

A scanning electron micrograph (SEM) showing a complex network of biological structures. The image features numerous long, thin, filamentous structures that appear to be interconnected. Interspersed among these filaments are several spherical or oval-shaped objects of varying sizes. Some of these spheres have a distinct, textured surface, while others appear smoother. The overall appearance is that of a highly detailed, three-dimensional biological or synthetic structure, possibly a microbial colony or a complex tissue network. The lighting creates strong highlights and shadows, emphasizing the three-dimensional nature of the structures.

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 43, No. 1 - Marzo de 2023, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Portada: Primer puesto, Categoría IV - Microscopía electrónica, Concurso Fotografía Biomédica 2022
Candida spp., cicatrices de gemación y conexiones entre hifas, 10.000X
Microscopio electrónico de barrido FEG (*Field Emission Gun*) Quanta Feg 650
Laboratorio de Microscopía Electrónica, Parque Tecnológico Guatiguará, Universidad Industrial de Santander
Sandra Milena Leal-Pinto, Edgar Javier Rincón-Barón, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 43, No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Marzo de 2023

Comité Editorial

EDITORES	LUIS ALBERTO GÓMEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	RUBÉN SANTIAGO NICHOLLS Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos
EDITORES ASOCIADOS	ENRIQUE 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

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

Contenido

Editorial

Genómica de los trastornos psiquiátricos: retos y oportunidades regionales <i>Diego A. Forero</i>	5
--	---

Imágenes en biomedicina

Histopatología de la COVID-19: una ilustración de los hallazgos en casos fatales <i>Jorge Rivera, Sheryll Corchuelo, Julián Naizque, Édgar Parra, Eugenio Aladino Meek, Diego Álvarez, Marcela Mercado, Orlando Torres-Fernández</i>	8
---	---

Reporte de caso

Absceso hepático por <i>Granulicatella adiacens</i> <i>Julio García-Casallas, Katherine Patiño-Salazar, Eduardo Tuta-Quintero, Miguel Molina-Ardila</i>	22
Infección por <i>Aspergillus flavus</i> y <i>Rhizopus oryzae</i> complex en paciente con diabetes mellitus <i>María Alejandra Pérez, Luisa Martínez, Juan Bravo, Brenda Rodríguez, Paola Quintero, Pablo Moncada</i>	27
Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: el alcoholismo como factor de inmunocompromiso <i>Adriana Isabel Márquez, Eduardo Mora, Andrés Felipe Bernal, Andrés Felipe Salazar, Diana Patricia Mora, Ledmar Jovanny Vargas</i>	37
Desafíos en el manejo del sarcoma de Ewing en una paciente testigo de Jehová <i>Carlos Julio Vargas-Potes, Diana Marcela Mendoza-Urbano, Luis Gabriel Parra-Lara, Ángela R. Zambrano</i>	44

Ensayo

Regulación del calcio por SERC-A antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma <i>Alamira Farah Alwiraikat-Flores, Pablo Octavio-Aguilar</i>	51
--	----

Artículo original

La concentración de óxido nítrico en suero de pacientes con periodontitis agresiva y crónica generalizada no está relacionada con la gravedad de la enfermedad <i>Martha Graciela Fuentes-Lerma, Ana Lourdes Zamora-Pérez, Cecilia Robles-Gómez, Celia Guerrero-Velázquez, Jorge Peregrina-Sandoval, Melva Gutiérrez-Angulo, Rocío Patricia Mariaud-Schmidt</i>	61
Investigaciones cualitativas en salud pública publicadas en revistas biomédicas colombianas entre el 2011 y el 2021 <i>Rodolfo Rodríguez-Gómez</i>	69
Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 en dos instituciones de salud, Bogotá, D. C., Colombia <i>María Isabel García, Camila Céspedes, Paola Durán, Mauricio Coll, Catalina Forero</i>	83
Epidemiología y características clínicas de las mordeduras de serpientes venenosas en el norte de la Amazonía del Ecuador (2017-2021) <i>Manuel Calvopiña, Elías Guamán-Charco, Karen Ramírez, Felipe Dávalos, Paola Chilibingua, Sergio Villa-Soxó, René Oña-Vistin, Daniel Romero-Álvarez</i>	93
Epidemiología y uso de recursos de salud en dermatitis atópica en Colombia: análisis retrospectivo de datos del Registro Nacional de Salud de 2015 a 2020 <i>Ángela María Londoño, Juan Raúl Castro-Ayarza, Amira Kronfly, Diana Camila Buitrago, Daniel Felipe Samacá</i>	107
Reporte de un brote de infección por SARS-CoV-2 por transmisión aérea: evidencia epidemiológica y molecular <i>María-Cristina Navas, Juan D. Cerón, Wbeimar Aguilar-Jiménez, María T. Rugeles, Francisco J. Díaz</i>	121
El programa del manejo integrado de vectores en el marco de la pandemia por COVID-19 en Medellín, Colombia <i>Raúl A. Rojo-Ospina, Marcela Quimbayo-Forero, Arley Calle-Tobón, Sindy C. Bedoya-Patiño, Maribel Gómez, Astrid Ramírez, Johnny Sánchez, Juan F. Silva-Alzate, Carlos J. Montes-Zuluaga, Jorge M. Cadavid, Enrique A. Henao-Correa</i>	131
Carta al editor	145

Contents

Editorial

Genomics of psychiatric disorders: Regional challenges and opportunities <i>Diego A. Forero</i>	5
--	---

Images in biomedicine

Histopathology of COVID-19: An illustration of the findings from fatal cases <i>Jorge Rivera, Sheryll Corchuelo, Julián Naizque, Édgar Parra, Eugenio Aladino Meek, Diego Álvarez, Marcela Mercado, Orlando Torres-Fernández</i>	8
---	---

Case report

Liver abscess due to <i>Granulicatella adiacens</i> in an immunocompetent patient: Case report <i>Julio García-Casallas, Katherine Patiño-Salazar, Eduardo Tuta-Quintero, Miguel Molina-Ardila</i>	22
Infection due to <i>Aspergillus flavus</i> and <i>Rhizopus oryzae</i> complex in a patient with diabetes mellitus <i>María Alejandra Pérez, Luisa Martínez, Juan Bravo, Brenda Rodríguez, Paola Quintero, Pablo Moncada</i>	27
Pulmonary and central nervous system nocardiosis: Alcoholism as an immunocompromising factor <i>Adriana Isabel Márquez, Eduardo Mora, Andrés Felipe Bernal, Andrés Felipe Salazar, Diana Patricia Mora, Ledmar Jovanny Vargas</i>	37
Challenges in the care of Ewing's sarcoma in a Jehovah's Witness patient <i>Carlos Julio Vargas-Potes, Diana Marcela Mendoza-Urbano, Luis Gabriel Parra-Lara, Ángela R. Zambrano</i>	44

Essay

Calcium regulation by SERC-A before and during Alzheimer disease <i>Alamira Farah Alwiraikat-Flores, Pablo Octavio-Aguilar</i>	51
---	----

Artículo original

Serum nitric oxide concentration in generalized chronic and aggressive periodontitis in the Mexican population is not related to the severity of the disease. <i>Martha Graciela Fuentes-Lerma, Ana Lourdes Zamora-Pérez, Cecilia Robles-Gómez, Celia Guerrero-Velázquez, Jorge Peregrina-Sandoval, Melva Gutiérrez-Angulo, Rocío Patricia Mariaud-Schmidt</i>	61
Qualitative public health research published in Colombian biomedical journals between 2011 and 2021 <i>Rodolfo Rodríguez-Gómez</i>	69
Evaluation of the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes in two health institutions, Bogotá, D. C., Colombia <i>María Isabel García, Camila Céspedes, Paola Durán, Mauricio Coll, Catalina Forero</i>	83
Epidemiology and clinical features of venomous snake bites in the Northern Amazon of Ecuador (2017-2021) <i>Manuel Calvopiña, Elías Guamán-Charco, Karen Ramírez, Felipe Dávalos, Paola Chilibingua, Sergio Villa-Soxó, René Oña-Vistin, Daniel Romero-Álvarez</i>	93
Epidemiology and healthcare resource utilization in atopic dermatitis in Colombia: A retrospective analysis of data from the National Health Registry from 2015 to 2020 <i>Ángela María Londoño, Juan Raúl Castro-Ayarza, Amira Kronfly, Diana Camila Buitrago, Daniel Felipe Samacá</i>	107
Outbreak report of SARS-CoV-2 infection by airborne transmission: Epidemiologic and molecular evidence <i>María-Cristina Navas, Juan D. Cerón, Wbeimar Aguilar-Jiménez, María T. Rugeles, Francisco J. Díaz</i>	121
Integrated vector management program in the framework of the COVID-19 pandemic in Medellín, Colombia <i>Raúl A. Rojo-Ospina, Marcela Quimbayo-Forero, Arley Calle-Tobón, Sindy C. Bedoya-Patiño, Maribel Gómez, Astrid Ramírez, Johnny Sánchez, Juan F. Silva-Alzate, Carlos J. Montes-Zuluaga, Jorge M. Cadavid, Enrique A. Henao-Correa</i>	131
Letter to the editor	145

Editorial

Genomics of psychiatric disorders: Regional challenges and opportunities

Research in the etiology of psychiatric disorders is a major global area in the health sciences, considering their prevalence and the large need for knowing more about their biological basis (1). In this editorial, I will briefly discuss major advances in genomics of psychiatric disorders and will highlight key regional challenges and opportunities.

A recent article, based on the Global Burden of Disease Study 2019, estimated that about 970 million people were affected around the world by common psychiatric disorders and that anxiety and depressive disorders led to the largest numbers of disability-adjusted life-years (DALY) (2). A previous work analyzed the prevalence of psychiatric disorders in fourteen countries and found that México and Colombia had higher rates than several European countries (3). In terms of the global economic impact associated with psychiatric disorders, a recent paper estimated that it is around USD \$5 trillion; for the global burden of disease region in which Colombia is located it is equivalent to 5.7 percent of the gross domestic product (GDP) (4). These major impacts on burden of disease, particularly on morbidity, is associated with the fact that common psychiatric disorders affect patients for many decades of life (2).

Global advances in genomics of psychiatric disorders

It has been known that psychiatric disorders have a genetic basis (1). Examples of estimated heritability for major psychiatric disorders are: 0.79 for attention-deficit hyperactivity disorder, 0.77 for schizophrenia and 0.68 for bipolar disorder (1). Major advances in psychiatric genomics research come from two main areas: 1) Development and implementation of novel methods for genomic analysis, such as microarrays and next-generation sequencing (5), and 2) International and interinstitutional collaborations allowing the analysis of tens of thousands of patients and control subjects (6). Examples of commonly used designs in psychiatric genomics are the genome-wide association studies (GWAS) (7), the genome-wide expression studies (GWES) and the epigenome-wide association studies (EWAS) (5).

As an example of a recent international advance in psychiatric genomics, a meta-analysis of GWAS for depression included data from more than 340,000 cases and from more than 814,000 control subjects of European ancestry, which were previously genotyped for hundreds of thousands of single nucleotide polymorphisms (SNP's) (8). They identified 178 genome-wide significant loci, providing novel top genes, such as the neuronal growth regulator 1 (*NEGR1*) (8). Another recent international example of interest reported the meta-analysis of GWAS for neuroticism (9), a personality trait associated with depression and anxiety, including data from more than 449,000

subjects of European descent. They identified novel significant associations for more than 500 genes (9), highlighting in addition the large potential of the genomic analysis of endophenotypes related to psychiatric disorders.

In the context of global initiatives, the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (pgc.unc.edu) has promoted international collaborations (from an open science perspective), between scientists from more than 40 countries, in major psychiatric disorders, allowing the joint analysis of tens of thousands of patients and control subjects (6). Two major international examples of large research initiatives, which have led to dozens of international publications, are the UK Biobank and the All of Us Research Program.

The UK Biobank (ukbiobank.ac.uk) has evaluated around 500,000 participants from the United Kingdom, including information from health electronic records, among other phenotypic data, and hundreds of thousands of SNP, which can be accessed for secondary analysis (10).

The All of Us Research Program (allofus.nih.gov) plans to have about one million participants from the United States of America (with more than 300,000 subjects recruited), with detailed phenotypic and genotypic data available (11). In recent years, it has been highlighted that there is a major preponderance of individuals of European and North American countries as participants in genomic studies, with a very low participation (less than one percent of the total) of subjects from Latin American countries (12).

Regional challenges and opportunities

There are several opportunities for the strengthening of research in genomics of neuropsychiatric disorders in Latin America (13). There is the need for the consolidation of international and interinstitutional consortia (promoting public/private partnerships) in the region, to facilitate the sharing of resources and to achieve the large sample sizes currently needed in the field, from the perspective of open science. In this context, the Latin American Genomics Consortium (LAGC) (12) has been recently created as a major and inclusive initiative in the region. As genomics involves expensive high-throughput platforms, adequate local funding for those analysis is key, highlighting the importance of having research in mental health as a priority from the governments (13). Longitudinal studies, such as cohorts, will benefit from increased funding. In the context of the need of novel treatment strategies, it is well known that biomedical sciences are fundamental for the drug discovery processes, which require years and large budgets (14).

