y abortos espontáneos repetidos; en el recién nacido, ocasiona bajo peso al nacer, conjuntivitis, neumonía y aumento de la mortalidad perinatal; y, en la mujer, puede llevar a enfermedad inflamatoria pélvica e infertilidad (1-4).

**Recibido:** 31/07/2021

**Aceptado:** 25/05/2022

**Publicado:** 13/07/2022

#### Citación:

Joya M, Heredia R, Bastidas D, Bastidas G. Detección de infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres sexualmente activas en Venezuela. Biomédica. 2022;42:522-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6246>

#### Correspondencia:

Gilberto Bastidas, Urbanización Terrazas de San Diego, Torre 14, apartamento 14-54, municipio San Diego, estado Carabobo, Venezuela  
Teléfono: (+5842) 4778 9944  
bastidasprotozoo@hotmail.com

#### Contribución de los autores:

Milagros Joya y Gilberto Bastidas: concepción y diseño.  
Todos los autores participaron en la ejecución del trabajo, la revisión bibliográfica y la redacción del artículo.

#### Financiación:

Este trabajo de investigación contó con la subvención parcial del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC).

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

La infección genital por *C. trachomatis* es una de las más frecuentes en el mundo. Cada año se registran cerca de 85 millones de nuevos casos, con una prevalencia global que oscila entre el 4,4 y el 6,6 % con infecciones recurrentes habituales (1-4). En Estados Unidos, se presentan anualmente entre 4 y 5 millones de casos nuevos de infección por *C. trachomatis*, de los cuales 2,6 millones ocurren en mujeres, 1,8 millones en varones y 250.000 en recién nacidos (2,5). Su costo estimado es de USD\$ 2,4 billones (6) y se atribuye al tratamiento de las secuelas, muchas de ellas irreversibles; por tanto, se considera la infección de transmisión sexual más costosa después de la infección por HIV (2).

En Centroamérica, países como Costa Rica reportan una prevalencia de la infección hasta de 14,7 % en sujetos con factores de riesgo, pero sin relación entre la infección por *C. trachomatis* y el diagnóstico clínico sintomatológico, por lo que recomiendan implementar el diagnóstico por medio de pruebas de laboratorio (detección de antígenos o de ácidos nucleicos) (7-9). En Latinoamérica, mediante cultivos celulares de inóculos de muestras urogenitales, serología o ácido nucleico, la prevalencia de la infección varía entre 6 y 40 %, con mayor incidencia en adolescentes y en mujeres entre los 20 y los 25 años de edad (1-4).

Infortunadamente, Venezuela, y específicamente el estado Carabobo, cuenta con poca información epidemiológica sobre esta infección, por no considerarse una enfermedad de notificación obligatoria. Aunque se han hecho estudios, estos se han dirigido a describir las complicaciones obstétricas (ruptura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro y trabajo de parto prematuro) y de los lactantes menores de 6 meses (síntomatología respiratoria o visual) derivadas de la infección del cuello uterino por *C. trachomatis* (10-12), sin considerar el escrutinio poblacional en mujeres sexualmente activas.

El objetivo del presente estudio fue determinar la infección por *C. trachomatis* en mujeres sexualmente activas y describir algunas de sus características clínicas y epidemiológicas, con el fin de mostrar la magnitud real de la infección, porque el 90 % de las mujeres infectadas con este agente patógeno pueden permanecer asintomáticas y, por lo tanto, con los datos existentes se puede subestimar la verdadera prevalencia de la enfermedad y, en consecuencia, incrementar la probabilidad de complicaciones como el cáncer de cuello uterino, debido a su capacidad para inducir metaplasia al actuar como cofactor para el virus del papiloma humano (HPV) (13-15).

## **Materiales y métodos**

### ***Población y muestra***

Para el abordaje de la presente investigación, se recurrió al estudio descriptivo, transversal y de campo. La muestra incluyó 100 mujeres, tamaño obtenido a partir de la frecuencia esperada de mujeres con infección por *C. trachomatis* (tomada como referencia de los estudios en Suramérica) (16) y del tamaño de la población femenina mayor de 12 años de edad y sexualmente activa (con relaciones sexuales, al menos, una vez por semana). Para el muestreo probabilístico se calculó el intervalo numérico para la selección de la muestra y se incluyeron todas aquellas mujeres sexualmente activas que, de forma voluntaria, aceptaron la realización de la historia médica, el examen físico y la toma de muestra sanguínea y de exudado endocervical, y se excluyeron a las que tenían antecedentes de terapia antibiótica sistémica o local en los 30 días previos a la evaluación.

### **Historia clínica y examen físico**

Antes de la elaboración de la historia clínica, se obtuvo el consentimiento informado de cada mujer previa explicación de los objetivos de la investigación, así como también de los padres o representantes legales de las menores que participaron. También, se consiguió el aval del comité de bioética de los centros hospitalarios donde fueron reclutadas las mujeres (en el Ambulatorio Urbano Tipo II Dr. Miguel Franco del municipio Naguanagua y en el Hospital González Plaza del municipio Valencia).

Se garantizó a cada participante la confidencialidad de la información obtenida por medio de la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio. En la historia clínica se incluyeron datos sociodemográficos como edad, estado civil, estrato socioeconómico y nivel educativo, además de los antecedentes ginecoobstétricos.

Según la edad, se conformaron tres grupos etarios: adolescentes, entre los 12 y los 19 años de edad; mujeres en edad reproductiva, entre los 20 y los 45 años; y, mujeres menopáusicas y mayores, entre los 46 y los 60 años. Para la clasificación según el estrato socioeconómico, se tuvieron en cuenta: profesión y nivel de instrucción del jefe de familia, fuente de ingreso familiar, comodidad de la vivienda y aspectos de la zona geográfica donde se ubica la vivienda; los estratos fueron cuatro: I, alta calidad de vida; II, moderada calidad de vida; III, baja calidad de vida, y IV, pobreza extrema.

### **Toma de la muestra de sangre**

De cada mujer se obtuvieron entre 2 y 3 ml de sangre, mediante venopunción con jeringa estéril. Las muestras sanguíneas se colocaron en un tubo de ensayo sin anticoagulante para separar el suero. Finalmente, el suero de cada paciente se almacenó a -80 °C hasta practicar las pruebas.

### **Toma de muestra cérvico-vaginal**

Debido a que la bacteria infecta específicamente a las células columnares y la infección es intracelular, las muestras se obtuvieron raspando el sitio apropiado, el epitelio columnar del endocervix, previa visualización del cuello uterino con la ayuda de un espéculo, sin usar lubricantes. El hisopo se introdujo en la cavidad vaginal hasta el interior del cuello uterino la distancia suficiente para que no se vea la punta de algodón, y se hizo el raspado riguroso del epitelio cervical, rotando por algunos segundos el hisopo. El hisopo con el exudado endocervical se colocó en 2 ml de medio de transporte de sacarosa-fosfato (2SP) en hielo, para ser congeladas a -80 °C.

### **Detección de infección por *Chlamydia trachomatis***

#### *Estudio serológico*

Se emplearon pruebas inmunoenzimáticas directas con anticuerpo policlonal anti-LPS, por ser la molécula más abundante en la pared de *C. trachomatis*, donde un anticuerpo conjugado a una enzima cambia el color de un sustrato, de incoloro a coloreado, fenómeno que fue medido en un espectrofotómetro. Estas pruebas incluyeron un reactivo bloqueador, y un anticuerpo monoclonal anti-LPS para el epítipo al cual se une el anticuerpo policlonal, con el fin de confirmar los resultados positivos. En este estudio, se empleó un estuche comercial (BIOLINE Diagnostic Inc., USA) (17). Las pruebas incluyeron controles negativos y positivos. La intensidad del color generado es proporcional a la cantidad de anticuerpo de IgM específica

contra *C. trachomatis*, y se midió espectrofotométricamente a 450 nm, con un espectrofotómetro Titertek Multiskan™ (Phoenix Equipment Inc., USA).

### **Estudio de biología molecular**

Para la extracción del ADN, la muestra se suspendió en 1 ml de PBS. Enseguida, se añadieron 100 µl de solución tampón proteolítica (320 mM de sucrosa, 10 Mm Tris (pH=8), 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 % SDS y 40 mg/ml de proteinasa K) a 100 µl de la solución con el ADN. Después de la incubación a 55 °C durante 2 horas, la solución se mezcló con 200 µl de fenol equilibrado y se centrifugó a 8.000g durante cinco minutos. La fase acuosa se mezcló con 200 µl de cloroformo y se centrifugó de nuevo a 8.000g durante cinco minutos. El ADN se precipitó con 400 µl de etanol absoluto y acetato de sodio 2 M a -20 °C durante 1 hora. Después de secar los tubos, el ADN se precipitó de nuevo con 100 µl de etanol al 70 % a -20 °C durante una hora y, después, se disolvió en 50 µl de solución tampón TE. El ADN extraído se almacenó a -20 °C hasta la práctica de la prueba molecular.

Para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se emplearon las secuencias de los cebadores de MWG-Biothec™, Alemania (KL 5 5' - TCC GGA GCG AGT TAC GAGA; KL2 5'AAT CAT TGC CGG GGA TTG GT), cuyo blanco de amplificación es el plásmido ORF 2 de 7,5 kb y el tamaño de la amplificación es de 241 bp. La reacción de amplificación múltiple se realizó en un volumen de 25 µl que contenía: 0,2 mM de dNTP, 2,5 mM de 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 pmol de cada cebador, solución tampón 1X de PCR, 3 µl de ADN. y 1,6 U de Taq polimerasa. La reacción se realizó durante 35 ciclos bajo las siguientes condiciones: 45 s a 95 °C, 30 s a 50 °C y 45 s a 72 °C. Después del último ciclo, se hizo una etapa final de 10 minutos a 72 °C para completar la elongación. Los productos de amplificación se visualizaron y fotografiaron bajo luz ultravioleta después de la electroforesis durante 45 minutos a 100 V en un gel de agarosa al 1 % con bromuro de etidio (18,19).