Advanced training in high-throughput data analysis is a global need in genomics and it should be included in the curricula of regional master of sciences and doctorate programs in the biomedical sciences (15). In addition, an adequate teaching about the molecular basis of human diseases, in the context of the current high relevance of precision medicine (16), should be considered as a key element in the curricula of updated undergraduate programs in the health sciences (17). Strategies aimed at strengthening research training of mental health professionals (psychiatrists and psychologists) and at increasing protected time for scientific activities in clinical institutions would be helpful to provide the needed regional structure of clinical research in mental health (13). As the translation of genomic findings to the identification of potential targets of novel pharmacological treatments depends on functional studies (18), there is the potential for the regional development of further studies in animal and cellular models.

Future research in the genomics of psychiatric disorders in our region will contribute to a further understanding of the molecular basis of entities of major local impact in mental health (13), in addition to providing additional diversity, in terms of patients from other ancestries (12), to the international efforts in psychiatric genomics, giving more visibility to the strategies from the Global South.

Diego A. Forero, MD, PhD

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, D.C., Colombia
dforero41@areandina.edu.co

References

1. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, Faraone SV, Glatt SJ, Kendler KS. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24:409-20.
2. GBD Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9:137-50.
3. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, *et al*. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004;291:2581-90.
4. Arias D, Saxena S, Verguet S. Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value. *EClinicalMedicine*. 2022;54:101675.
5. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurler ME, *et al*. A brief history of human disease genetics. *Nature*. 2020;577:179-89.
6. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Borglum AD, Breen G, *et al*. Psychiatric Genomics: An update and an agenda. *Am J Psychiatry*. 2018;175:15-27.
7. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, *et al*. How to use an article about genetic association. A: Background concepts. *JAMA*. 2009;301:74-81.
8. Levey DF, Stein MB, Wendt FR, Pathak GA, Zhou H, Aslan M, *et al*. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci*. 2021;24:954-63.
9. Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, de Leeuw CA, Bryois J, *et al*. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genet*. 2018;50:920-7.
10. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, Band G, Elliott LT, Sharp K, *et al*. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562:203-9.
11. Ramírez AH, Suliman L, Schlueter DJ, Halvorson A, Qian J, Ratsimbazafy F, *et al*. The All of Us Research Program: Data quality, utility, and diversity. *Patterns (NY)*. 2022;3:100570.
12. Fatumo S, Chikowore T, Choudhury A, Ayub M, Martin AR, Kuchenbaecker K. A roadmap to increase diversity in genomic studies. *Nat Med*. 2022;28:243-50.
13. Forero DA, Vélez-van Meerbeke A, Deshpande SN, Nicolini H, Perry G. Neuropsychiatric genetics in developing countries: Current challenges. *World J Psychiatry*. 2014;4:69-71.
14. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3:651-7.
15. Greene AC, Giffin KA, Greene CS, Moore JH. Adapting bioinformatics curricula for big data. *Brief Bioinform*. 2016;17:43-50.
16. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030-seven ways to transform healthcare. *Cell*. 2021;184:1415-9.
17. Rubanovich CK, Cheung C, Mandel J, Bloss CS. Physician preparedness for big genomic data: a review of genomic medicine education initiatives in the United States. *Hum Mol Genet*. 2018;27(R2):R250-R8.
18. Rees E, Owen MJ. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. *Genome Med*. 2020;12:43.

Images in biomedicine

Histopathology of COVID-19: An illustration of the findings from fatal cases

Jorge Rivera¹, Sheryll Corchuelo¹, Julián Naizque¹, Édgar Parra², Eugenio Aladino Meek², Diego Álvarez-Díaz³, Marcela Mercado⁴, Orlando Torres-Fernández¹

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

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

³ Genómica de Microorganismos Emergentes, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

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

Commentary

COVID-19 represents the greatest global public health crisis since the influenza pandemic of 1918 (1). Since its first report in December, 2019, the SARS-CoV-2 coronavirus responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19) has efficiently transmitted from person to person, and two years after the declaration of the pandemic by the World Health Organization (WHO), it has caused approximately 481,756,671 infections and 6,127,981 deaths worldwide (2).

All age groups are affected by COVID-19 without excluding any condition, including pregnant women and children. Older people are more predisposed to the development of the disease, and patients with comorbidities such as obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease often have a worse prognosis (3,4). The disease presents a clinical picture in a range that can vary between an asymptomatic condition to multiorgan failure and death (5). In adults, it usually manifests as fever, cough, and fatigue, and in some cases, it is accompanied by nasal discharge, headache, and other infrequent symptoms, such as diarrhea and gastrointestinal disorders (6).

Coronaviruses are viruses that belong to the Coronavirinae subfamily in the Coronaviridae family and can cause disease in both animals and humans (7). The viral particle, which resembles a crown in electron micrographs, has a size that varies between 80 and 220 nm and carries the most extensive genome of positive-strand RNA viruses; this genome contains five essential genes, of which four encode structural proteins (N, E, M and S) and one encodes a protein for transcription/replication (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp). The organization in the genome is 5'-RdRp-S-E-M-N-3', and this order is highly conserved among coronaviruses (7).

The SARS-CoV virus enters its host cell through the binding of the S protein to the ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptor; this binding determines the tropism of the virus and viral pathogenesis (8,9). Infection with SARS-CoV mainly generates pneumonia-like symptoms, and the lung is the most pathologically affected organ (10,11). Studies on the histopathology of COVID-19 have reported macroscopic findings such as pleurisy, pericarditis, consolidation, edema and pulmonary hemorrhage, cardiomegaly, and ventricular dilation (12,13).

In the first descriptions of the histopathological findings of SARS-CoV-2, diffuse alveolar damage, hyaline membrane formation and vascular congestion, hemorrhage and fibrinoid deposits in the intra-alveolar space, and inflammatory mononuclear cell infiltration, edema, interstitial fibrosis,

Received: 06/10/2022
Accepted: 03/03/2023
Published: 04/03/2023

Citation:
Rivera J, Corchuelo S, Naizque J, Parra E, Meek EA, Álvarez-Díaz D, *et al.* Histopathology of COVID-19: An illustration of the findings from fatal cases. *Biomédica*. 2023;43:8-21.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6737>

Corresponding author:
Jorge Alonso Rivera, Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20 - Zona 6 CAN, Bogotá, D.C., Colombia
Phone: (601) 220 7700, extensión 1262
jrivera@ins.gov.co

Author's contributions:
Jorge Rivera: Design of the proposal; review of histological preparations with hematoxylin and eosin stain; digitization of images, analysis of results, and writing of the manuscript.
Sheryll Corchuelo: Search and selection of cases, confirmation of viral infection by molecular tests, histological characterization, analysis of results, and manuscript review.
Julián Naizque: Search and selection of fatal cases, review of the manuscript.
Edgar Parra and Eugenio Meek: Review of hematoxylin and eosin stain histological slides and histopathological characterization, revision of the manuscript.
Diego Álvarez-Díaz: Support in the confirmation of COVID-19 viral infection through molecular assays.
Orlando Torres-Fernández and Marcela Mercado: Review and editing.

Funding:
This work was funded by the Colombian *Instituto Nacional de Salud* through Project CEMIN 23-2020.

Conflicts of interest:
The authors declare no conflict of interest.

and hypertrophy in the myocardium were observed (14). Additionally, pulmonary lesions, such as the desquamation of pneumocytes and the presence of hyaline membranes and edema, have been observed, signs of acute respiratory distress syndrome. Tracheobronchitis with mononuclear cell inflammation, epithelial denudation and submucosal congestion, alveolar infiltrate with alveolar macrophage hyperplasia and mononuclear inflammatory interstitial infiltrate have also been observed (15,16). These alterations are not exclusive to SARS-CoV-2. There are predominant histopathological patterns, such as diffuse alveolar damage, that are shared with other respiratory viruses, such as SARS and influenza; however, vascular alterations, such as thrombosis and microthrombosis, seem to be more frequent in cases of COVID-19 and SARS, which suggests that coronaviruses in general could be associated with an increase in pulmonary microthrombi (17).

Other organs that have presented histological alterations associated with SARS-CoV-2 infection are the liver, kidney and heart. For example, in the liver, cirrhosis, moderate microvesicular steatosis and mild portal and lobular activity have been observed; these alterations can be associated with viral infection or drug-induced damage. In the kidney, chronic kidney disease and acute duct lesions have been described, and in the heart, myocardial fibrosis and mild mononuclear inflammatory infiltrate have been observed (3).

In Colombia, due to biosecurity issues in the framework of the health emergency due to COVID-19, the routine execution of necropsies, viscerotomies and *postmortem* tissue sampling by invasive methods was restricted; therefore, there is little material from tissues of infected patients as sources of useful information to understand the pathogenesis of the disease and thus few studies on the histopathology of viral infection by SARS-CoV-2. However, among some fatal cases in the *Red Nacional de Laboratorios* that were initially associated with mortality due to non-COVID acute respiratory infection that underwent routine necropsy, SARS-CoV-2 infection was confirmed by differential laboratory diagnosis, *postmortem* or some time before death. The tissue samples obtained in these cases are in the archives of the *Laboratorio de Patología* of the *Instituto Nacional de Salud*.

As a contribution to the understanding of the pathogenesis of COVID-19 and the morphological alterations caused by infection with SARS-CoV-2, this study illustrates the histopathological alterations and their frequencies among a group of 50 fatal cases of COVID-19 in Colombia (figures 1-11). The histopathological characterization of the cases was performed using histological preparations with routine hematoxylin and eosin staining.

Lung

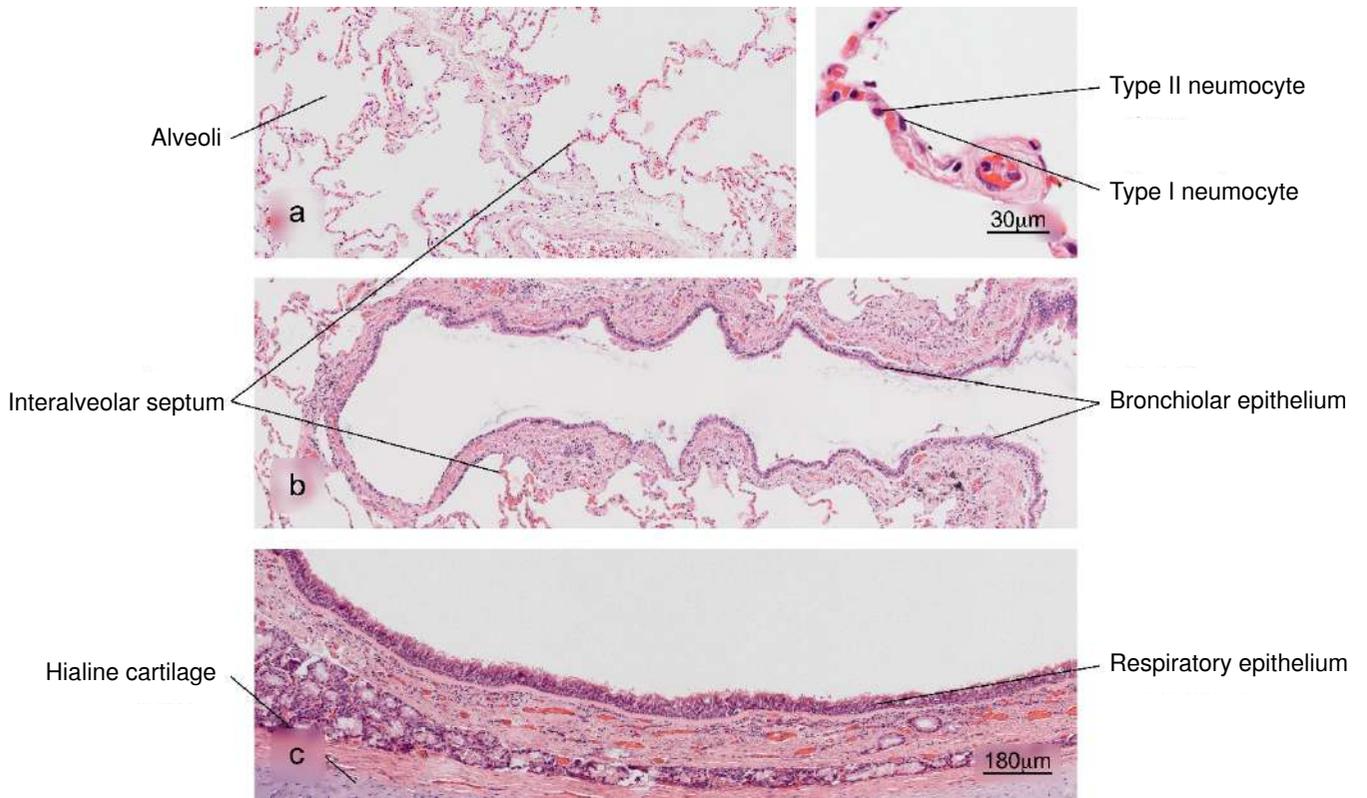


Figure 1. Normal histology of the lung. a) Alveolar region; note the completely free alveoli for oxygen supply through the capillaries located in the interalveolar septa, b) bronchiole in longitudinal section and c) trachea - upper respiratory tract. H&E stain.

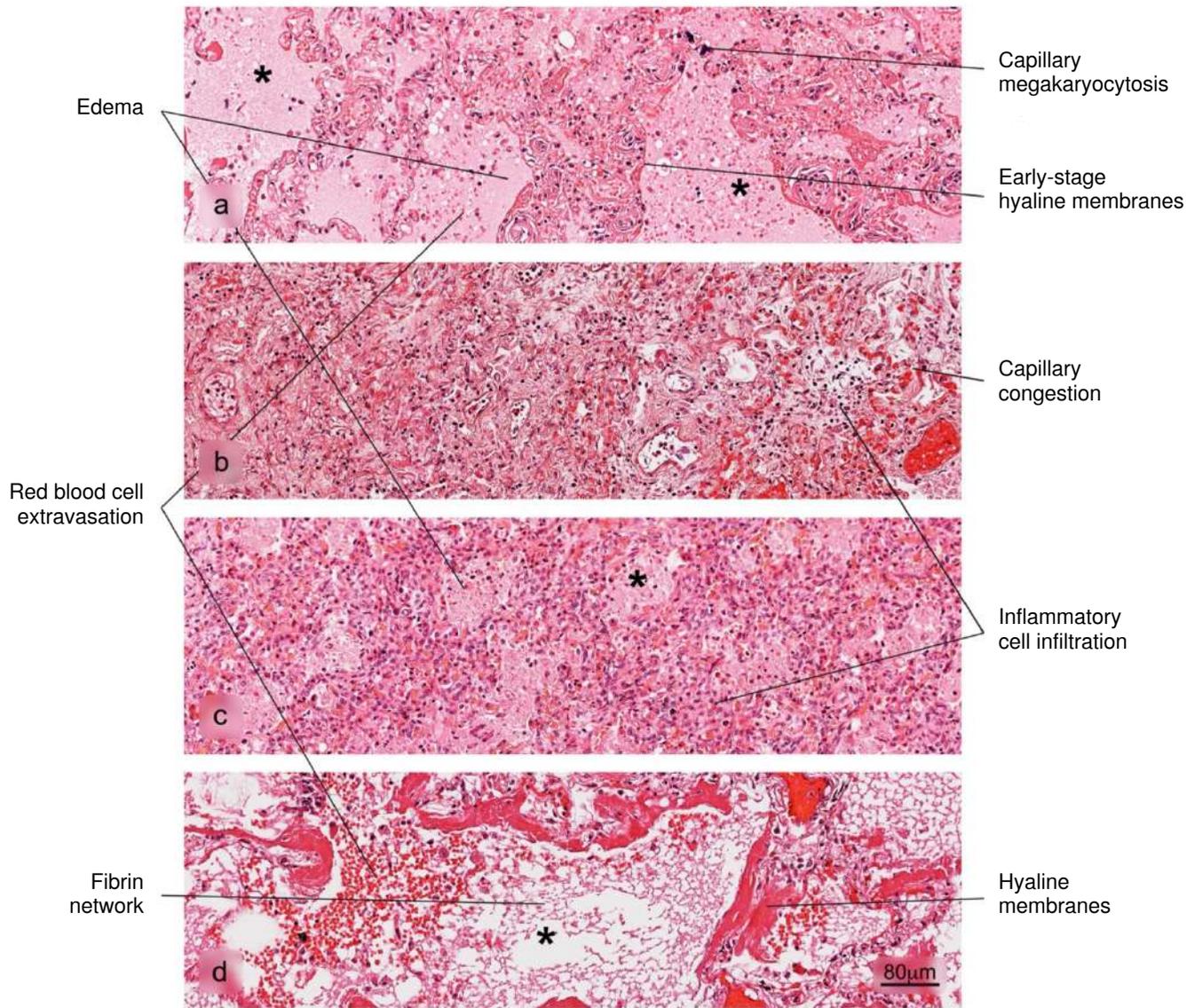


Figure 2. Histopathological alterations in lung tissue associated with COVID-19. The different phases of diffuse alveolar damage (DAD) observed in fatal cases are illustrated: a) acute, b) acute proliferative, c) proliferative and d) fibrotic. Pulmonary alveolus (*). H&E stain.

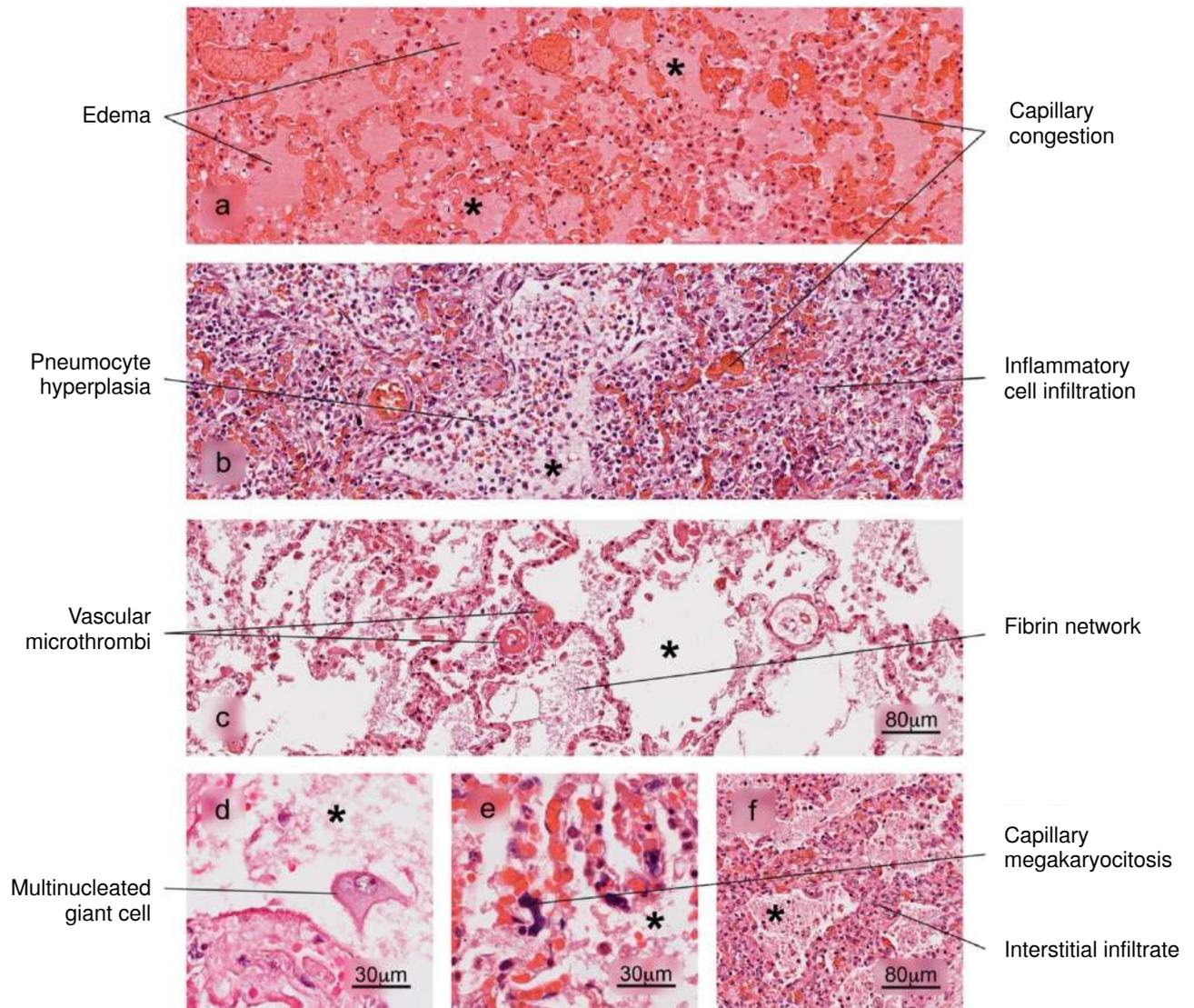


Figure 3. Histopathological alterations in lung tissue associated with COVID-19. a) edema, characterized by the presence of protein content in the alveolar regions, b) reactive pneumocyte hyperplasia, c) vascular microthrombi, d) presence of multinucleated giant cells, e) capillary megakaryocytosis and f) lymphocytic interstitial infiltrate. Pulmonary alveolus (*). H&E stain.

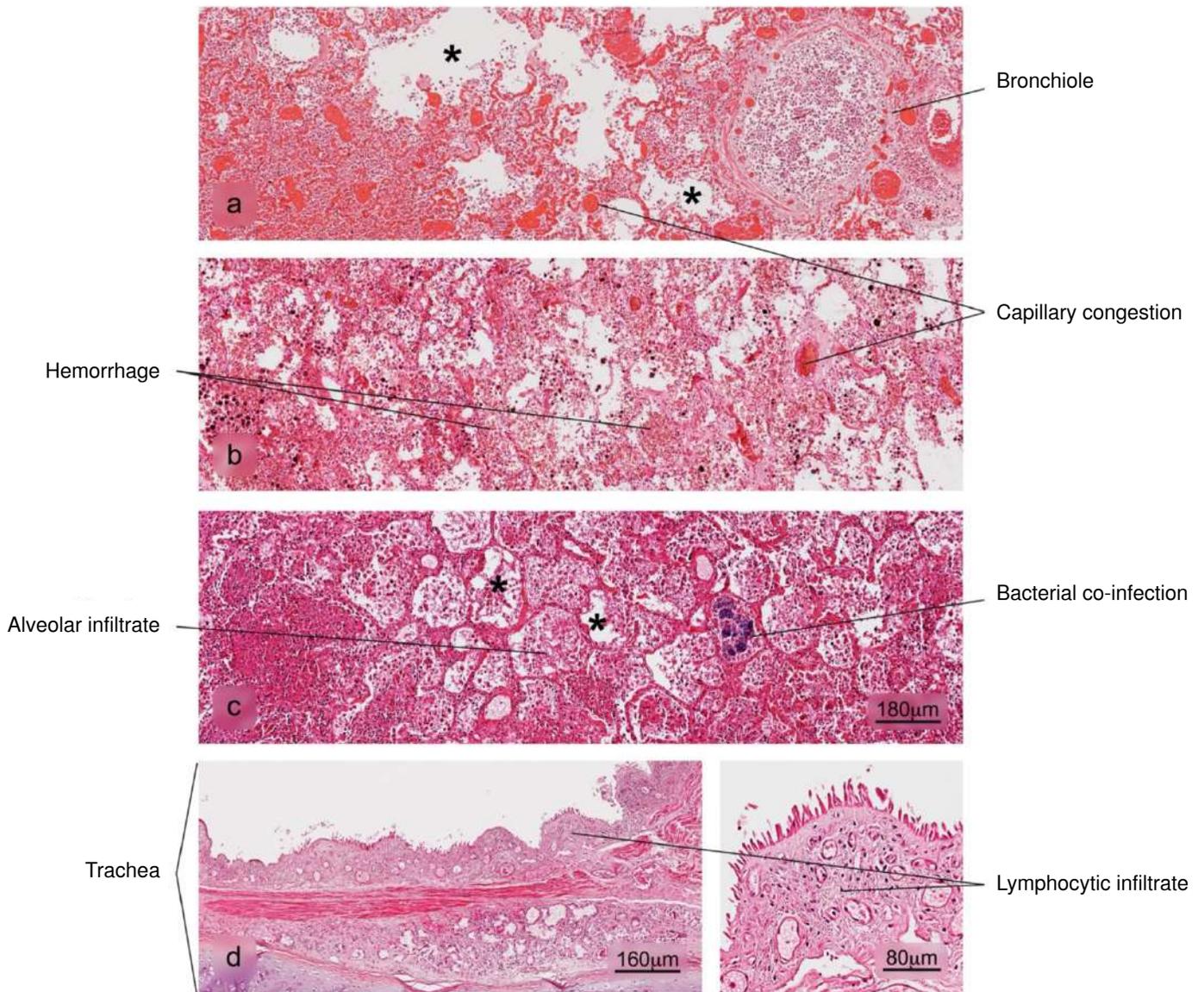


Figure 4. Histopathological alterations in lung tissue associated with COVID-19. a) bronchopneumonia, b) hemorrhage, c) superaggregated lobar pneumonia, d) inflammation of the trachea. Pulmonary alveolus (*). H&E stain.