### **Análisis estadístico**

La información obtenida se procesó en una base de datos y se analizó con el programa SPSS™, versión 20 (IBM, Armonk, New York) para las evaluaciones de tipo estadístico. De las variables categóricas, se obtuvieron las frecuencias y proporciones, se estimó la prevalencia y se calcularon los intervalos de confianza de 95 % binomiales correspondientes. Se realizó inferencia estadística entre variables de interés, con la distribución de ji al cuadrado en la prueba de hipótesis.

### **Resultados**

De las 100 muestras examinadas de mujeres sexualmente activas, el 63 % se ubicaba en el grupo de edad comprendido entre los 20 y los 45 años (etapa reproductiva), el 29 % de ellas se encontraba ya en la posmenopausia, tenían entre 46 y 60 años edad, y el 8 % estaba en la fase de adolescencia, aún con inmadurez de su aparato genital ( $p < 0,0001$ , con diferencia significativa entre las que tienen entre 20 y 45 años y la suma de los otros dos grupos de edad).

La edad promedio del grupo de mujeres de la muestra fue de  $37,3 \pm 11,3$  años; la de menor edad tenía 14 años y la de mayor edad, 58. Entre las 100 mujeres, fueron más las solteras (68 %) que las casadas (27 %), únicas que refieren pareja sexual estable, y que las divorciadas (5 %) ( $p < 0,0000001$ , con diferencia significativa entre mujeres solteras y la suma de las casadas y divorciadas).

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de la muestra de mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela, en quienes se determinó infección por *Chlamydia trachomatis*.

	n	Media	Desviación estándar
Edad (años)*			
12 a 19	8	16,8	2,5
20 a 45	63	34,1	7,5
46 a 60	29	50,1	3,4
Estado civil**	n		
Soltera	68		
Casada	27		
Divorciada	5		
Estrato socioeconómico	n		
I	2		
II	52		
III	39		
IV	7		
Nivel educativo***	n		
Educación primaria	26		
Educación secundaria incompleta	39		
Educación secundaria completa	16		
Universitaria	19		

Ji al cuadrado: \*  $p < 0,0001$ , con diferencias significativas entre mujeres de 20 a 45 años de edad, y la suma de las que están entre 12 y 19 o entre 46 y 60 años

\*\*  $p < 0,00000001$ , con diferencias significativas entre las mujeres solteras y la suma de las casadas más las divorciadas

\*\*\*  $p < 0,01$ , con diferencia significativa entre educación secundaria incompleta y primaria;  $p < 0,0001$ , con diferencia significativa entre educación secundaria incompleta y universitaria;  $p < 0,00001$ , con diferencia significativa entre educación secundaria incompleta y completa.

Los estratos socioeconómicos predominantes en la muestra de mujeres fueron el II (moderada calidad de vida) (52/100) y el III (baja calidad de vida) (39/100), sin diferencia significativa entre ambos estratos ( $p = 0,05$ ). Respecto al nivel educativo, la mayoría tenía educación secundaria incompleta (39/100) con diferencia significativa entre esta y los niveles de primaria ( $p < 0,01$ ), universitaria ( $p < 0,0001$ ) y secundaria completa ( $p < 0,00001$ ) (cuadro 1).

De las 100 mujeres de la muestra, 57 empleaban algún método anticonceptivo, sin diferencia significativa entre las que utilizaban algún tipo de anticoncepción y las que no lo hacían ( $p = 0,047$ ). Los métodos de barrera, únicos que protegen contra la infección por *C. trachomatis*, ocupan el penúltimo (3 %) lugar entre las preferencias, con diferencia significativa entre este y el resto de métodos anticonceptivos ( $p < 0,0000$ ).

El 36 % de las mujeres presentaron infecciones de transmisión sexual, exclusivamente por virus del papiloma humano y candidiasis. Del total de mujeres que lograron embarazos (87/100), 37,9 % lo hicieron cuatro o más veces. De las mujeres que lograron algún embarazo, en el 22,9 % (20/87) se produjo aborto; el embarazo ectópico y las lesiones premalignas del cuello uterino, se presentaron cada una en el 2 % del total de la muestra (cuadro 2).

En la muestra estudiada, no hubo casos positivos para anticuerpos IgM anti-*C. trachomatis*. La proporción de casos positivos para anticuerpos IgG anti-*C. trachomatis* fue del 25 % (25/100 mujeres), principalmente en aquellas con edades comprendidas entre los 20 y los 45 años (75 %; 9/12), con diferencia significativa entre este grupo de edad y la unión de los otros dos ( $p < 0,01$ ) (cuadro 3). De las 25 muestras de suero que resultaron con anticuerpos IgG anti-*C. trachomatis*, el 84 % (21/25) también resultaron



positivas para este agente infeccioso con la reacción de amplificación de los ácidos nucleicos, sin diferencia significativa entre las pruebas diagnósticas ( $p=0,53$ ) (cuadro 4).

**Cuadro. 2** Antecedentes ginecoobstétricos de la muestra de mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela, en quienes se determinó infección por *Chlamydia trachomatis*

Antecedentes	n	%
Anticoncepción		
Quirúrgicos	28,0	28,0
Oral	15,0	15,0
Dispositivo intrauterino	10,0	10,0
Barreras*	3,0	3,0
Inyectables	1,0	1,0
Ninguno	43,0	43,0
Infección de transmisión sexual		
Sí	36	36,0
No	64	64,0
Embarazos		
0	13	13,0
1	10	10,0
2	18	18,0
3	26	26,0
$\geq 4$	33	33,0
Abortos		
1	12	12,0
2	7	7,0
3	1	1,0
Embarazos ectópicos	2	2,0
Lesiones premalignas de cuello uterino	2	2,0

Ji al cuadrado: \* $p < 0,0000$ , con diferencias significativas entre el empleo de métodos de barrera y el del resto de herramientas anticonceptivas

**Cuadro. 3** Casos positivos o negativos para anticuerpos IgG anti-*Chlamydia trachomatis* en mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela

IgG	Grupos de edad						Total	
	12 a 19		20 a 45		46 a 60		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Positiva *	1	1,0	17	17,0	7	7,0	25	25,0
Negativa	7	7,0	46	46,0	22	22,0	75	75,0
Total	8	8,0	63	63,0	29	29,0	100	100,0

Ji al cuadrado: \*  $p < 0,01$ , con diferencias significativas entre mujeres de 20 a 45 años de edad, y la suma de las que están entre 12 y 19 o entre 46 y 60 años

**Cuadro 4.** Determinación por PCR de infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela

Grupo de edad	Resultado PCR					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
12 a 19	1	4,0	0	0,0	1	4,0
20 a 45	15	60,0	2	8,0	17	68,0
46 a 60	5	20,0	2	8,0	7	28,0
Total	21	84,0	4	16,0	25	100,0

## Discusión

La prevalencia encontrada de infección por *C. trachomatis* en mujeres sexualmente activas, se ubica dentro del rango esperado para Latinoamérica (20,21). No obstante, en el interior del país, la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* puede considerarse alta en relación con la hallada en otros estados como Zulia (10,4 %), mediante el diagnóstico molecular en 105 pacientes que acudieron a un servicio de salud ambulatorio rural de la entidad política territorial (22,23).

Las diferencias de prevalencia obtenidas en los grupos de edad de estudio son también congruentes con otras investigaciones. En el presente estudio, el grupo de edad más afectado fue el de 20 a 45 años (68%; 17/25), en comparación con el grupo de 12 a 19 años y el de 46 a 60 años. También, se evidencia que apenas el 4,8 % (1/21) de las mujeres con 19 años o menos tienen infección por *C. trachomatis*, a pesar de que en ellas se describe un comportamiento sexual de gran riesgo (menor empleo de preservativos); en el histológico, es evidente la ectopia cervical (exposición de las células escamo-columnares a *C. trachomatis*) y mayor tendencia a cambiar de pareja (se reconoce que la probabilidad de que un individuo se infecte se incrementa con el cambio frecuente de pareja) (8,24).

La influencia sobre la infección por *C. trachomatis* de la precariedad económica y afectiva, del bajo nivel educativo y de la juventud reportada en otros estudios, debe ser nuevamente abordada en intervenciones futuras de la población venezolana, toda vez que no fue posible determinarlas en este estudio. En la muestra, las mujeres entre 46 y 60 años tienen con gran frecuencia infección por *C. trachomatis* (7%; 7/100); la mayoría eran solteras o divorciadas, sin un compromiso que las mantenga unidas a una sola pareja sexual y, por lo tanto, no debe descartarse la existencia de distintos contactos sexuales (12).

En ningún caso se detectaron anticuerpos IgM anti-*C. trachomatis*, quizás porque este anticuerpo es un marcador inexacto de infección aguda o porque las mujeres estudiadas pudieron haber tenido infecciones previas con *C. trachomatis* o con otra bacteria del mismo género como *C. pneumoniae*, con una reacción inmunitaria amnésica a una exposición reciente. Como se dijo anteriormente, con el diagnóstico serológico se identificaron 25 muestras con anticuerpos IgG anti-*C. trachomatis*; sin embargo, con la PCR solo fue posible corroborar la infección en 21 de las mismas. La mayor proporción de muestras positivas por técnica diagnóstica inmunoenzimática pudo deberse a reactividad cruzada con *C. pneumoniae* o *C. psittaci*, porque los epítomos específicos para el género están presentes en todos los antígenos que se derivan de estas bacterias, a lo que se suma la persistencia de anticuerpos (IgG) por largos periodos y su lenta declinación (18,25,26).