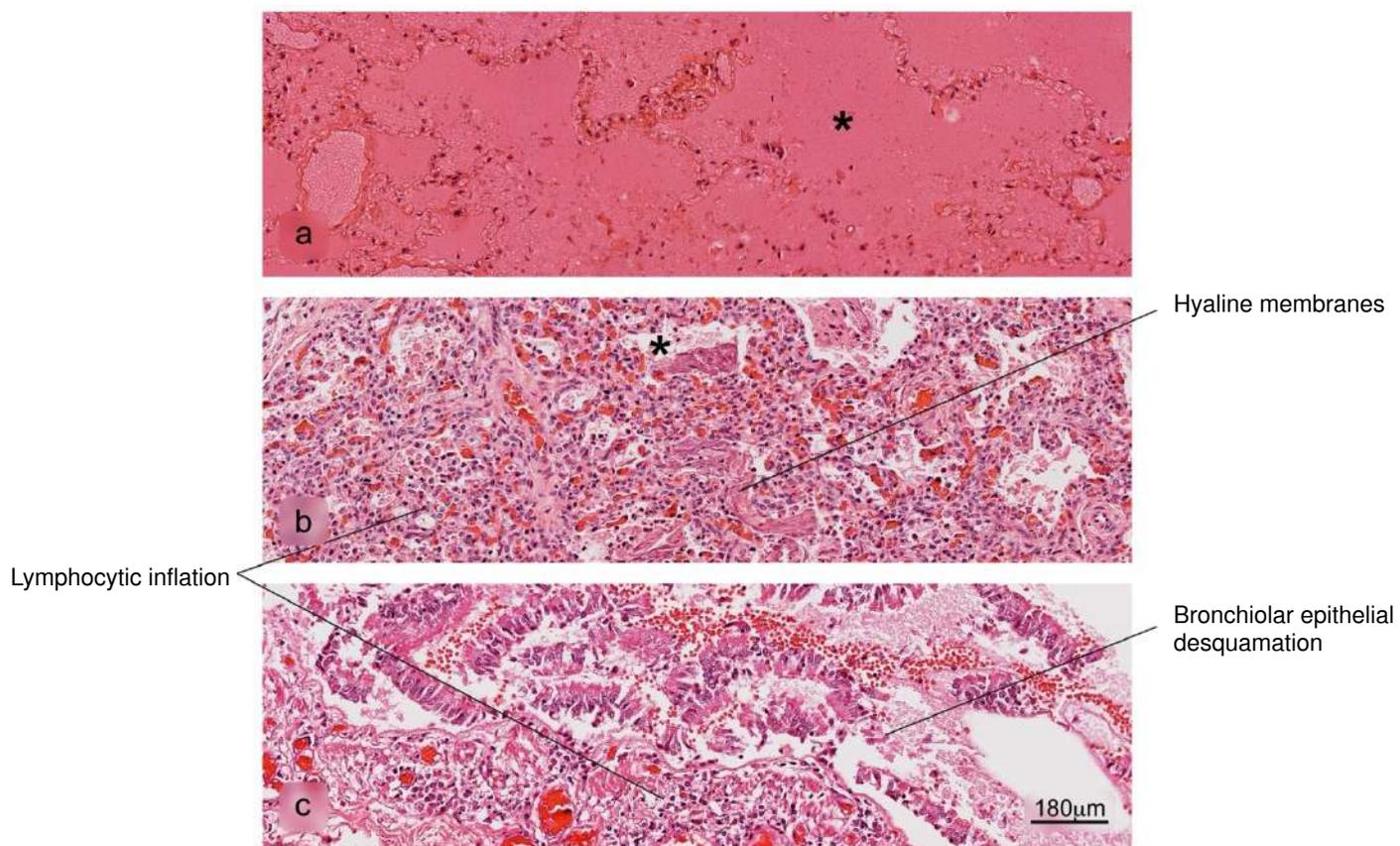


Figure 5. Histopathological alterations in lung tissue associated with COVID-19. a) pulmonary infarction, b) acute pneumonitis with fibrinoid exudate, c) bronchiolar inflammation. Pulmonary alveolus (*). H&E stain.

Spleen

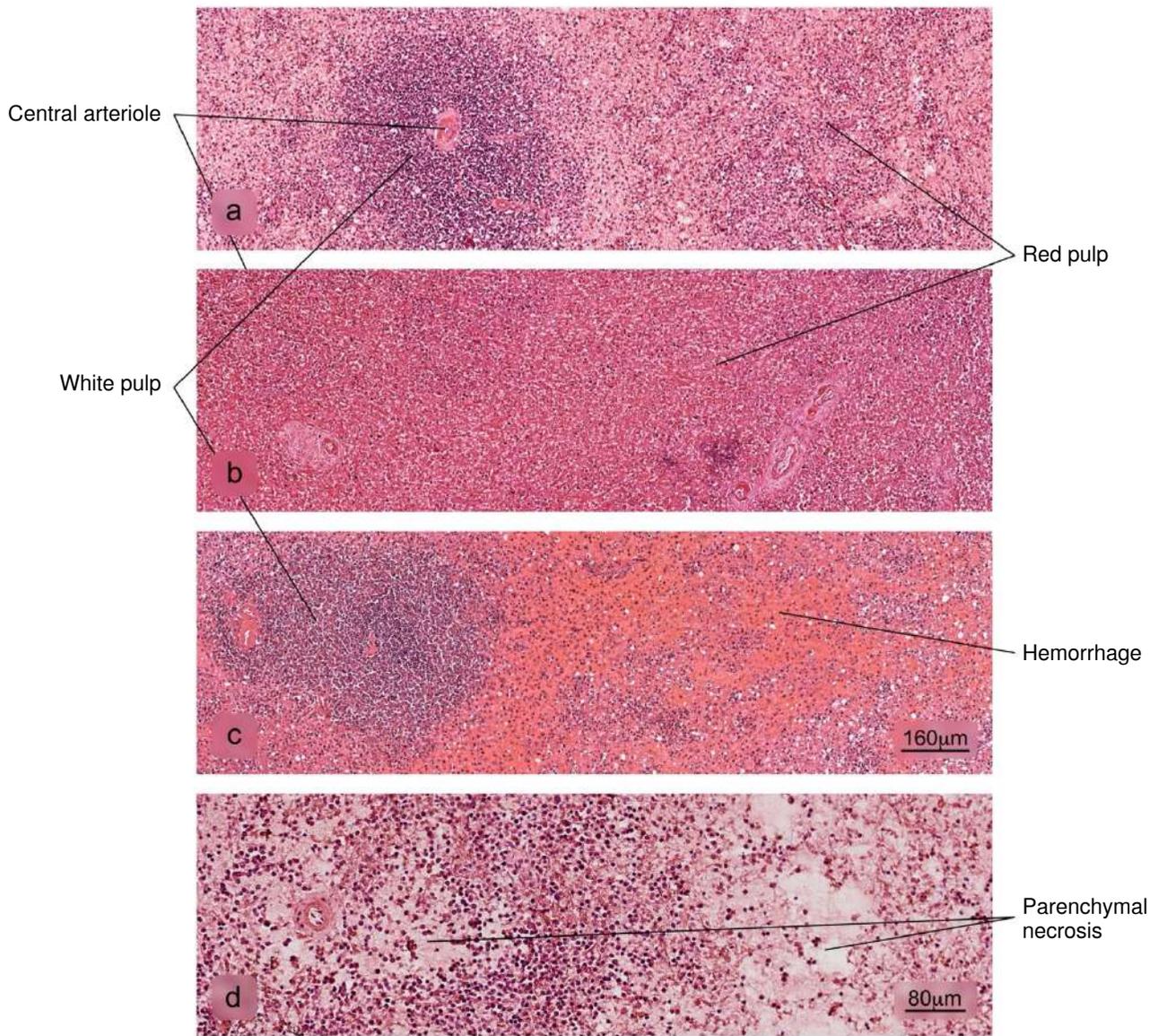


Figure 6. Histopathological alterations in splenic tissue associated with COVID-19. a) Normal histology of the spleen in which a lymphatic node - white pulp - and an extensive area of red pulp is observed, b) reduction in the white pulp, c) hemorrhage in the red pulp, d) parenchymal necrosis. H&E stain.

Liver

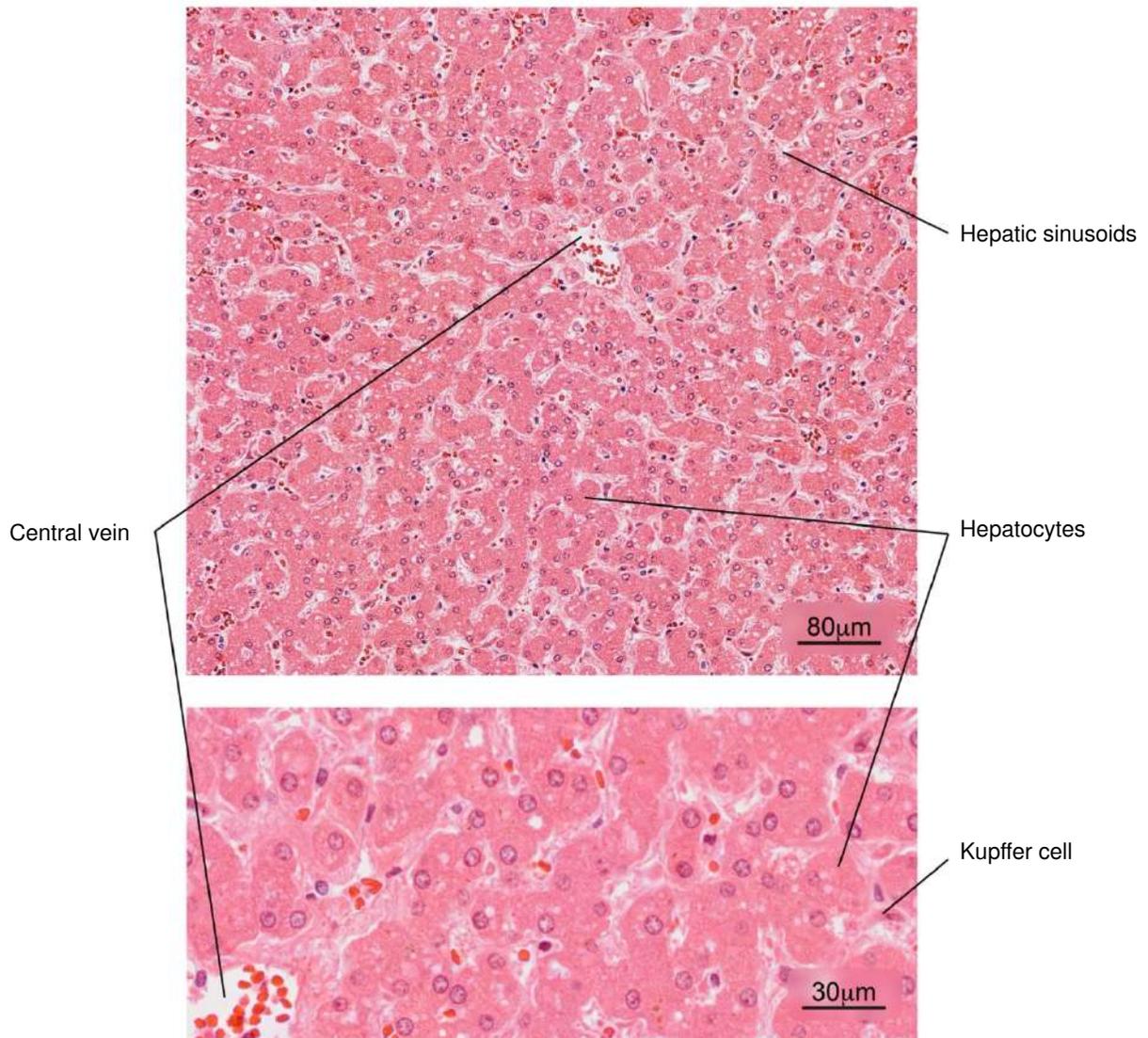


Figure 7. Normal histology of the liver. Note the radial arrangement of the hepatic plates from the central vein of a hepatic lobule. The lower image shows in more detail the hepatocytes and some Kupffer cells located in the sinusoids. H&E stain.