Este estudio tiene limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra, que impide el estudio de los factores determinantes de la infección e, incluso, de las complicaciones que se producen tras ella. Asimismo, aunque la muestra es representativa de los centros de salud participantes, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a todo el estado Carabobo y, menos aun, a Venezuela, a pesar de que este sesgo puede resultar minimizado por la cobertura universal de la población que atienden los centros asistenciales. Por lo tanto, debe considerarse como un reporte preliminar y la base para investigaciones de mayor complejidad y duración.

## Conclusiones

La prevalencia encontrada de infección por *C. trachomatis* en mujeres sexualmente activas, se ubica dentro del rango esperado para Latinoamérica. En el presente estudio, las mujeres más afectadas tenían entre 20 y 45 años de edad; en ellas se detectó exclusivamente infección crónica por *C. trachomatis*. Asimismo, las pruebas inmunoenzimáticas arrojaron falsos positivos corroborados por prueba de biológica molecular.

Este trabajo se constituye en un reporte preliminar para estudios con mayor tamaño poblacional e inclusión de más variables, con el objetivo de mostrar la magnitud y trascendencia real de las infecciones por *C. trachomatis* en las poblaciones venezolanas.

## Referencias

- Davey J, Shull H, Billings J, Wang D, Adachi K, Klausner J. Prevalence of curable sexually transmitted infections in pregnant women in low- and middle-income countries from 2010 to 2015: A systematic review. *Sex Transm Dis*. 2016;43:450-8. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000460>
- Witkin S, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares I. *Chlamydia trachomatis*: The persistent pathogen. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:e00203-17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
- Ahmed N, Sharma A, Satpathy G, Titiyal J, Tandon R, Agarwal T, et al. *Chlamydia trachomatis* antigen positivity in patients with different ocular manifestations over 8 years. *J Glob Infect Dis*. 2018;10:16-8. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_100\\_17](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_100_17)
- Janssen K, Dirks J, Dukers-Muijers N, Hoebe C, Wolffs P. Review of *Chlamydia trachomatis* viability methods: Assessing the clinical diagnostic impact of NAAT positive results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:739-47. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1498785>
- Bianchi S, Frati E, Canuti M, Colzani D, Fasoli E, Amendola A, et al. Molecular epidemiology and genotyping of *Chlamydia trachomatis* infection in a cohort of young asymptomatic sexually active women (18-25 years) in Milan, Italy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:E128-34.
- Ditkowsky J, Shah K, Hammerschlag M, Kohlhoff S, Smith-Norowitz T. Cost-benefit analysis of *Chlamydia trachomatis* screening in pregnant women in a high burden setting in the United States. *BMC Infect Dis*. 2017;17:155. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2248-5>
- García A, Araúz P, Taylor L, Moraga M, Herrera G. Infección por *Chlamydia trachomatis* en un grupo de mujeres de alto riesgo. Trabajadoras del sexo en Costa Rica. *Rev Costarric Cienc Méd*. 2005;26:15-29.
- Joya M, Joya A, Sequera M, Arteaga E, Bastidas G. Prevalencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* en hombres infértiles. *MedULA*. 2014;23:29-32.
- Goggins E, Chamberlain A, Kim T, Young M, Jamieson J, Haddad L. Patterns of screening, infection, and treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea* in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135:799-807. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003757>
- Arteaga B, Messina C, Rocha E, Chacón E, Rodolfo F. Factores de riesgo de la infección por *Chlamydia trachomatis* en lactantes menores de 6 meses: estudio prospectivo Hospital Dr. Leopoldo Manrique Terrero, Caracas, Venezuela. Marzo 1995-octubre 1996. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 1996;60:112-6.
- Joolayi F, Navidifar T, Mohammad R, Amin M. Comparison of *Chlamydia trachomatis* infection among infertile and fertile women in Ahvaz, Iran: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2017;15:713-8.
- Kiguen A, Marramá M, Ruiz S, Estofan P, Venezuela R, Mosmann J, et al. Prevalence, risk factors and molecular characterization of *Chlamydia trachomatis* in pregnant women from Córdoba, Argentina: A prospective study. *PLoS ONE*. 2019;14:e0217245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217245>
- Zambrano A, Muñoz B, Mkocho H, Dize L, Gaydos C, Quinn T, et al. Measuring trachomatous inflammation-intense (TI) when prevalence is low provides data on infection with *Chlamydia trachomatis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:997-1000. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20421>

14. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Alertas epidemiológicas. Dirección de Epidemiología y Análisis Estadístico. Dirección de Vigilancia Epidemiológica. 2018. Fecha de consulta: 12 de enero de 2021. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/u/1/folders/13OI7SAQXa7ofU-HQ9XSP9mELHES07O9K>
15. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney D. *Chlamydia trachomatis* and adverse pregnancy outcomes: Meta-analysis of patients with and without infection. *Matern Child Health J.* 2018;22:812-21. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2451-z>
16. de Cetina T, Polanco-Reyes L, Fernández-González V, Ruiz-García S. Infección por *Chlamydia trachomatis* en usuarias de dos clínicas de planificación familiar. *Salud Pública Méx.* 2003;45:S657-61.
17. Poussin M, Fuentes V, Corbel C, Prin L, Eb F, Orfila J. Captura-ELISA; un nuevo ensayo para la detección de anticuerpos de inmunoglobulina isotipo M utilizando antígeno *Chlamydia trachomatis*. *J Immunol Methods.* 1997;204:1-12. [https://doi.org/10.1016/s0022-1759\(97\)00014-8](https://doi.org/10.1016/s0022-1759(97)00014-8)
18. Rawre J, Juyal D, Dhawan B. Molecular typing of *Chlamydia trachomatis*: An overview. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35:17-26. [https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM\\_16\\_341](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_16_341)
19. Frej-Mądrzak M, Gryboś A, Gryboś M, Teryks-Wołyniec D, Jama-Kmiecik A, Sarowska J, et al. PCR diagnostics of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic infection by women. *Ginekol Pol.* 2018;89:115-9. <https://doi.org/10.5603/GPa.2018.0020>
20. Huai P, Li F, Chu T, Liu D, Liu J, Zhang F. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in the general population: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:589. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05307-w>
21. Giuliano A, Denman C, Guernsey J, Navarro J, Ortega L, Djambazov B, et al. Design and results of the USA-Mexico border human papillomavirus (HPV), cervical dysplasia, and *Chlamydia trachomatis* study. *Rev Panam Salud Pública.* 2001;9:172-81. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892001000300007>
22. Arráiz R, Ginestre P, Perozo M, Castellano G, Urdaneta B, García G. Molecular diagnosis and *Chlamydia trachomatis* infections prevalence in symptomatic and asymptomatic patients of a population of the Zulia State, Venezuela. *Rev Chilena Infectol.* 2007;24:48-52. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182007000100007>
23. Arraiz N, Ginestre M, Castellano M, Perozo A, Urdaneta B. Detección de *Chlamydia trachomatis* en muestras de hisopado endocervical por inmunofluorescencia directa y reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2006;26:14-8.
24. Czerwinski M, Niedzwiedzka-Stadnik M, Zielicka-Hardy A, Tomusiak A, Sadkowska-Todys M, Zielinski A, et al. Genital *Chlamydia trachomatis* infections in young adults a school-based bio-behavioural study in urban areas, Poland, 2012 to 2015. *Euro Surveill.* 2018;23:17-00087. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00087>
25. Bannietts N, Thumu S, Weedon J, Chotikanatis K, Szigeti A, Hammerschlag M, et al. Seroprevalence of *Chlamydia trachomatis* in inner-city children and adolescents-implications for vaccine development. *Sex Transm Dis.* 2017;44:717-21. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000683>
26. Frej-Mądrzak M, Gryboś A, Gryboś M, Teryks-Wołyniec D, Jama-Kmiecik A, Sarowska J, et al. PCR diagnostics of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic infection by women. *Ginekol Pol.* 2018;89:115-9. <https://doi.org/10.5603/GPa.2018.0020>

Comunicación breve

## Impacto de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución colombiana

Diego Medina-Valencia<sup>1,2</sup>, Alejandro Castillo-Martínez<sup>2,3</sup>, Estefanía Beltrán<sup>4</sup>, Eliana Manzi<sup>2,4</sup>, Amparo Chantre-Mostacilla<sup>1</sup>, Gloria Piedad Guerrero-Fajardo<sup>1</sup>, Mayra Estacio<sup>2,4</sup>, Alexis A. Franco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento Materno-infantil, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Psiquiatría, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>4</sup> Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

**Introducción.** El trasplante de células madre hematopoyéticas es la opción curativa para algunas enfermedades y está aumentando el tiempo de supervivencia de los pacientes. La calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes no se evalúa de manera sistemática.

**Objetivos.** Describir la calidad de vida relacionada con la salud y las complicaciones en niños con trasplante de células madre hematopoyéticas.

**Materiales y métodos.** Es un estudio transversal en pacientes pediátricos sobrevivientes al trasplante. Se midió la calidad de vida relacionada con la salud, utilizando el cuestionario KIDSCREEN-27 en pacientes entre 8 y 14 años y la SF-12™ (*Short Form-12*) en pacientes mayores de 14 años. El análisis estadístico se realizó en el *software* Stata 12. Utilizamos el modelo de Rasch, trasladando estimación de parámetros a valores t para obtener el resultado de los cuestionarios.

**Resultados.** En total, 42 pacientes respondieron alguno de los cuestionarios. Los eventos adversos más frecuentes fueron “enfermedad crónica de injerto Vs. contra huésped” y “complicaciones endocrinas”. De acuerdo con la normalidad de datos del KIDSCREEN-27, los puntajes de las dimensiones “ambiente escolar” y “soporte social y pares” fueron inferiores al percentil 50. En el cuestionario SF-12™, el grupo que utilizaba inmunosupresores tuvo un menor puntaje en el componente físico.

**Conclusiones.** En general, los resultados del KIDSCREEN-27 sugieren un cierto déficit de calidad de vida en pacientes entre 8 y 14 años. Los cuestionarios mostraron confiabilidad en la muestra.

**Palabras clave:** trasplante de médula ósea; calidad de vida; niño; salud mental.

### Impact of health-related quality of life on pediatric patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation in a Colombian institution

**Introduction:** Hematopoietic stem cell transplantation is the curative option for some diseases and is increasing patient survival. The health-related quality of life in these patients is not systematically evaluated.

**Objectives:** The present study sought to describe the health-related quality of life and complications in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. **Materials and methods:** A cross-sectional study was conducted on pediatric transplanted survivors. Health-related quality of life was measured using the KIDSCREEN-27 scale and Short Form-12 (SF-12) in patients between 8 and 14 years of age and those over 14 years, respectively. Statistical analysis was performed using STATA 12 software. We used the Rasch model person parameter estimates translated into T-values to score the questionnaire.

**Results:** A total of 42 children answered the questionnaires. The most frequent adverse events were chronic graft Vs. host disease and endocrine complications. According to European norm data in the KIDSCREEN-12 scale, scores for the school dimension and social and peer support were below the 50<sup>th</sup>. percentile. The group administered immunosuppressants had lower scores on the physical component of the SF-12™ scale.

**Conclusions:** In general, the KIDSCREEN-27 does appear to suggest some quality-of-life deficit in younger children. The scales showed reliability in this population.

**Keywords:** Bone marrow transplantation; quality of life; child; mental health.

**Recibido:** 30/11/2021

**Aceptado:** 01/06/2022

**Publicado:** 13/07/2022

#### Citación:

Medina-Valencia D, Castillo-Martínez A, Beltrán E, Manzi E, Chantre-Mostacilla A, Guerrero-Fajardo GP, *et al.* Impacto de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución colombiana. *Biomédica*. 2022;42:531-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6403>

#### Correspondencia:

Diego Medina, Carrera 98 N° 18-49, Cali, Colombia  
Teléfono: (+572) 331 9090, extensión 8801  
[diego.medina@fvl.org.co](mailto:diego.medina@fvl.org.co)

#### Contribución de los autores:

Alexis A. Franco, Alejandro Castillo-Martínez y Diego Medina-Valencia: idea de investigación, revisión crítica y análisis  
Amparo Chantre-Mostacilla y Gloria Piedad Guerrero: recolección de datos y preparación de materiales  
Eliana Manzi: metodología, control de calidad y análisis estadístico  
Mayra Estacio y Estefanía Beltrán: control de calidad y escritura del manuscrito

#### Financiación:

Fundación Valle del Lili

#### Conflicto de intereses:

Ninguna. No existe ninguno.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se considera la opción curativa en varias enfermedades, incluyendo benignas y malignas. A lo largo del tiempo, las modificaciones en la técnica han logrado disminuir las complicaciones posteriores al trasplante y la mortalidad. El incremento de la supervivencia ha expuesto a los pacientes a complicaciones a largo plazo (1), como enfermedad de injerto contra huésped, uso prolongado de inmunosupresores, complicaciones endocrinas, compromiso cardiopulmonar o alteraciones musculoesqueléticas (2), lo cual repercute en el crecimiento y el desarrollo de los pacientes (3). La ocurrencia de, al menos, una condición crónica se estima en dos terceras partes de los pacientes con trasplante, y se ha reportado afectación grave en una quinta parte de ellos (2).

La expresión “calidad de vida relacionada con la salud” (4) fue propuesta para nombrar el grado de bienestar derivado de la evaluación de diferentes dominios de la vida que reflejan el estado de salud (5,6). La validación y adaptación de cuestionarios son típicamente usados para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (3,7). Entre ellos está KIDSCREEN-27, un cuestionario alemán validado para pacientes pediátricos colombianos y utilizado para evaluar niños y adolescentes sanos o con enfermedades crónicas, incluyendo aquellos con cáncer (8). Otro cuestionario ampliamente utilizado es el SF-12, que corresponde a la versión corta del SF-36 y está validado para pacientes crónicos mayores de 14 años (9). Aunque la validación de cuestionarios no siempre es posible, existen herramientas para determinar su confiabilidad, como el alfa de Cronbach (10).

A pesar de la disponibilidad de cuestionarios, pocos estudios se enfocan en los pacientes pediátricos con trasplantes. Desde nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen la calidad de vida en niños con trasplante en Colombia. En este estudio, se quiere describir la calidad de vida relacionada con la salud después del trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos y las complicaciones a largo plazo.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio transversal en la Fundación Valle del Lili, un centro de referencia para trasplantes de médula ósea, en Cali (Colombia), en pacientes menores de 18 años que recibieron el trasplante entre enero de 2012 y diciembre de 2017. Los supervivientes fueron contactados por vía telefónica o en una entrevista personal en mayo de 2018, para responder el cuestionario. Los pacientes fallecidos o los que no respondieron el cuestionario, fueron excluidos.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili, el 9 de mayo de 2018 con el número 1239. Se diligenciaron los consentimientos informados de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Los datos se obtuvieron de los registros de historia clínica. La información incluyó complicaciones posteriores al trasplante de los sistemas cardiopulmonar, gastrointestinal, renal, nervioso central o musculoesquelético, enfermedad crónica de injerto contra huésped y neoplasias malignas subsecuentes.

La calidad de vida fue medida usando el cuestionario KIDSCREEN-27 en pacientes entre 8 y 14 años, y el SF-12v2™ para los mayores de 14 años. Los cuestionarios se administraron independientemente del transcurso desde el momento del trasplante.

El KIDSCREEN-27 consta de 27 preguntas divididas en cinco dominios: bienestar físico, bienestar psicológico, relaciones con los padres y autonomía, soporte social y pares, y ambiente escolar (11). Los elementos se puntúan en una escala de Likert de 5 puntos con tres conjuntos de respuestas diferentes: i) poco, un poco, bueno, muy bueno, excelente; ii) nada, un poco, moderadamente, mucho, muchísimo; iii) nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre, siempre.

El SF-12v2™ es un cuestionario para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud, basado en 12 preguntas para medir 8 dominios en salud, y obtener información sobre el componente resumen de salud física y mental. Los dominios relacionados con la salud física incluyen salud general, funcionamiento físico, rol físico y dolor corporal. Los que corresponden a la salud mental son vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental (12). Ambos cuestionarios han sido validados para enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer pediátrico (9,11).

### **Análisis estadístico**

Se hizo un análisis descriptivo en todas las variables utilizadas. Para las variables categóricas, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. En las variables continuas, se usaron promedios y desviación estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (RIC). El *software* estadístico para el análisis fue STATA 12 (StataCorp, Texas, USA).

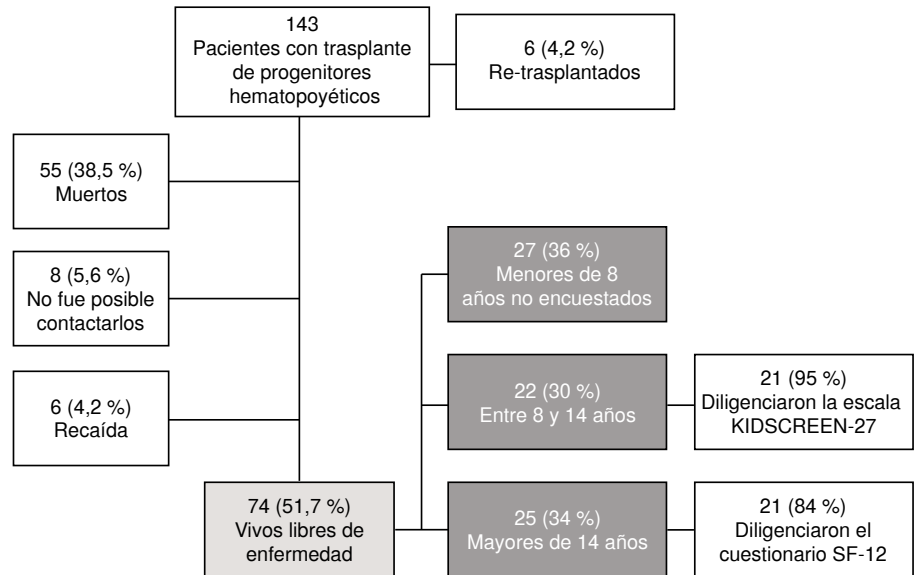
Se desarrolló un subanálisis para los pacientes con enfermedad crónica de injerto contra huésped, los que recibieron inmunosupresores y aquellos con enfermedad neoplásica o no neoplásica. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se calculó el alfa de Cronbach para evaluar la fiabilidad de los cuestionarios en esta población, basándose en las dimensiones descritas en la validación original del cuestionario KIDSCREEN-27 (8) y los componentes del SF-12.

El KIDSCREEN-27 fue analizado usando el paquete estadístico SPSS™, puntuando el cuestionario por el modelo de Rasch y trasladándolos a valores T con un promedio de 50 y una DE de 10. Los puntajes más altos reflejan una mejor calidad de vida.