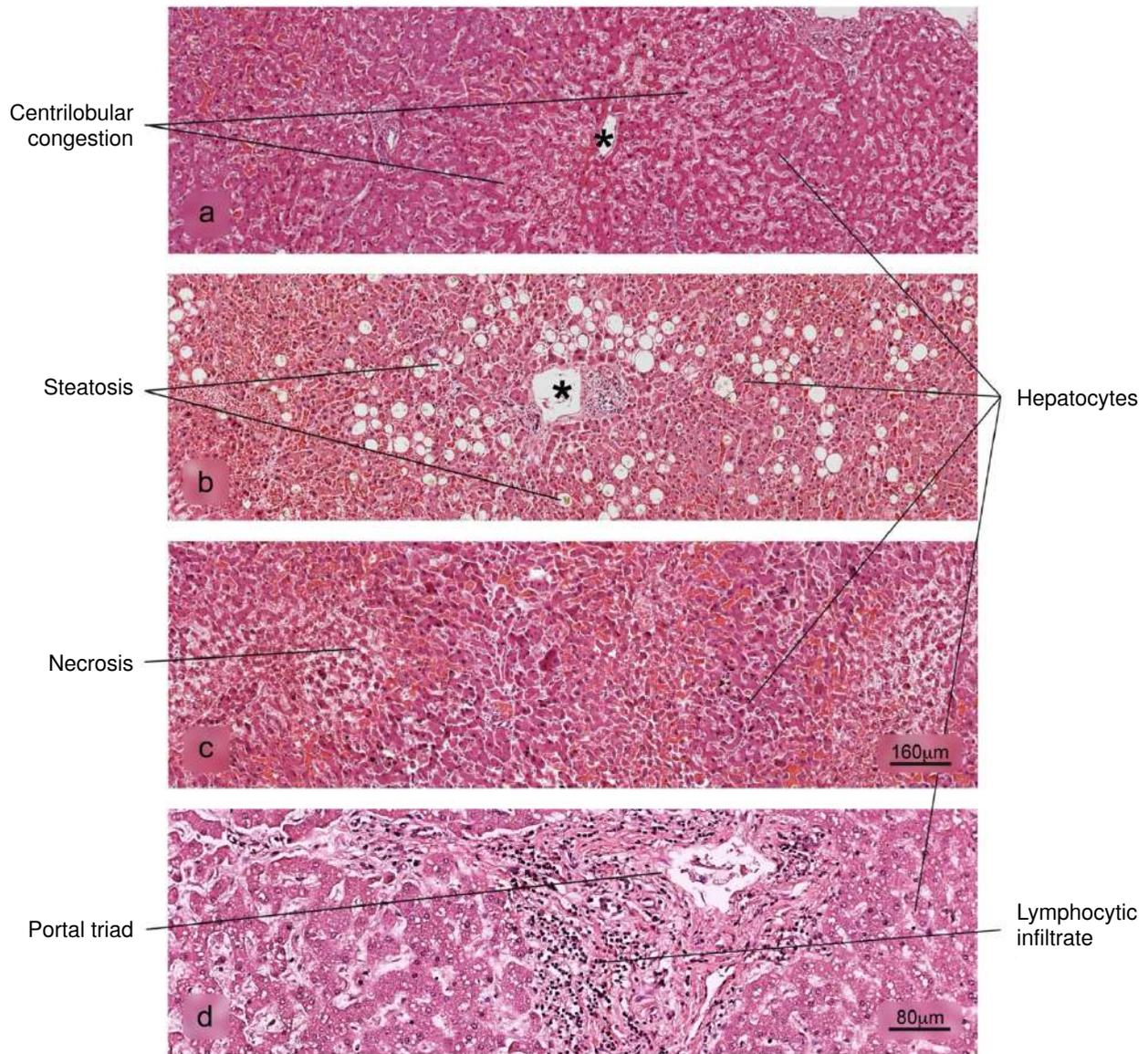


Figure 8. Histopathological alterations in liver tissue associated with COVID-19. a) sinusoidal congestion, b) fatty liver degeneration - macro- and microvesicular steatosis, c) necrosis, d) lymphocytic infiltrate of the portal triad. H&E stain.

Kidney

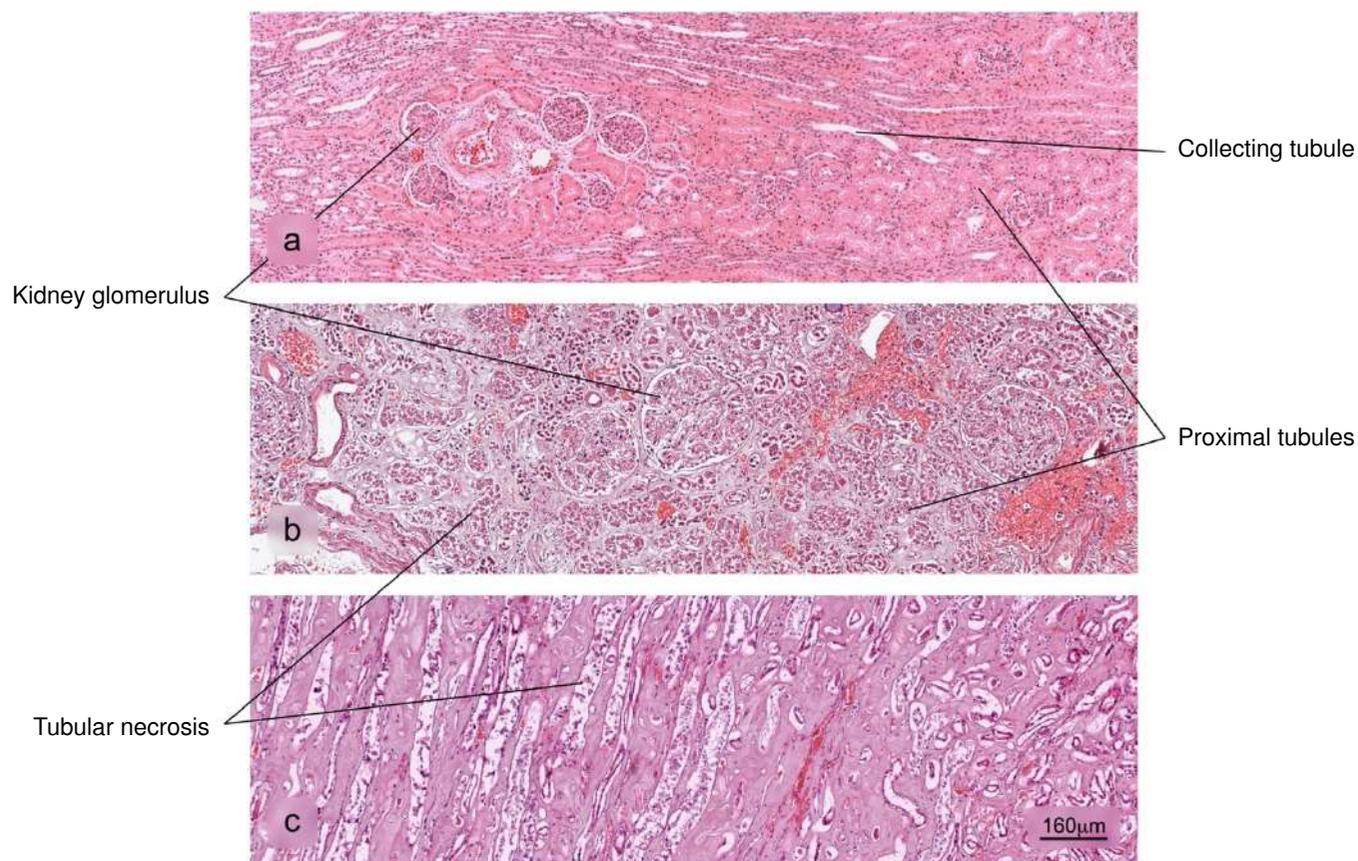


Figure 9. Histopathological alterations in kidney tissue associated with COVID-19. a) Normal histology of the kidney. Renal corpuscles are observed in the cortex. b) and c) Acute duct necrosis. H&E stain.

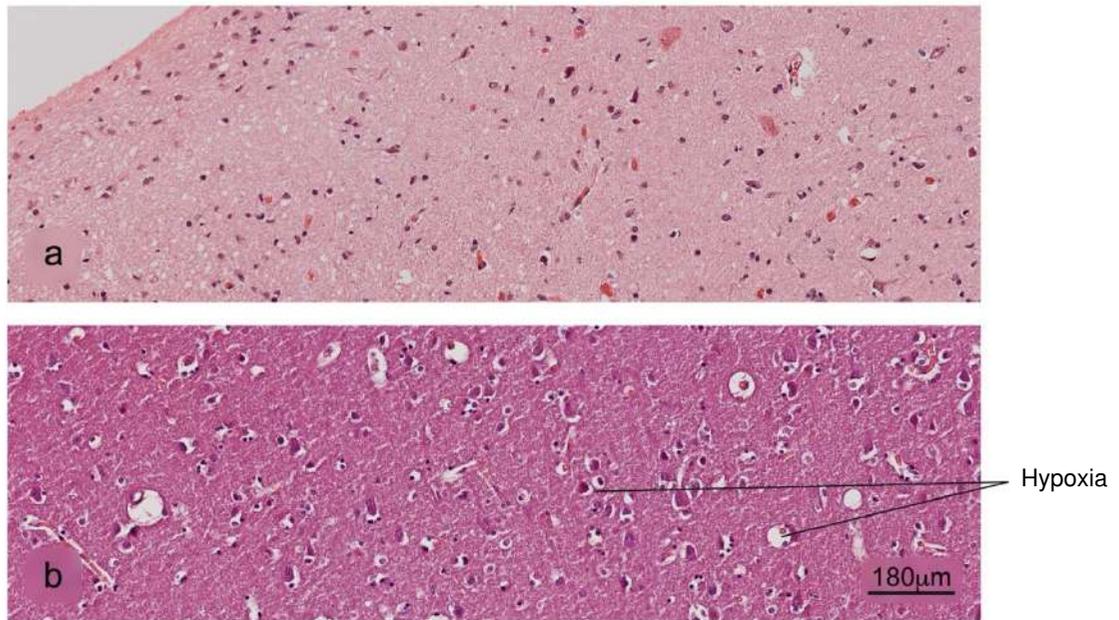
Brain

Figure 10. Histopathological alterations in brain tissue associated with COVID-19. a) Normal histology of the cerebral cortex, b) acute hypoxic lesion and c) encephalitis. H&E stain.



Figure 11. Frequencies of histopathological findings for 50 fatal cases associated with COVID-19.

References

1. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: Ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020;28:198-211.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update 2020. Accessed: March 30, 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, *et al.* Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: A systematic review. *Mod Pathol.* 2021;34:1614-33. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>
4. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23:268-71.
5. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50:563-70. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-172>
6. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
7. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:119-24. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
8. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4:1011-33. <https://doi.org/10.3390/v4061011>
9. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46:586-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
10. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203:622-30. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
11. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, *et al.* Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191:193-7. <https://doi.org/10.1086/426870>
12. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73:239-42. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>
13. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J, Li G, Brown J, Vander Heide R. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8:681-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
15. Martinez R, Ritter J, Matkovic E, Gary J, Bollweg B, Bullock H, *et al.* Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2005. <https://doi.org/10.3201/eid2609.202095>
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
17. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, *et al.* Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: A systematic review. *Chest.* 2021;159:73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>

Case presentation

Liver abscess due to *Granulicatella adiacens* in an immunocompetent patient: Case report

Julio García-Casallas^{1,2}, Katherine Patiño-Salazar¹, Eduardo Tuta-Quintero¹, Miguel Molina-Ardila¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Pyogenic liver abscesses due to *Granulicatella adiacens* are infections associated with high mortality, mainly in immunocompromised patients. The main microorganisms associated with liver abscesses are *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*, though it may also be polymicrobial. However, case reports describing liver infection by *Granulicatella adiacens* are scarce.

We present the case of an immunocompetent adult patient who presented 15 days of evolution consisting of quantified fever peaks associated with asthenia, adynamia, chills, jaundice and coluria. The initial clinical examination revealed a generalized icteric tint without abdominal pain, and blood pressure with a tendency to hypotension. Biliopancreatic confluent neoplasia, secondary cholangitis and sepsis of biliary origin were suspected, initiating fluid resuscitation and antibiotic therapy; blood cultures and complementary diagnostic studies were taken. Hepatobiliary ultrasound with evidence of an abscess of 73 x 62 mm in segment IV; the bile duct and pancreas were within normal limits. To better characterize the lesion evidenced in the liver, a contrast-enhanced computed tomography of the abdomen was performed. The patient completed antibiotic management with ciprofloxacin, vancomycin, and metronidazole in good condition and was successfully discharged.

This is the first pyogenic liver abscess reported caused by *Granulicatella adiacens* in an immunocompetent patient, in whom early microbiological diagnosis in conjunction with targeted antibiotic treatment and percutaneous drainage of the lesion was decisive in the clinical outcome.

Key words: Liver abscess, pyogenic; case reports.

Absceso hepático por *Granulicatella adiacens*

Los abscesos hepáticos piógenos por *Granulicatella adiacens* son infecciones asociadas a una alta mortalidad, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Los principales microorganismos asociados a los abscesos hepáticos son *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque pueden ser polimicrobianos. Sin embargo, los informes de casos que describen la infección hepática por *G. adiacens* son muy escasos.

Se presenta el caso de un paciente adulto inmunocompetente que presentó 15 días de evolución de picos febriles cuantificados asociados a astenia, adinamia, escalofríos, ictericia y coluria. El examen clínico inicial reveló un tinte icterico generalizado sin dolor abdominal, y presión arterial con tendencia a la hipotensión. Se sospechó neoplasia biliopancreática confluyente, colangitis secundaria y sepsis de origen biliar, y se inició reanimación con líquidos y antibioterapia. Se tomaron hemocultivos y estudios diagnósticos complementarios. En el ultrasonido hepatobiliar, se observó un absceso de 73 x 62 mm en el segmento IV; la vía biliar y el páncreas se encontraron dentro de los límites normales. Se realizaron múltiples pruebas moleculares de detección de microorganismos (FilmArray), y se identificó a *G. adiacens* como el principal agente patógeno. El paciente completó el manejo antibiótico con ciprofloxacina, vancomicina y metronidazol en buenas condiciones y fue dado de alta con éxito.

Este es el primer absceso hepático piógeno reportado causado por *G. adiacens* en un paciente inmunocompetente, en quien el diagnóstico microbiológico temprano en conjunto con el tratamiento antibiótico dirigido y el drenaje percutáneo de la lesión fueron determinantes en el resultado clínico.

Palabras clave: abscesos hepáticos piógenos; reporte de caso.