El SF-12v2™ fue analizado con un algoritmo específico, decodificando cada respuesta por un dominio y obteniendo las medidas de los componentes resumen (físico y mental). La interpretación se simplificó con el puntaje de normalidad de datos con un promedio de 50 y DE de 10. Los valores más altos o bajos corresponden a mejores o peores resultados, de acuerdo con la población de referencia.

### **Resultados**

Entre los años 2012 y 2017, se realizaron 149 trasplantes de médula ósea en 143 pacientes, en 6 de ellos en forma reiterada. Al momento de contactar a los pacientes (mayo de 2018), había 55 fallecidos (38 %), 8 (6 %) no tenían información disponible y 6 estaban en recaída (4 %). Los pacientes vivos y libres de enfermedad eran 74 (52 %); de estos, 27 (36,5 %) eran menores de 8 años y 47 (63,5 %) eran mayores de 8 años. Las encuestas se llevaron a cabo en 42 (56,7 %) pacientes mayores de 8 años. La selección de los pacientes se muestra en un diagrama de flujo (figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de pacientes para diligenciar la encuesta

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 31 meses (RIC=15-54). La edad promedio al momento del seguimiento fue de 11 años (DE=5). Hubo 27 (57,4 %) pacientes de sexo masculino.

Los diagnósticos encontrados para indicar el trasplante fueron: leucemia linfoblástica aguda en 22 (46,8 %) pacientes, anemia de células falciformes en 7 (14,9 %), leucemia mieloide aguda en 6 (12,8 %), anemia aplásica en 5 (10,6 %), tumores sólidos en 3 (6,4 %), inmunodeficiencia primaria en uno (2,1 %), síndrome mielodisplásico en uno (2,1 %) y leucemia mieloide crónica en uno (2,1 %) y linfoma no Hodgkin en otro (2,1 %). En 43 (91,4 %) pacientes se practicó un trasplante alogénico y, en 4 (8,5 %), uno autólogo. Las características de los pacientes y del trasplante, se muestran en el cuadro 1.

Las complicaciones a largo plazo posteriores al trasplante al momento del seguimiento se dividieron en categorías. Hubo 2 (4,2 %) pacientes con enfermedad cardíaca, 19 (40,4 %) con enfermedad crónica de injerto contra huésped, 8 (17 %) con síntomas pulmonares crónicos, 12 (25,5 %) con complicaciones del sistema endocrino, 3 (6,4 %) con dolor musculoesquelético, 2 (4,2 %) con compromiso renal, 1 (2,1 %) con compromiso auditivo, 5 (10,6 %) con compromiso hepático, y 1 (2,1 %) con compromiso neurológico; además, 25 (53,2 %) recibieron medicamentos adicionales para el manejo de las comorbilidades (cuadro 2).

El cuestionario SF-12 fue diligenciado por 21 pacientes. Los dominios físico y mental tuvieron un promedio de 52,2 (DE=7,3) y de 52,3 (DE=10,3), respectivamente. Hubo 5 pacientes con enfermedad crónica de injerto contra huésped que llenaron el cuestionario SF-12 y obtuvieron un promedio de 52 (DE=8,4) en el componente físico y uno de 52,6 (DE=10,8) en el componente mental. El uso de inmunosupresores se registró en 4 pacientes con el cuestionario SF-12 y los promedios fueron de 46,4 (DE=6,8) para el componente físico y de 53,1 (DE=6,2) para el mental. En los pacientes (n=16) con enfermedad neoplásica, el promedio en el componente físico fue de 53 (DE=7) y, en el mental, de 51,7 (DE=10,9). Ninguna de las relaciones fue estadísticamente significativa. En el cuadro 3 se muestran los resultados de cada cuestionario.



**Cuadro 1.** Características sociodemográficas en 47 pacientes con trasplante

<b>Característica</b>	
Edad al trasplante en años	
Media (DE)	11 (5)
Rango	1 a 23
Sexo masculino, n (%)	27 (57,4)
Indicación de trasplante	
Leucemia linfoblástica aguda	22 (46,8)
Leucemia mieloide aguda	6 (12,8)
Anemia de células falciformes	7 (14,9)
Inmunodeficiencia primaria	1 (2,1)
Tumores sólidos	3 (6,4)
Anemia aplásica	5 (10,6)
Síndrome mielodisplásico	1 (2,1)
Leucemia mieloide crónica	1 (2,1)
Linfoma no Hodgkin	1 (2,1)
Tipo de trasplante	
Haploidéntico	30 (63,8)
Idéntico	12 (25,5)
Autólogo	4 (8,5)
Cordón umbilical	1 (2,1)
Tiempo de seguimiento (meses)	
Mediana (RIC)	31 (15-54)
Rango	5 a 78

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

**Cuadro 2.** Complicaciones en 47 pacientes trasplantados

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
Enfermedad cardíaca	2 (4,2)
Hipertensión arterial sistémica	1 (50)
Enfermedad valvular	1 (50)
Enfermedad de injerto contra huésped	19 (40,4)
Piel	8 (42,1)
Ojos	1 (5,3)
Aparato gastrointestinal	1 (5,3)
Hígado	3 (15,7)
Musculoesquelético	1 (5,3)
Pulmón	4 (21)
Sistema hematopoyético	1 (5,3)
Enfermedad de injerto contra huésped en el último año	17 (36,2)
Síntomas crónicos pulmonares	8 (17)
Complicaciones del sistema endocrino	12 (25,5)
Talla baja	4 (33,3)
Disfunción tiroidea	1 (8,3)
Osteoporosis	2 (16,7)
Amenorrea	5 (41,7)
Complicaciones por dolores musculoesqueléticos	3 (6,4)
Compromiso renal	2 (4,2)
Pérdida de la audición	1 (2,1)
Compromiso hepático	5 (10,6)
Síndrome convulsivo	1 (2,1)
Uso de medicamentos	25 (53,2)
Antidepresivos	0
Anticonvulsivos	1 (4)
Analgésicos	1 (4)
Hormonas	7 (28)
Inmunosupresores	12 (48)
Antihipertensivos	1 (4)
Inhaladores	3 (12)

Los resultados promedio por dimensión fueron los siguientes: bienestar físico, 51,8 (DE=14,3), bienestar psicológico, 62 (DE=41,2), relaciones con los padres y autonomía, 66,1 (DE=52,7), soporte social y pares, 48,52 (DE=13,66) y, ambiente escolar, 40,4 (DE=21,8). Al comparar con la normalidad de datos europeos, la dimensión de soporte social y pares se

encontró entre los percentiles 25 a 50 y, la de ambiente escolar, entre los percentiles 10 a 25 (11). De estos 21 pacientes, 13 (62 %) tenían enfermedad crónica de injerto contra huésped, 8 (38 %) usaban inmunosupresores y 14 (67 %) tenían patología neoplásica, en los tres subanálisis se obtuvieron puntajes más bajos en las dimensiones de soporte social y pares, y ambiente escolar. La comparación de los promedios para soporte social y pares, entre el uso ( $41 \pm 5,6$ ) o no uso de inmunosupresores ( $54 \pm 2,6$ ), mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ), lo cual indica una menor calidad de vida para esta dimensión en aquellos pacientes con inmunosupresión. El alfa de Cronbach mostró que los cuestionarios fueron confiables para esta población (cuadro 4).

### Discusión

En los últimos años, las mejoras en la técnica del trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de enfermedades benignas y malignas en población pediátrica, han aumentado el número de supervivientes. Las complicaciones a largo plazo y los efectos multidimensionales en la calidad de vida relacionada con la salud después del procedimiento han sido focos de interés para investigar.

**Cuadro 3.** Cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud, en pacientes con trasplante y enfermedad de injerto contra huésped crónica, uso de inmunosupresores o enfermedad neoplásica

Característica SF-12	Total (n=21)	cEICH (n=5)	p	Uso de inmunosupresores (n=4)	p	Enfermedad neoplásica (n=16)	p
Resumen componente físico							
Media (DE)	52,2 (7,3)	48,2 (7,1)		46,4 (6,8)		53 (7)	
Mediana (RIC)	53,3 (48,6-57,6)	51 (42,2-53,3)	0,17	46,6 (40,6-52,1)	0,08	53,4 (49-57,6)	0,3
Resumen componente mental							
Media (DE)	52,3 (10,3)	52,6 (10,8)		53,1 (6,2)		51,7 (10,9)	
Mediana (RIC)	52,1 (46,1-62,4)	52,9 (51-55)	0,9	52,9 (48,6-57,6)	0,8	53,4 (46,9-61,5)	0,7
Característica KIDSCREEN-27	<b>Total, n=21</b>	<b>cEICH, n=13</b>	<b>p</b>	<b>Uso de inmunosupresores, n=8</b>	<b>p</b>	<b>Patología neoplásica, n=14</b>	<b>p</b>
Bienestar físico							
Tiempo							
Media (DE)	51,8 (14,3)	52,1 (15,5)		53,6 (14,7)		55,7 (13,2)	
Mediana (RIC)	52,4 (49,6-64,3)	52,4 (49,6-64,3)	0,7	52,4 (44,8-64,3)	0,8	54 (49,6-64,3)	0,1
Bienestar psicológico							
Tiempo							
Media (DE)	62 (41,2)	51,1 (12,9)		49,3 (13,3)		54,9 (12,3)	
Mediana (RIC)	48,4 (44,8-64,3)	48,4 (43,2-64,3)	0,1	45 (42,8-56,4)	0,3	54 (46,5-64,3)	0,2
Relación con los padres y autonomía							
Tiempo							
Media (DE)	66,1 (52,7)	54,9 (12,8)		50,9 (5,8)		56,5 (13,3)	
Mediana (RIC)	51,2 (48-64)	51,2 (46,5-59)	0,2	50,3 (45,9-56,1)	0,3	52,2 (49,5-74,4)	0,2
Soporte social y pares							
Tiempo							
Media (DE)	48,5 (13,7)	46,4 (14,6)		41,2 (16)		50,8 (10,3)	
Mediana (RIC)	53,2 (44,4-57,8)	53,2 (37,8-53,2)	0,2	42,4 (32,5-55,5)	0,03	53,2 (44,4-57,8)	0,4
Ambiente escolar							
Tiempo							
Media (DE)	40,4 (21,8)	34,5 (23,9)	0,1	30,1 (22)		44,4 (22)	
Mediana (RIC)	45,4 (16,3-58,1)	16,3 (16,3-58,1)	1	16,3 (16,3-44,3)	0,09	52,7 (16,3-58,2)	0,2

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; cEICH: enfermedad crónica de injerto contra huésped  
Las medias se compararon con la prueba t de Student.

**Cuadro 4.** Análisis de Cronbach's Alpha para los cuestionarios KIDSCREEN-27 Y SF-27

	KIDSCREEN-27	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3	Dimensión 4	Dimensión 5	SF-12
Alfa de Cronbach	0,9197	0,9098	0,8565	0,8264	0,8890	0,9496	0,8901
Estandarizado	0,9303	0,9096				0,9499	0,8925

En el presente estudio, se describen las complicaciones a largo plazo después del trasplante en 47 pacientes; y se utilizaron los cuestionarios KIDSCREEN-27 y SF-12™ en 42 pacientes para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Estos resultados revelan que los niños entre 8 y 14 años reportaron menores puntajes en los dominios de ambiente escolar, y soporte social y pares, en contraste con los mayores de 14 años, quienes obtuvieron puntajes por encima del promedio de la normalidad de base. Sin embargo, los niños con enfermedad crónica de injerto contra huésped y uso de inmunosupresores, reportaron menores puntajes en la dimensión de ambiente escolar. Ambos cuestionarios mostraron fiabilidad en esta población.

Los pacientes con trasplante experimentan un considerable deterioro en su estado de salud, no sólo por la condición clínica, sino también, en términos de calidad de vida, funcionalidad y estado de ánimo, ya que experimentan una mayor carga emocional y aumentan la ansiedad y el estrés (13). Por ello, en los últimos años, los profesionales de la salud han tomado conciencia de la importancia de brindar una mejor calidad de vida y han desarrollado equipos interdisciplinarios para evaluar estos factores (14,15).

Durante el seguimiento clínico de estos pacientes, es indispensable evaluar la presencia de complicaciones a largo plazo, debido a que estas pueden empeorar el estado de salud y la calidad de vida. Una de las mayores preocupaciones en los pacientes con trasplante es la enfermedad crónica de injerto contra huésped y el uso prolongado de inmunosupresores, lo cual se encuentra con frecuencia en la práctica clínica y requiere mayor atención médica.

Liu, *et al.* (16), encontraron que existe una correlación negativa entre la presencia de esta enfermedad crónica y la calidad de vida al afectar el funcionamiento emocional y social, evaluado por medio del *Paediatric Quality of Life Inventory*™ (PedsQL 4.0™), cuyas dimensiones son similares a las del KIDSCREEN-27 (17). Sin embargo, Jensen, *et al.* (18), no encontraron asociaciones significativas con el cuestionario SF-36, posiblemente debido a la poca frecuencia de la enfermedad de injerto contra huésped en ese estudio. Por otra parte, Kurosawa, *et al.* (19), mostraron que el tratamiento inmunosupresor afecta la calidad de vida, en especial, el componente social.

En el presente estudio, la enfermedad crónica de injerto contra huésped en menores de 14 años y los inmunosupresores en los mayores de 14 años disminuyeron los puntajes de ambiente escolar y el componente físico, respectivamente. Además, Schultz, *et al.* (20), mencionaron la importancia de tener en cuenta las condiciones crónicas de los sobrevivientes después de un trasplante de médula ósea, y mostraron que las comorbilidades cardiovasculares y endocrinas son las más comunes. Estos hallazgos son parcialmente similares a los nuestros, en los cuales las complicaciones endocrinas estuvieron entre las más frecuentes.

En el KIDSCREEN-27, se encontró que en comparación con los datos de normalidad europea (11), los pacientes entre los 8 y los 14 años obtuvieron un menor puntaje en la dimensión de ambiente escolar (percentiles de 10 a 25), y en la de soporte social y pares (percentiles de 25 a 50). Las demás dimensiones se mantenían en un puntaje promedio, igual o mejor que los percentiles de 50 a 75. En otro estudio, también se mencionó afectación de las dimensiones del entorno escolar, y de soporte social y pares, considerándose como posible explicación que los niños que repiten años escolares deben empezar a socializar de nuevo al reintegrarse (21).

En el presente estudio, se ven positivamente los hallazgos de las dimensiones con puntajes iguales o mejores que la normalidad y se quiere abrir la posibilidad de ideas para mejorar las dimensiones con menores puntajes. Una de las soluciones implementadas en Taiwán para garantizar la escolarización de los pacientes que no pueden asistir a clases presenciales debido a tratamientos o enfermedades, es brindar un programa de educación especial en estos casos (16).

Las publicaciones en Latinoamérica sobre calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos son escasas. Encontramos un estudio brasilero en el que se evaluó la condición de funcionalidad después del trasplante en adolescentes mediante la escala de Lansky o de Karnofsky (22). En México, usaron el *Pediatric Cancer Quality of Life Inventory-3* (PCQL-3) en niños con leucemia linfoblástica aguda durante el tratamiento (23) y, en otro estudio en Chile, se utilizó el cuestionario KIDSCREEN-27 en niños que recibieron tratamiento curativo para leucemia linfoblástica aguda con el protocolo PINDA (5).

En Colombia, se han realizado validaciones y revisiones de escalas en los últimos años (4), pero no se encontraron estudios sobre la calidad de vida después del trasplante de médula ósea en población pediátrica. Aunque en el presente estudio no fue posible hacer una validación, el cuestionario KIDSCREEN-27 ya ha sido validado en Colombia en niños y adolescentes sanos o con enfermedades crónicas (8); esto sugiere que el cuestionario es culturalmente aplicable en niños colombianos (24).

En el cuestionario SF-12™, se encontró que los dos componentes resumen mostraron un estado de salud igual o mejor que el promedio; sin embargo, el componente físico disminuyó ligeramente en pacientes con inmunosupresión. En otros estudios en que se evaluó la calidad de vida mediante cuestionarios similares, se concluyó que, a mayor tiempo de supervivencia después de un trasplante alogénico en la infancia, los sobrevivientes alcanzan resultados similares a los de la población normal (18,25,26). Sin embargo, en otro se demostró que los adultos que sobrevivieron a una enfermedad maligna en la infancia obtuvieron menores puntajes en el componente psicológico (1). Para aclarar estos hallazgos, en futuras investigaciones se debería tener en cuenta el tiempo entre el trasplante y la encuesta, y el tiempo de supervivencia.

Este estudio tiene limitaciones. En este diseño, los cuestionarios se usaron en un solo centro y en un solo momento, lo cual permitió la variabilidad de los periodos posteriores al trasplante de médula ósea. Aunque no hay validaciones de los cuestionarios en pacientes con trasplante, sí las hay en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas, y el cálculo del coeficiente alfa de Cronbach reveló la coherencia interna de los cuestionarios.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede causar complicaciones a largo plazo que afecten la calidad de vida. Los resultados del KIDSCREEN-27 sugieren un cierto déficit de calidad de vida en pacientes entre 8 y 14 años. Sin embargo, es necesario continuar investigando con diseños prospectivos para conocer los efectos a largo plazo de este tipo de trasplante en relación con la calidad de vida y ajustar la terapia de soporte de los pacientes.

## Referencias

1. Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, *et al.* A French cohort of childhood leukemia survivors: Impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1065-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.015>
2. Bhatia S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up. *Expert Rev Hematol.* 2011;4:437-54. <https://doi.org/10.1586/ehm.11.39>
3. Grupo de Trabajo sobre Calidad de Vida en la Infancia. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112:571-6. <https://doi.org/10.5546/aap.2014.571>
4. Vinaccia Alpi S, Quiceno JM. Calidad de vida relacionada con la salud y enfermedad crónica: estudios colombianos. *Psychologia. Avances de la Disciplina.* 2012;6:123-36.
5. Cádiz DV, Urzúa MA, Campbell BM. Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr.* 2011;82:113-21. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062011000200005>
6. Urzúa MA. Calidad de vida relacionada con la salud: elementos conceptuales. *Rev Med Chil.* 2010;138:358-65. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000300017>
7. González-De-Dios J. Calidad de vida relacionada con la salud: conocer e implementar en la toma de decisiones basada en pruebas en pediatría. *An Pediatr.* 2004;60:507-13.
8. Quintero CA, Lugo LH, García HI, Sánchez A. Validación del cuestionario KIDSCREEN-27 de calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2011;40:470-87.
9. Harju E, Roser K, Dehler S, Michel G. Health-related quality of life in adolescent and young adult cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018;26:3099-110. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4151-z>
10. Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2005;34:572-80.
11. The KIDSCREEN Group Europe. The KIDSCREEN Questionnaires –Quality of life questionnaires for children and adolescents. Handbook. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2006.
12. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey. *Med Care.* 1996;34:220-33.
13. Spruit JL, Prince-Paul M. Palliative care services in pediatric oncology. *Ann Palliat Med.* 2019;8:S49-57. <https://doi.org/10.21037/apm.2018.05.04>
14. Namisango E, Bristowe K, Murtagh FEM, Downing J, Powell RA, Abas M, *et al.* Towards person-centred quality care for children with life-limiting and life-threatening illness: Self-reported symptoms, concerns and priority outcomes from a multi-country qualitative study. *Palliat Med.* 2020;34:319-35. <https://doi.org/10.1177/0269216319900137>
15. Christian BJ. Translational research – Promoting quality of life in children through health screening and improved management of chronic conditions. *J Pediatr Nurs.* 2019;44:123-6. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.12.012>
16. Liu YM, Jaing TH, Chen YC, Tang ST, Li CY, Wen YC, *et al.* Quality of life after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric survivors. *Cancer Nurs.* 2016;39:502-9. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000339>
17. Vélez CM, Villada-Ramírez AC, Arias ACA, Eslava-Schmalbach JH. Rasch model in the validation of the Paediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL 4.0™) in Colombian children and adolescents. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45:186-93.
18. Jensen JN, Gøtzsche F, Heilmann C, Sengeløv H, Adamsen L, Christensen KB, *et al.* Physical and emotional well-being of survivors of childhood and young adult allo-SCT –A Danish national cohort study. *Pediatr Transplant.* 2016;20:697-706. <https://doi.org/10.1111/ptr.12713>
19. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, *et al.* Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1241-9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.137>