Received: 03/03/2022

Accepted: 02/01/2023

Published: 04/03/2023

Citation:

García-Casallas J, Patiño-Salazar K, Tuta-Quintero E, Molina-Ardila M. Liver abscess due to *Granulicatella adiacens* in an immunocompetent patient: A case report. Biomédica. 2023;43:22-6.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6504>

Corresponding author:

Julio García Casallas, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Autopista Norte km 7 Campus Universitario, Edificio H, Chía, Colombia
Phone number: (310) 221 3220
julio.garcia@unisabana.edu.co

Author's contributions:

Julio García-Casallas: Analysis of clinical aspects, data collection and writing of the work.
Katherine Patiño-Salazar and Eduardo Tuta-Quintero: Management, search and data analysis, participated in the design and writing of the work.
Miguel Molina-Ardila: Designed and wrote the paper.

Funding:

None

Conflicts of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Pyogenic liver abscesses are suppurative infections of the liver parenchyma associated with a mortality of 10 to 31% in the first 30 days of hospitalization, mainly in immunocompromised patients (1). The most common causes of pyogenic liver abscesses are abdominal infections such as appendicitis or peritonitis, bacteremia, bile duct infection and trauma, when no cause or risk factor associated with the abscess is found, it is described as cryptogenic (1). The main microorganisms associated with liver abscesses are *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *Burkholderia pseudomallei* and *Staphylococcus aureus* (2,3).

Granulicatella adiacens is a nutritional variant of *Streptococcus* from the *viridans* group, belonging more specifically to the genus *Abiotrophia* and in recent years described in the genus *Granulicatella* spp. (2). *Granulicatella adiacens* is present in the oral, gastrointestinal, and urogenital flora as commensal bacteria (1,2). At present, the main reported cases of infection by this bacterium are in patients diagnosed with endocarditis, septic arthritis, and bacteremia, mainly in users of breast implants, pacemakers, catheters and dental procedures (3). However, reports describing liver infection by this bacterium are scarce (2,4,5). We present the case of an immunocompetent adult patient who developed liver abscesses and sepsis due to infection by *G. adiacens*.

Clinical case

The case of a 69-year-old male with a medical history of heavy smoking and allergy to penicillin due to rash and generalized itching after administration of an intramuscular dose is presented. The patient presented 15 days of evolution consisting of quantified fever peaks associated with asthenia, adynamia, chills, jaundice and coluria. The initial clinical examination revealed a generalized icteric tint without abdominal pain and blood pressure with a tendency to hypotension.

Admission laboratory exams reported leukocytosis at the expense of neutrophilia, thrombocytopenia, direct hyperbilirubinemia and compensated metabolic acidosis with hyperlactatemia (table 1), calculating a sequential organ failure assessment of 7 points. Therefore, biliopancreatic confluent neoplasia, secondary cholangitis and sepsis of biliary origin were suspected, initiating fluid resuscitation and antibiotic therapy with ciprofloxacin and metronidazole. Blood cultures and complementary diagnostic studies were performed simultaneously. The patient was transferred to the intermediate care unit, without requiring vasopressor support or invasive mechanical ventilation.

Table 1. Laboratory studies on admission to the emergency service

Leukocytes (cells/ml)	21,720
Neutrophils (cells/ml)	19,630
Hemoglobin (g/dl)	11.2
Hematocrit (%)	33
Platelets (per μ l)	254,000
Albumin (g/L)	3.75
C-reactive protein (mg/L)	180
Alanine aminotransferase (U/L)	19
Aspartate aminotransferase (U/L)	38
Bilirubin total (mg/dl)	2.25
Creatinine (mg/dl)	1.2
Ureic nitrogen (mg/dl)	17.6
Glucose (mg/dl)	120
Sodium (mEq/dl)	138

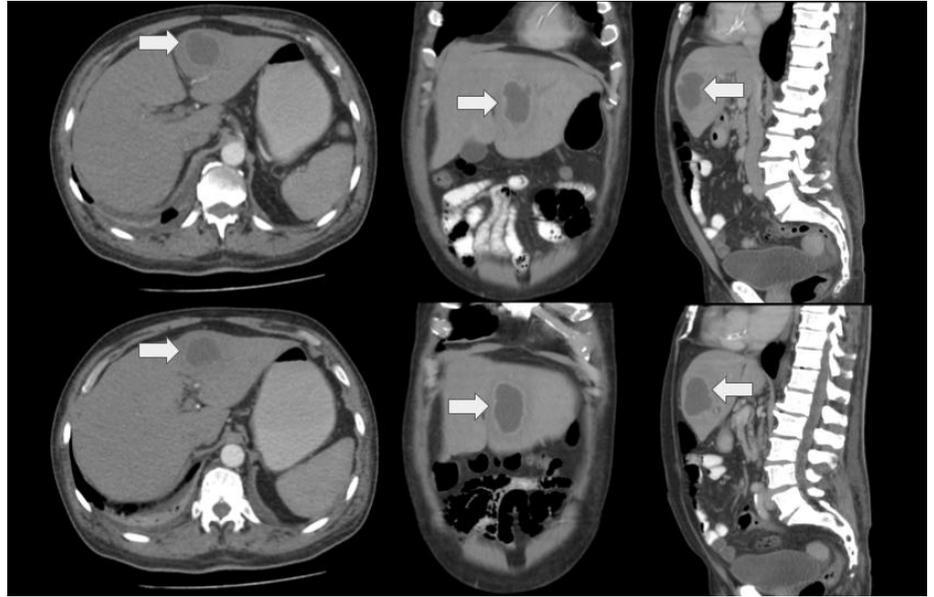


Figure 1. Computed tomography of abdomen and pelvis with intravenous contrast. The arrow shows a variable density internal pattern of a hypodense lesion in relation to the liver parenchyma, compatible with an abscess in the left hepatic lobe.

Hepatobiliary ultrasound showed an abscess of 73 x 62 mm in segment IV; the bile duct and pancreas were within normal limits. To better characterize the lesion evidenced in the liver, a contrast-enhanced computed tomography of the abdomen was performed (figure 1). The patient was referred for percutaneous drainage of the abscess under ultrasound and fluoroscopic guidance which was done with minimal difficulty, and the drained material was cultured.

Culture reports showed preliminary results with gram-positive cocci, so vancomycin was added to the antibiotic treatment. In addition, multiple microorganism detection molecular tests (FilmArray) were performed, identifying *G. adiacens* as the main pathogen. Antibiotic susceptibility testing allowed ciprofloxacin, vancomycin, and metronidazole to continue for one month. The patient completed the established antibiotic management in good conditions and was successfully discharged.

Ethical considerations

The patient was not involved in the development of the study, and data were analyzed anonymously and approved by the research ethics committee of *Clínica Universidad de La Sabana*. The results will be disseminated to the scientific community in academic writing.

Discussion

In this clinical case, the report of the microbiological isolation of *G. adiacens* is presented in a patient with no pathological history or user of devices that facilitate its colonization. The patient presented hypotension, leukocytosis, positive cultures, and the tomography showed a liver abscess. Currently, more than 90% of abscesses are polymicrobial (4), while in our case only *G. adiacens* was detected as the main pathogen (5).

Pyogenic liver abscesses can have a biliary (40.1%), cryptogenic (26.2%) or portal vein (16.1%) infection route (4,6). In Colombia, the most frequent hepatic abscesses are due to *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus*

epidermidis, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* (3,4,6). However, in patients with immunosuppression due to HIV infection, chemotherapy and organ transplantation, abscesses may occur due to fungi or opportunistic germs (3). Causes of immunosuppression such as human immunodeficiency virus infection or consumption of immunosuppressive drugs were ruled out for the patient here described.

Granulicatella adiacens are nutritionally variant gram-positive streptococci that have high nutritional needs for l-cysteine or pyridoxal to support growth, the latter is commonly found in human blood in low amounts of between 20 and 45 µg/ml (1,2,5). Alberti, *et al.* (7), evaluated 132 isolates in blood cultures of bacteria with high nutritional levels of pyridoxal, including *G. adiacens* and *G. elegans*, to evaluate the antimicrobial susceptibility pattern. Thirty-three per cent of the isolates were susceptible and 14% resistant to penicillin, finding *G. adiacens* in a high number of susceptible isolates (38.9% versus 10.8%). In our case, the result of the antibiogram revealed that all isolates were sensitive to gentamicin, streptomycin and vancomycin. On the other hand, although the pattern of resistance to penicillin is low, the penicillin allergy described in the clinical history did not allow starting antibiotics with beta-lactams, so cyclic lipopeptides and rifampicin were used.

In pyogenic liver abscesses, targeted antibiotic therapy and percutaneous drainage greatly decrease the mortality rate from 70% to less than 10%; however, focusing on an antibiotic regime is a medical challenge because these infections are usually polymicrobial due to anaerobic bacteria and members of the gastrointestinal flora (8-10). The evidence of extravascular infections by *G. adiacens* is limited, being the most frequent anatomical location in joints, ocular orbit, and lung, among others, or after joint prosthetic procedures (3,6). This case is novel because due to *G. adiacens* in an immunocompetent patient is unusual in the medical context (2,9,10,11).

Ideally, the pyogenic liver abscesses should be drained for a microbiological diagnosis and removal of purulent material as a complement to antibiotic treatment, the drainage route of the abscess should preferably be guided percutaneous and include anaerobic identification (12,13). However, the percutaneous or surgical drainage route should be selected according to conditions such as accessibility to the anatomical location, number of abscesses, size and clinical condition of the patient (13,14).

One of the main limitations was the non-availability of interventional radiology, however, the patient presented an adequate clinical evolution after minimally invasive drainage. The follow-up from admission to the emergency service allowed a detailed description of the clinical case, in addition, it was reassessed in external consultations.

Conclusion

This is the first pyogenic liver abscess reported caused by *G. adiacens* in an immunocompetent patient, where early microbiological diagnosis in conjunction with targeted antibiotic treatment and percutaneous drainage of the lesion was decisive in the clinical outcome. Even though a high percentage of patients with *G. adiacens* infection present multiple comorbidities and compromise of the immune system, clinical and paraclinical suspicion in immunocompetent patients without medical history should be considered when faced with an intra-abdominal focus of infection and pyogenic liver abscesses.

References

1. Serraino C, Elia C, Bracco C, Rinaldi G, Pomero F, Silvestri A, *et al.* Characteristics and management of pyogenic liver abscess: A European experience. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0628. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010628>
2. Perna A, Ricciardi L, Sturiale CL, Fantoni M, Tamburrelli FC, Bonfiglio N, *et al.* Skipped vertebral spontaneous spondylodiscitis caused by *Granulicatella adiacens*: Case report and a systematic literature review. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11:937-41. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.002>
3. Gupta S, Garg M, Misra S, Singhal S. *Granulicatella adiacens* abscess: Two rare cases and review. *J Lab Physicians*. 2018;10:121-3. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_58_17
4. Roediger R, Lisker-Melman M. Pyogenic and amebic infections of the liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:361-77. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.013>
5. Elfessi Z, Liu E, Dukarevich Y, Caniff K, Marquez K, Shabbir Z. Sepsis induced bacterial peritonitis caused by *Granulicatella adiacens*. *Am J Emerg Med*. 2019;37:2263.e1-2263.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158428>
6. Cargill JS, Scott KS, Gascoyne-Binzi D, Sandoe JAT. *Granulicatella* infection: Diagnosis and management. *J Med Microbiol*. 2012;61:755-61. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.039693-0>
7. Alberti MO, Hindler JA, Humphries RM. Antimicrobial susceptibilities of *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, and *Granulicatella elegans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60:1411-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02645-15>
8. Khim G, Em S, Mo S, Townell N. Liver abscess: Diagnostic and management issues found in the low resource setting. *Br Med Bull*. 2019;132:45-52. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz032>
9. Teo L, Looi A, Seah LL. An unusual causative agent for an orbital abscess: *Granulicatella adiacens*. *Orbit*. 2011;30:162-4. <https://doi.org/10.3109/01676830.2011.569631>
10. Yang S, Wu L, Xu L, Huang X, Sun X, Yang L, *et al.* Lung abscess secondary to lung cancer with a coinfection of *Granulicatella adiacens* and other bacteria: A case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21:662. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06191-8>
11. Quénard F, Seng P, Lagier JC, Fenollar F, Stein A. Prosthetic joint infection caused by *Granulicatella adiacens*: A case series and review of literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:276. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1630-1>
12. Lardière-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, *et al.* Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg*. 2015;152:231-43. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.01.013>
13. Liu Y, Li Z, Liu A, Xu J, Li Y, Liu J, *et al.* Early percutaneous catheter drainage in protecting against prolonged fever among patients with pyogenic liver abscess: A retrospective cohort study. *Ann Med*. 2022;54:2269-77. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2110612>
14. Haider SJ, Tarulli M, McNulty NJ, Hoffer EK. Liver abscesses: Factors that influence outcome of percutaneous drainage. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:205-213. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17713>

Presentación de caso

Infección por *Aspergillus flavus* y *Rhizopus oryzae* complex en paciente con diabetes mellitus

María Alejandra Pérez¹, Luisa Martínez², Juan Bravo³, Brenda Rodríguez⁴, Paola Quintero⁴, Pablo Moncada¹

¹ Departamento de Infectología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

² Departamento de Microbiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³ Departamento de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴ Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

La sinusitis micótica es una condición patológica que puede presentarse en pacientes con diabetes mellitus y estar asociada a una crisis hiperglucémica. Es una entidad agresiva con complicaciones locales que incluyen afectación de la órbita y el sistema nervioso central, y compromiso vascular. A pesar del tratamiento quirúrgico y antimicótico, la mortalidad es de hasta el 75 %.