20. Schultz KAP, Chen L, Chen Z, Kawashima T, Oeffinger KC, Woods WG, *et al.* Health conditions and quality of life in survivors of childhood acute myeloid leukemia comparing post remission chemotherapy to BMT: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:729-36. <https://doi.org/10.1002/pbc.24881>
21. Wengenroth L, Gianinazzi ME, Rueegg CS, Lüer S, Bergstraesser E, Kuehni CE, *et al.* Health-related quality of life in young survivors of childhood cancer. *Qual Life Res*. 2015;24:2151-61. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-0961-3>
22. Dóro MP, Pasquini R, Löhr SS. A functional assessment of adolescents who were recipients of bone marrow transplantation: A prospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003;25:5-15. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842003000100003>
23. Dorantes-Acosta E, Villasís-Keever MÁ, Zapata-Tarrés M, Arias-Gómez J, Escamilla-Núñez A, Miranda-Lora AL, *et al.* Calidad de vida de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda atendidos por el seguro popular. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69:242-54.
24. Tuesca-Molina R. La calidad de vida, su importancia y cómo medirla. *Salud Uninorte*. 2005;21:76-86.
25. Oberg JA, Bender JG, Morris E, Harrison L, Basch CE, Garvin JH, *et al.* Pediatric allo-SCT for malignant and non-malignant diseases: Impact on health-related quality of life outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:787-93. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.217>
26. Rodday AM, Terrin N, Parsons SK. Measuring global health-related quality of life in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:26. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-26>

Brief communication

## Monkeypox virus genome sequence from an imported human case in Colombia

Katherine Laiton-Donato<sup>1</sup>, Diego A. Álvarez-Díaz<sup>1</sup>, Carlos Franco-Muñoz<sup>1</sup>, Héctor A. Ruiz-Moreno<sup>1</sup>, Paola Rojas-Estévez<sup>1</sup>, Andrés Prada<sup>1</sup>, Alicia Rosales<sup>1</sup>, Martha Lucía Ospina<sup>2</sup>, Marcela Mercado-Reyes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo Genómica de Microorganismos Emergentes, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Dirección General, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

**Introduction:** *Monkeypox virus* (MPXV) is an enveloped double-stranded DNA virus with a genome of approximately 197,209 bp. The current classification divides MPXV into three clades: Clade I (Central African or Congo Basin clade) and clades IIa and IIb (West African clades).

**Objective:** To report the complete genome and phylogenetic analysis of a human monkeypox case detected in Colombia.

**Materials and methods:** Exudate from vesicular lesions was obtained from a male patient with recent travel history to Spain. A direct genomic approach was implemented in which total DNA from the sample was purified through a column-based method, followed by sequencing on the Nanopore GridION. Reads were aligned against the MPXV reference genome using minimap2 v.2.24 and phylogenetic inference was performed using maximum likelihood estimation.

**Results:** A total of 11,951 reads mapped directly to a reference genome with 96.8% of coverage (190,898 bp).

**Conclusion:** Phylogenetic analysis of the MPXV circulating in Colombia demonstrated its close relationship to clade IIb responsible for the multi-country outbreak in 2022.

**Keywords:** Monkeypox virus; nanopore sequencing; phylogeny; Colombia

### Secuencia genómica del virus de la viruela símica de un caso importado en Colombia

**Introducción.** El virus de la viruela del mono (MPXV) está compuesto por un genoma de ADN bicatenario, aproximadamente, de 197,209 pb. La clasificación actual agrupa el MPXV en tres clados: clado I (de la cuenca del Congo en África central), y clados IIa y IIb (de África occidental).

**Objetivo.** Reportar el genoma completo y el análisis filogenético de un caso humano de viruela símica detectado en Colombia.

**Materiales y métodos.** Se obtuvo exudado de lesiones vesiculares de un paciente varón con el antecedente de un viaje reciente a España. Se implementó un enfoque directo, en el cual se purificó el ADN total de la muestra mediante un método basado en columnas, seguido de la secuenciación directa en la plataforma Nanopore GridION. Las lecturas se alinearon con el genoma de referencia del MPXV, utilizando minimap2, v.2.24, y la inferencia filogenética fue realizada mediante la estimación por máxima verosimilitud.

**Resultados.** Un total de 11,951 lecturas se alinearon directamente con el genoma de referencia con una cobertura del 96,8 % (190,898 pb).

**Conclusión.** El análisis filogenético del MPXV circulante en Colombia demostró su estrecha relación con el clado de África occidental (clado IIb) responsable del brote en múltiples países en el 2022.

**Palabras clave:** virus de la viruela de los monos; secuenciación de nanoporos; filogenia; Colombia.

Monkeypox virus (MPXV) is a zoonotic pathogen associated with a febrile rash disease in humans. It has caused multiple outbreaks in the Africa (1) and since May 13, 2022, human cases of monkeypox were identified in 12 non-endemic African countries in Europe, Australia and North America. Individuals were infected with the West African clade and cases were mainly but not exclusively reported amongst men who have sex with men (MSM) (2).

**Received:** 25/07/2022

**Accepted:** 31/08/2022

**Published:** 02/09/2022

#### Citation:

Laiton-Donato K, Álvarez-Díaz DA, Franco-Muñoz C, Ruiz-Moreno HA, Rojas-Estévez P, Prada A, et al. Monkeypox virus genome sequence from an imported human case in Colombia. *Biomédica* 2022;42:541-5.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6647>

#### Corresponding author:

Katherine Laiton-Donato, Grupo Genómica de Microorganismos Emergentes, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, Zona 6 CAN, Bogotá, D.C., Colombia  
Phone number: (571) 601 220 7700, extensión 1628  
kdlaitond@unal.edu.co

#### Author contributions:

Katherine Laiton-Donato, Diego A. Álvarez-Díaz, Carlos Franco-Muñoz, Martha Lucía Ospina and Marcela Mercado-Reyes conceived the study and contributed to study design.

Andrés Prada and Alicia Rosales performed the laboratory work.

Héctor A. Ruiz-Moreno and Paola Rojas-Estévez performed the bioinformatic assembly.

Katherine Laiton-Donato, Héctor A. Ruiz-Moreno and Paola Rojas-Estévez performed the phylogenetic analysis.

Katherine Laiton-Donato: interpreted the data and wrote the manuscript.

#### Funding:

This was funded by the *Programa Nacional de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2 led by the Instituto Nacional de Salud* and, the *Unidad Nacional para la Gestión del Riesgo de Desastres (UNGRD)*, *Decreto Legislativo 559*.

#### Conflicts of interest:

All other authors report no potential conflicts of interest.

*Monkeypox virus* (MPXV) is composed of a double-stranded DNA genome of approximately 197,209 bp. Two genetic clades have been characterized: West African and Central African. However, a new classification has been implemented by the WHO: clades I, IIa, and IIb (3,4). The current international 2022 clade is named B.1. On July 1<sup>st</sup>, 2022, 5,783 cases were reported in 52 countries (5). In Colombia there were 5 imported cases from Europe until July 5. Here we report the complete genome and phylogenetic analysis of a human monkeypox case detected in Colombia.

## Materials and methods

### Direct sequencing

Exudate from vesicular lesions was received on June 23, 2022, from a male patient with recent travel history to Spain. This was a complex sample that contained genetic material from the host and microbiome, and other co-infections.

Total DNA purification was performed using 200 µl of sample and the PureLink Viral RNA/DNA Mini Kit™ (Life Technologies, USA), according to the manufacturer's instructions. DNA was quantified by fluorimetry with the Qubit dsDNA High Sensitivity Assay™ (Life Technologies, USA) on the Qubit 4.0™ instrument (Life Technologies, USA). Sequencing was performed using 400 ng of DNA using the native barcode kit EXP-NBD196™ (Oxford Nanopore Technologies ONT, UK) and a 1:1 ratio of AMPure XP™ beads (Beckman Coulter, UK). The library was loaded onto FLO-MIN106™ flow cells on the GridION™ sequencer (Oxford Nanopore Technologies ONT, UK).

Basecalling and demultiplexing were performed on nanopore sequence reads using Guppy™, v.6.1.7 (Oxford Nanopore Technologies), and adapters were trimmed by using Porechop™, version 0.2.4. Processed reads were aligned against the MPXV reference genome (GenBank reference No. NC063383.1) using minimap2, v.2.24 (6). Variant calling for single-nucleotide variants was performed with Medaka, v.1.15.0. Sites with depth less than 10x were masked with Ns. maximum likelihood phylogenetic reconstruction was performed on the alignment with 22 genomes using IQ-TREE software (7), K3Pu+F+I nucleotide substitution model, and bootstrap for branch support (UFBoot) with 1000 replicates. Variant calling as single nucleotide polymorphism (SNP) and multiple nucleotide polymorphism (MNP) were cross-checked by two methods through manual curation, using Snippy, v.4.6.0, and samtools pileup, v.1.15 (8).

### Ethics

According to the national law 9/1979, decrees 786/1990 and 2323/2006, the *Instituto Nacional de Salud* is the reference lab and health authority of the national network of laboratories and in cases of public health emergency or those in which scientific research for public health purposes as required, the *Instituto Nacional de Salud* may use the biological material for research purposes, without informed consent, which includes the anonymous disclosure of results.

This study was performed following the ethical standards of the Declaration of Helsinki 1964 and its later amendments. The information used in this study comes from secondary sources of data that were previously anonymized and do not represent a risk to the community.



### Results

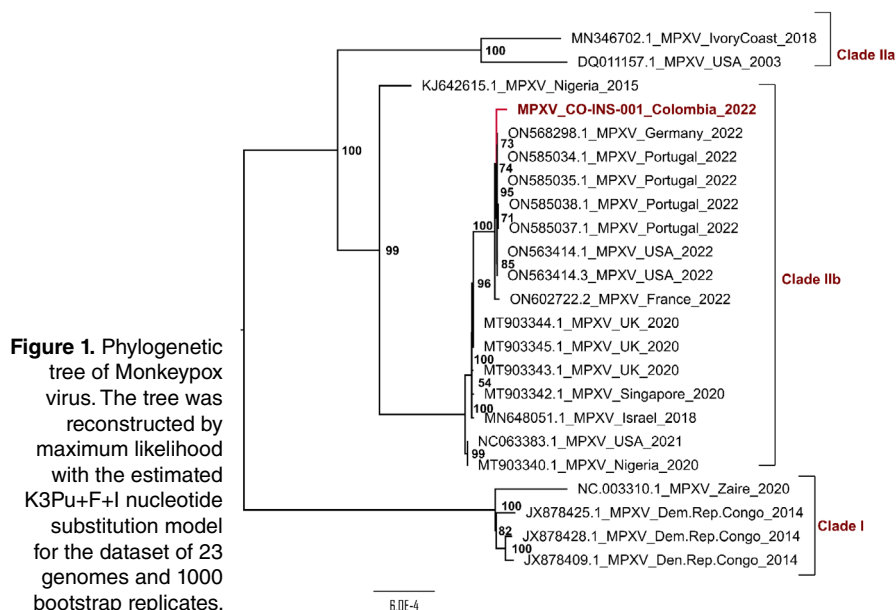
A total of 11.951 reads mapped directly to a reference genome with 96.8% of coverage (190.898 bp), and the consensus sequence was submitted to the GISAID database. The sequence is available under the GISAID accession ID EPI\_ISL\_13511312.

Analysis by BLASTn shows a 98.77% identity to MPXV Clade I (Accession NC003310.1) and 99.42% identity to MPXV Clade IIb (Accession ON568298.1).

Phylogenetic analysis of the MPXV genome circulating in Colombia with genome sequences from NCBI (table 1) demonstrated its close relationship to Clade IIb (previously known as West African clade) and to genomes described during the multi-country outbreak in 2022 (figure 1).

**Table 1.** MPXV genomes

Accession	Country	Year	Reference
JX878425	USA	2014	(Kugelman, <i>et al.</i> , 2014) (9)
JX878428	USA	2014	(Kugelman, <i>et al.</i> , 2014) (9)
JX878409	USA	2014	(Kugelman, <i>et al.</i> , 2014) (9)
MN346702	Berlin	2018	(Patrono, <i>et al.</i> , 2020) (10)
DQ011157	USA	2003	(Likos, <i>et al.</i> , 2005) (11)
KJ642615	Nigeria	2015	(Nakazawa, <i>et al.</i> , 2015) (12)
CO-001	Colombia	2022	This work
ON568298	Germany	2022	(Antwerpen, <i>et al.</i> , 2022) (13)
ON585034	Portugal	2022	(Isidro, <i>et al.</i> , 2022) (14)
ON585035	Portugal	2022	(Isidro, <i>et al.</i> , 2022) (14)
ON585038	Portugal	2022	(Isidro, <i>et al.</i> , 2022) (14)
ON585037	Portugal	2022	(Isidro, <i>et al.</i> , 2022) (14)
ON563414	USA	2022	(Gigante, <i>et al.</i> , 2022) (15)
ON602722	France	2022	(Croville, <i>et al.</i> , 2022) (16)
MT903344	UK	2018	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
MT903345	UK	2018	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
MT903343	UK	2018	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
MT903342	Singapore	2019	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
MN648051	Israel	2018	(Cohen-Gihon, <i>et al.</i> , 2020) (18)
NC_063383	Nigeria	2022	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
MT903340	Nigeria	2018	(Mauldin, <i>et al.</i> , 2022) (17)
NC_003310	Russia	2020	(Shchelkunov, <i>et al.</i> , 2021) (19)



**Figure 1.** Phylogenetic tree of Monkeypox virus. The tree was reconstructed by maximum likelihood with the estimated K3Pu+F+I nucleotide substitution model for the dataset of 23 genomes and 1000 bootstrap replicates.

## Discussion

A complete genome sequence was successfully obtained with the described approach. This strategy allows the assembly of a full genome without viral culture and without amplification of viral DNA. The assembled preserves a close relation to samples from the 2022 MPXV outbreak. However, due to the possibility of artifacts proper of the sequencing technology used, manual curation of called variants is necessary as implemented in this work.

Microevolution of MPXV has been observed worldwide in the sequences of the 2022 outbreak (20,21). It is necessary to continue the genomic surveillance of MPXV in order to detect possible changes in transmission.

In Colombia, real-time genomic surveillance and the implementation of NGS sequencing methods allowed the early detection of the introduction of MPXV in the country. This strategy will be established to monitor secondary autochthonous cases to describe local viral evolution during the transmission, characterize local transmission dynamics, study the impact of imported cases, and track viral diversity.

## Acknowledgement

Thanks to the *Laboratorio Departamental de Salud Pública* (LDSP) of Antioquia for sample screening, acquisition, and delivery to the *Instituto Nacional de Salud*.

## References

1. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, *et al.* Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: A clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:872-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30294-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30294-4)
2. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Geneva; WHO; 2022. Accessed: June 28, 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
3. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, *et al.* Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol.* 2022;20:e3001769. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001769>
4. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, *et al.* A tale of two clades: Monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005;86:2661-72. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81215-0>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox Outbreak Global Map USA: Atlanta, GA: CDC; 2022. Accessed: July 5, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
6. Li H. Minimap2: Pairwise alignment for nucleotide sequences. *Bioinformatics.* 2018;34:3094-100. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty191>
7. Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, Minh BQ. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol.* 2015;32:268-74. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu3>
8. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, *et al.* The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics.* 2009;25:2078-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
9. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS, Koroleva G, *et al.* Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:232-9. <https://doi.org/10.3201/eid2002.130118>
10. Patrono LV, Pléh K, Samuni L, Ulrich M, Röthemeier C, Sachse A, *et al.* Monkeypox virus emergence in wild chimpanzees reveals distinct clinical outcomes and viral diversity. *Nat Microbiol.* 2020;5:955-65. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0706-0>

11. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, *et al.* A tale of two clades: Monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005;86:2661-72. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81215-0>
12. Nakazawa Y, Mauldin MR, Emerson GL, Reynolds MG, Lash RR, Gao J, *et al.* A phylogeographic investigation of African monkeypox. *Viruses.* 2015;7:2168-84. <https://doi.org/10.3390/v7042168>
13. Antwerpen M, Lang D, Zange S, Walter M, Woelfel R. First German genome sequence of Monkeypox virus associated to multi-country outbreak in May 2022. *Virological.org.* 2022. Accessed: July 12, 2022. Available from: <https://virological.org/t/first-german-genome-sequence-of-monkeypox-virus-associated-to-multi-country-outbreak-in-may-2022/812>
14. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, *et al.* Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28:1569-72. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>
15. Gigante CM, Korber B, Seabolt MH, Wilkins K, Davidson W, Rao AK, *et al.* Multiple lineages of Monkeypox virus detected in the United States, 2021-2022. *bioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.10.495526>
16. Croville G, Walch M, Guérin J, Mansuy J, Pasquier C, Izopet J. First French draft genome sequence of Monkeypox virus, May 2022. *Virological.org.* 2022. Accessed: July 15, 2022. Available from: <https://virological.org/t/first-french-draft-genome-sequence-of-monkeypox-virus-may-2022/819>
17. Mauldin MR, McCollum AM, Nakazawa YJ, Mandra A, Whitehouse ER, Davidson W, *et al.* Exportation of monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis.* 2022;225:1367-76. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa559>
18. Cohen-Gihon I, Israeli O, Shifman O, Erez N, Melamed S, Paran N, *et al.* Identification and whole-genome sequencing of a Monkeypox virus strain isolated in Israel. *Microbiol Resour Announc.* 2020;9:e01524-19. <https://doi.org/10.1128/MRA.01524-19>
19. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Babkin IV, Safronov PF, Ryazankina OI, Petrov NA, *et al.* Human monkeypox and smallpox viruses: Genomic comparison. *FEBS Lett.* 2021;509:66-70. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03144-1](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03144-1)
20. Claro IM, Romano CM, Candido DD, Lima EL, Lindoso JAL, Ramundo MS, *et al.* Shotgun metagenomic sequencing of the first case of monkeypox virus in Brazil, 2022. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022;64:e48. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264048>
21. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, *et al.* Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28:1569-72. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>