Se describe el caso de una paciente con diagnóstico de cetoacidosis diabética y signos de oftalmoplejía unilateral que llevaron al estudio con resonancia magnética del sistema nervioso central; se encontraron signos de sinusitis, meningitis y cerebritis. Los estudios microbiológicos iniciales fueron negativos, y los biomarcadores galactomanano sérico y el antígeno de *Cryptococcus* también fueron negativos. Tras el manejo quirúrgico, se llegó a la identificación de *Aspergillus flavus* y *Rhizopus* spp. en el tejido de los senos paranasales. La paciente recibió tratamiento con posaconazol y, tras dos meses de seguimiento, había presentado mejoría clínica. La infección fúngica dual y la infección por *A. flavus* son entidades poco frecuentes y de relevancia clínica, sin casos presentados previamente en nuestro país por lo que este corresponde a un caso de interés clínico.

Palabras clave: *Aspergillus flavus*; *Rhizopus oryzae*; mucormicosis; aspergilosis; infecciones fúngicas invasoras; sinusitis; diabetes mellitus.

Infection due to *Aspergillus flavus* and *Rhizopus oryzae* complex in a patient with diabetes mellitus

Fungal sinusitis is a pathology that can occur in patients with diabetes mellitus and be associated with a hyperglycemic crisis. It is an aggressive entity with local complications that include involvement of the orbit or the central nervous system, and vascular involvement. Despite surgical and antifungal treatment, mortality raises up to 75%.

We report the case of a female patient with a diagnosis of diabetic ketoacidosis and signs of unilateral ophthalmoplegia, which led to the study with magnetic resonance imaging of the central nervous system, finding signs of sinusitis, meningitis, and cerebritis. Initial microbiological studies were negative, and biomarkers such as serum galactomannan and *Cryptococcus* antigen were also negative. After surgical management and the identification of *Aspergillus flavus* and *Rhizopus* spp. in sinus tissue, the patient received treatment with posaconazole and after two months of follow-up she presented clinical improvement. Dual fungal infection and infection by *A. flavus* are uncommon and clinically relevant entities, with no cases previously reported in our country, therefore this corresponds to a case of clinical interest.

Keywords: *Aspergillus flavus*; *Rhizopus oryzae*; mucormycosis; aspergillosis; invasive fungal infections; sinusitis; diabetes mellitus.

Las infecciones fúngicas invasivas corresponden a una condición patológica que amenaza la vida con una mortalidad del 21 al 80 % y se han descrito más frecuentemente en pacientes inmunosuprimidos (1). Aunque no se refiere de forma rutinaria a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus como inmunosuprimidos, este grupo de población presenta alteraciones en los mecanismos de inmunidad, como la reducción de los linfocitos T, la disfunción en la actividad de los neutrófilos con aumento de apoptosis de los mismos y la reducción de citocinas inflamatorias, que los pone en riesgo de presentar una infección fúngica invasiva (1,2).

En el estudio de Borjian, *et al.* (3), se diagnosticó diabetes mellitus en el 36 % de 490 pacientes con infecciones fúngicas invasivas, y las entidades más frecuente fueron las neoplasias hematológicas y el trasplante de

Recibido: 08/02/2022

Aceptado: 08/02/2023

Publicado: 04/03/2023

Citación:

Pérez MA, Martínez L, Bravo J, Rodríguez B, Quintero P, Moncada P. Infección por *Aspergillus flavus* y *Rhizopus oryzae* complex en paciente con diabetes mellitus. *Biomédica*. 2023;43:27-36. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6358>

Correspondencia:

Pablo Andrés Moncada, Carrera 98 N°18-49m, Santiago de Cali, Colombia
Teléfono: (318) 612 9025
drpmoncada@gmail.com

Contribución de los autores:

Brenda Rodríguez y Paola Quintero: contribución a la descripción del caso.

María Alejandra Pérez y Pablo Moncada: introducción y discusión del caso.

Juan Bravo y Luisa Martínez: descripción de las imágenes diagnósticas.

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación de ninguna fuente por esta publicación.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

órgano sólido; sin embargo, en un metaanálisis que incluyó 851 pacientes, se encontró como la condición subyacente más frecuente en el 40 % de los casos (4). De igual manera, en los pacientes con diabetes mellitus, se ha descrito una mayor prevalencia de colonización fúngica (34 % en comparación con 4,7 % en pacientes no diabéticos) (5).

La infección fúngica invasiva más frecuente es la causada por levaduras del género *Candida* spp. (46,7 %), seguida de las infecciones por hongos filamentosos (42 %); la localización más usual de las infecciones fúngicas es el pulmón, seguido de los senos paranasales (6). En este último caso, puede haber o no invasión de la mucosa, lo cual determina el riesgo de extensión ósea y al sistema nervioso central (7,8).

Los agentes etiológicos más implicados en la infección fúngica de los senos paranasales son los hongos de la clase Zigomicetes en el 58 % de los casos, seguidos de *Aspergillus* spp. en el 29 % (1); puede presentarse coinfección en 4 a 9,4 % de las infecciones (1,9). Conviene resaltar que el término *mucormicosis* se refiere a las infecciones causadas por hongos del orden de los mucorales, los agentes patógenos más frecuentes son *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. y *Lichteimia* spp. (10).

En este tipo de infecciones, la mortalidad se ha asociado a la extensión de la infección fúngica, siendo del 34 % en las infecciones localizadas y del 75 % en la infección rinocerebral (4). El diagnóstico temprano es fundamental para evitar esta complicación y otras consecuencias también temidas, como los eventos isquémicos y la diseminación al sistema nervioso central (8).

En la clasificación de rinosinusitis fúngica invasiva se han descrito como características de importancia la duración de la enfermedad menor de cuatro semanas y los signos de invasión en la histopatología, teniendo en cuenta que la extensión de la necrosis e inflamación puede variar dependiendo del tipo de inmunosupresión. Otras formas de presentación de las infecciones fúngicas rinosinusales incluyen la invasión con granulomatosis, la bola fúngica y la rinitis eosinofílica (11).

Los síntomas descritos en la sinusitis fúngica incluyen dolor facial, fiebre y rinorrea. En la infección avanzada, pocos pacientes presentan síntomas asociados con infección sinusoidal y son más frecuentes los síntomas asociados a invasión de otras estructuras anatómicas como diplopía, cefalea, alteración visual y neurológica (8).

Al realizar el estudio imagenológico de estos pacientes, la resonancia magnética es la mejor opción para la evaluación de los senos paranasales y la diseminación a tejidos adyacentes; los patrones, como ausencia de realce, se asocian a un peor pronóstico al relacionarse con alta carga fúngica y necrosis (12).

Las infecciones diseminadas a otros órganos pueden ocurrir en 15 a 23 % de los casos (13), por lo que se recomienda la práctica de endoscopia para descartar el compromiso gastrointestinal. De igual manera, con el objeto de evaluar otras áreas de , se indica la realización de imágenes de tórax, abdomen y cráneo (10). En los pacientes inmunocompetentes o con diagnóstico de diabetes mellitus en la infección por mucorales, las lesiones cutáneas y el compromiso rinoorbital son las presentaciones asociadas más usuales, por lo que las lesiones en piel, senos paranasales y órbitas deben buscarse de forma sistemática (10).

La confirmación requiere de biopsia, la cual tiene una sensibilidad del 75 al 85 % si se toma del cornete medio que corresponde a la zona de mayor afectación; otras áreas que se pueden incluir en la toma de la muestra incluyen el tabique nasal y el piso de la cavidad nasal (14).

En el estudio histopatológico de la infección por mucorales, se observan hifas no tabicadas o paucitabicadas con invasión tisular en las tinciones de hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff y Gomori Grocott. A partir del rendimiento descrito del estudio patológico, es conveniente realizar cultivos para la identificación de género y especie (10). Entre los criterios diagnósticos para las infecciones fúngicas invasivas probadas, se encuentra el examen histopatológico, la demostración de infección fúngica en un tejido estéril o la recuperación de estructuras fúngicas en muestras obtenidas en un procedimiento estéril o mediante hemocultivos (6).

El manejo de los pacientes con sinusitis fúngica invasiva tiene varios componentes: estabilización de la condición de base, desbridamiento y terapia antifúngica (8). En la revisión de Roden, *et al.* (15), de 929 casos con mucormicosis, las tasas de supervivencia fueron del 57 % cuando se hizo manejo quirúrgico, del 61 % cuando se administró anfotericina B como monoterapia y del 70 % en el manejo dual quirúrgico y antifúngico. De manera análoga, en los pacientes diabéticos con mucormicosis, la supervivencia también ha sido mayor en el grupo de pacientes con terapia dual que en aquellos que solo reciben tratamiento antifúngico (74 % Vs. 51 %) (16).

A pesar de la relevancia del manejo quirúrgico, la cirugía se practica solo en el 65 % de los pacientes inmunocompetentes y el 21,4 % de los pacientes hematológicos (17). Según el conocimiento de los autores, no existe un estudio que compare las técnicas quirúrgicas usadas para el manejo de mucormicosis, pero, en efecto, el desbridamiento radical hasta obtener bordes limpios se recomienda para preservar la órbita y mejorar los resultados clínicos (18,19).

La terapia antifúngica de primera línea es la anfotericina B liposómica, si bien se ha reportado que dosis altas de 10 mg/kg/día pueden aumentar la tasa de mejoría, también se ha asociado con un aumento sustancial en el valor de creatinina sérica, por lo que en ausencia de compromiso del sistema nervioso central se consideran de elección las dosis intermedias de 5 mg/kg/día. Otros fármacos como el isavuconazol y el posaconazol han demostrado ser igualmente efectivos, pero son considerados líneas de salvamento y no deberían utilizarse como primera aproximación terapéutica (20). Algunos antifúngicos nuevos podrían tener utilidad en el tratamiento de esta infección y aún se encuentran en investigación, como el fosmanogepix, dirigido contra la proteína Gtw1 (proteína esencial para el tráfico y anclaje de las proteínas a la pared celular del hongo), y nuevos azoles, como el PC1244, e inhibidores de CYP, como el VT-1161 (20).

El tratamiento se recomienda hasta que la condición de inmunosupresión se haya resuelto y se tenga resolución en las imágenes diagnósticas, lo cual requiere un seguimiento clínico estrecho e individualización de los casos para determinar la extensión del esquema terapéutico (10).

Presentación de caso

Se describe el caso de una paciente de sexo femenino y de 48 años con diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 en tratamiento con insulina, quien

ingresa al servicio de urgencias por cuatro días de evolución con alteración del estado de conciencia.

Durante su evaluación se documentaron criterios de cetoacidosis diabética grave y, en los gases arteriales, se encontró un pH menor de 8 y valor no calculable de HCO_3 (bicarbonato), lo que requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos; en los análisis séricos, el valor de la hemoglobina glucosilada fue del 12,8 % y, en el hemograma, se encontró leucocitosis (28.680 células/ μl) con neutrofilia (24.320 células/ μl) como hallazgo por resaltar; otros estudios se muestran en el cuadro 1.

En el examen físico en la unidad de cuidados intensivos, se encontró anisocoria izquierda no reactiva por lo que se ordenó una tomografía simple de cráneo la cual no demostró lesiones isquémicas ni hemorrágicas, ante la sospecha de un evento isquémico en el sistema nervioso central, se ordenó una resonancia magnética (RM). En este estudio, se identificaron signos de meningitis y ocupación del seno esfenoidal izquierdo, ante lo cual se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo que no demostró alteraciones en el estudio citoquímico ni microbiológico. De esta manera, se inició tratamiento antibiótico con vancomicina y ceftriaxona, bajo el diagnóstico de meningitis y sinusitis.

A pesar del manejo antibiótico, 10 días después del ingreso al hospital la paciente presentó hemiparesia izquierda, desviación de la comisura labial con parálisis facial central izquierda y disartría. Se practicó una nueva RM en la que se evidenciaron hallazgos de sinusitis fúngica invasiva con compromiso del espacio masticador, el *cavum* de Meckel, la fosa craneal media y la órbita izquierda; además, hubo signos de cerebritis y meningitis con trombosis del seno cavernoso izquierdo (figura 1).

Cuadro 1. Valores de laboratorio al ingreso de la paciente a la unidad de cuidados intensivos

Parámetro	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos
Leucocitos (células/ μl)	28.680
Neutrófilos	24.320
Linfocitos	1.030
Monocitos	1.900
Hemoglobina (g/dl)	14,7
Volumen corpuscular medio (fl)	87,9
Hemoglobina corpuscular media (pg)	30,1
Ancho de distribución eritrocitaria (%)	12,8
Hematocrito (%)	42,9
Plaquetas (células/ μl)	407.000
Creatinina (mg/dl)	1
BUN (mg/dl)	20,6
Sodio (mmol/L)	137
Glucemia (mg/dl)	462
Potasio (mmol/L)	3,9
Cloro (mmol/L)	107
Calcio (mmol/L)	1,26
PCR (mg/dl)	3,72
Gases arteriales	pH > 6,8 pCO ₂ : 20 mm Hg HCO ₃ : no calculable BE: no calculable pO ₂ : 333 mm Hg PaO ₂ /FiO ₂ : 512
Lactato (mmol/L)	0,7

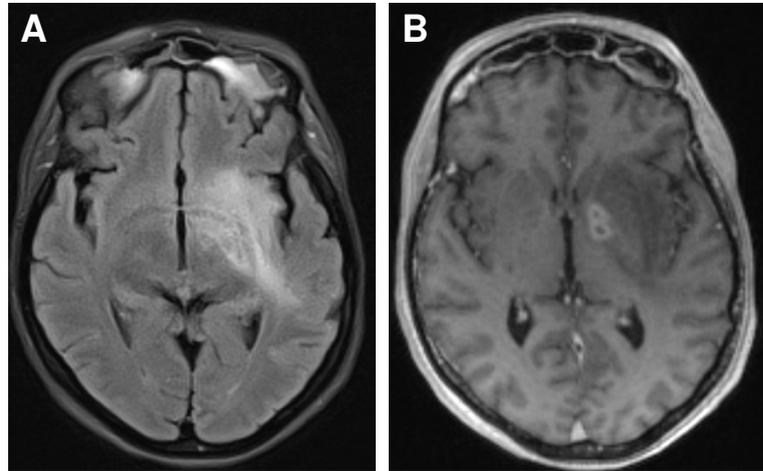


Figura 1. Focos de cerebritis en el ganglio basal en secuencia FLAIR (A) y T1 después del contraste (B)

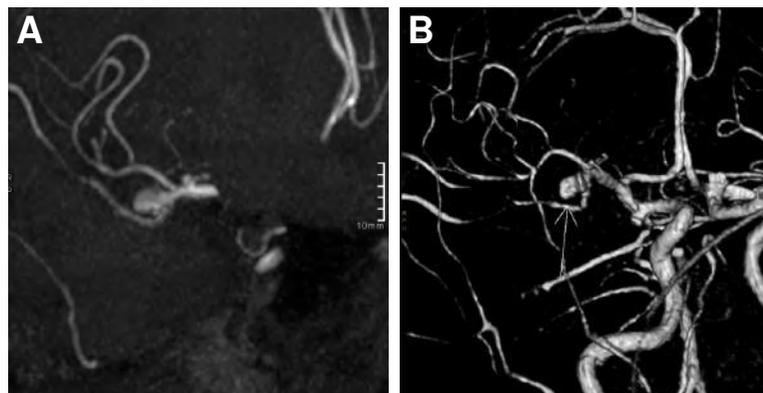


Figura 2. Aneurisma sacular en secuencias en tiempo de vuelo MIP (A) y 3D (B)

Asimismo, la paciente fue valorada por oftalmología y, en la valoración del fondo de ojo, se encontraron signos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica y oclusión de la rama de la arteria retinal temporal superior en el ojo izquierdo. Ante los hallazgos de compromiso vascular, se practicó una angiorrsonancia magnética en la que se observaron aneurismas saculares de múltiples territorios vasculares: en la arteria cerebral media derecha, la carótida interna y el segmento comunicante de la arteria carótida interna derecha (figura 2).

Teniendo en cuenta los hallazgos previamente reportados, se consideró que la paciente cursaba con infección fúngica invasiva; se realizaron de forma paralela pruebas de galactomanano sérico, antígeno urinario de *Histoplasma* y antígeno sérico de *Cryptococcus*, los cuales fueron negativos. Dada la alta probabilidad clínica de infección fúngica invasiva, se inició tratamiento con anfotericina B liposómica a dosis de 5 mg/kg/día; además, a la paciente se le practicó antrostomía. Respecto al manejo de las formaciones aneurismáticas, teniendo en cuenta el tamaño y la localización, no se indicó su manejo endovascular. En el procedimiento quirúrgico realizado por otorrinolaringología se evidenció tejido necrótico en los cornetes, los senos etmoidales y en los esfenoidales.

En el examen directo con KOH al 10 % de las muestras de tejido de los senos paranasales, fue posible observar hifas no tabicadas sugestivas de zigomycetos, y en los cultivos en agar Sabouraud incubados a 26 °C

se obtuvo crecimiento mixto de dos hongos filamentosos hialinos (figura 3) que fueron identificados por técnica proteómica con el equipo MALDI-TOF MS como *Aspergillus flavus/oryzae* y *Rhizopus oryzae* complex. Estas estructuras fúngicas también se describieron en las biopsias con tinción de PAS y Gomori-Grocott (figura 4).

La paciente cursó con hemorragia de las vías digestivas altas durante la hospitalización, por lo que se le hizo una endoscopia de vías digestivas en la cual se evidenciaron abundantes coágulos con mucosa gástrica ulcerada y nodular; la biopsia se reportó como gastritis crónica e inflamación aguda grave, ulcerada, con identificación de estructuras fúngicas en las tinciones (figura 5).

En la evaluación del compromiso infeccioso diseminado, se obtuvo una tomografía de tórax en la cual se apreciaron lesiones nodulares difusas y, en el lavado broncoalveolar, los estudios microbiológicos fueron negativos. En la tomografía de abdomen no se encontraron signos de procesos infecciosos y en el ecocardiograma no hubo hallazgos que sugirieran endocarditis infecciosa.

La paciente completó 14 días de tratamiento con anfotericina B liposómica y, posteriormente, se inició el tratamiento con posaconazol a dosis diarias de 300 mg, que se ha extendido de forma indefinida; para el momento del reporte, completaba dos meses de tratamiento con posaconazol sin signos clínicos que sugirieran una nueva infección invasiva y no se había realizado aún el control imagenológico.

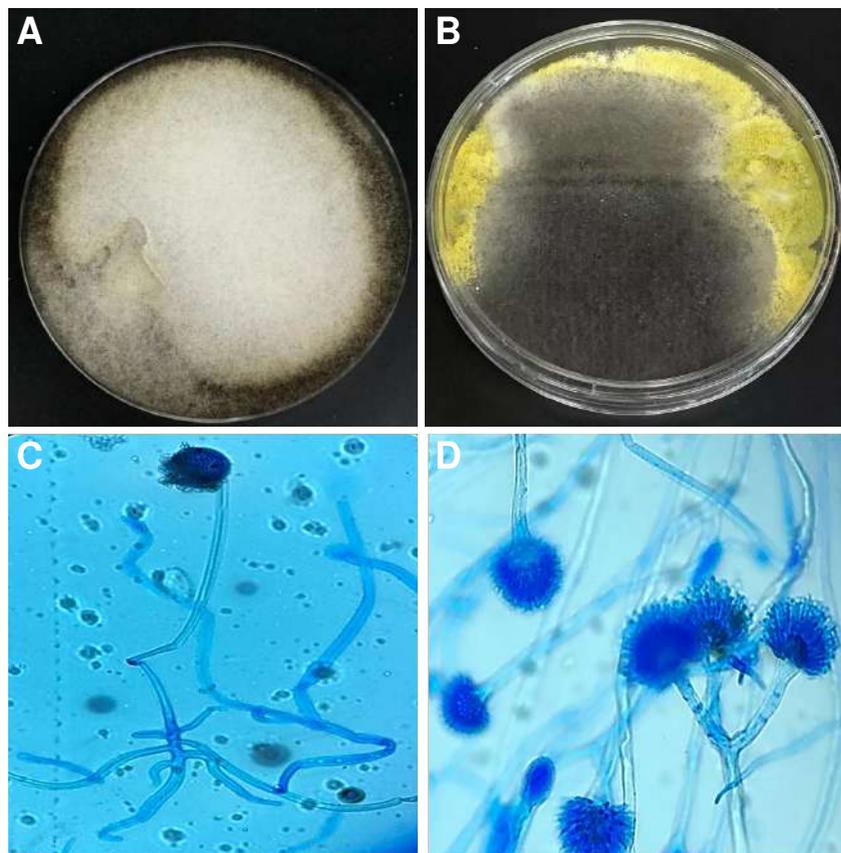


Figura 3. Crecimiento mixto de hongos filamentosos en agar Sabouraud. Colonia verde corresponde *Aspergillus flavus/oryzae* y colonia gris *Rhizopus oryzae* (A) (B) Tinción de azul de lactofenol. *Rhizopus oryzae* (C) *Aspergillus flavus* (D) con objetivo de 40X.

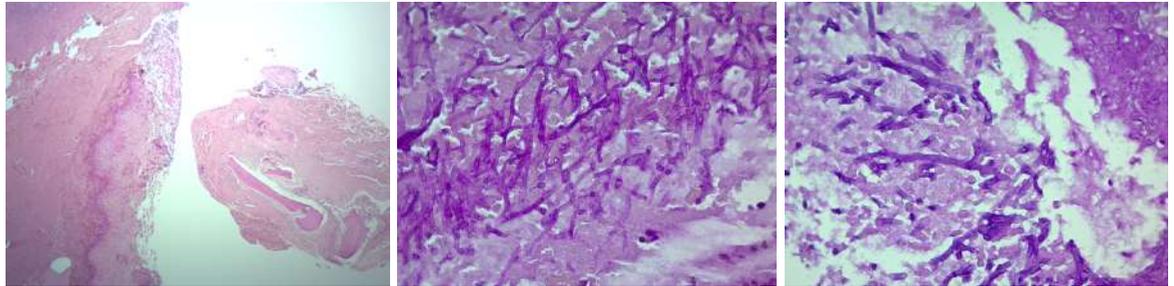


Figura 4. (A) Tejido conectivo denso y óseo desvitalizado con dos formas de hongos filamentosos (H&E, 4X) , uno con hifas delgadas septadas ramificadas (B) y otro con hifas hialinas anchas sin septos con objetivo de 40X (C)

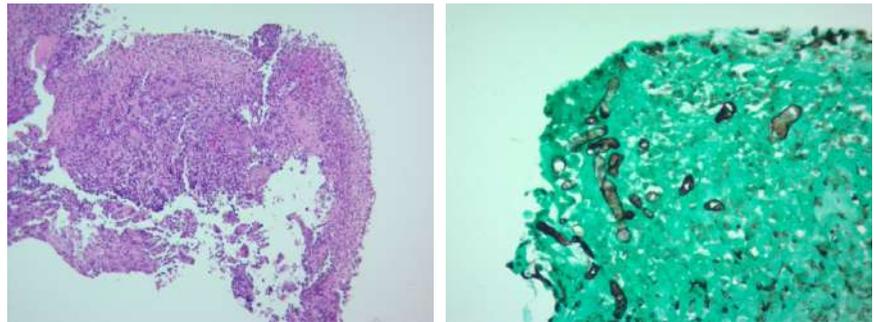


Figura 5. (A) Mucosa gástrica ulcerada con una inflamación crónica granulomatosa (H&E, 10X), asociada a un hongo filamentosos con hifas hialinas anchas no septadas (coloración de Gomory 40X) (B).

Consideraciones éticas

Se mantuvo la confidencialidad de la información del paciente, así como su autorización.

Discusión

El caso presentado es poco habitual al tratarse de una infección fúngica por *Aspergillus* spp. y por *Rhizopus* spp.; la identificación de la especie *A. flavus* también corresponde a un hallazgo inusual. Las presentaciones clínicas de la infección por este último incluyen infecciones broncopulmonares, orbitarias, cutáneas, de senos paranasales y óseas (21). En los pacientes inmunocompetentes, *A. flavus* se ha descrito como la causa más común de rinosinusitis fúngica granulomatosa, y *A. fumigatus* es la etiología usual en las formas invasivas del compromiso sinusoidal (22).

En la búsqueda de otros casos de sinusitis invasiva en pacientes inmunocompetentes por *A. flavus*, se encontró un caso reportado también en Cali (23). En dos estudios adicionales se reportan casos de *A. flavus* sin descripción de las características clínicas ni del estado inmunológico de los pacientes, cuatro casos reportados por Singh, *et al.* (24), y tres casos más por Krishnan, *et al.* (25). En el estudio de Lao, *et al.* (6), de pacientes con diabetes mellitus, la prevalencia de *A. flavus* fue del 5,4 % como agente causal de la infección fúngica invasiva, incluyendo tanto infecciones por mohos como por levaduras en cualquier órgano, mientras que *A. fumigatus* tuvo una prevalencia del 12,6 %. Por el contrario, en el estudio de Jeong, *et al.*, *Rhizopus oryzae* fue el agente etiológico más frecuente de la mucormicosis, responsable del 33 % de los casos reportados (4).

En Colombia, se han descrito 60 casos de infección por zigomicetos, 12 de los cuales tenían como agente etiológico a *Rhizopus* spp. (26). Sin

embargo, la coinfección fúngica por *A. flavus* y *Rhizopus* spp. es una entidad poco frecuente sin casos reportados previamente en nuestro país, por lo que este corresponde a un caso de interés clínico.

Es destacable la presencia de aneurismas en la angiorrresonancia cerebral de la paciente. Aunque no fue posible comprobarlo, en el estudio histopatológico podrían corresponder a verdaderos aneurismas micóticos. Los aneurismas micóticos representan el 5 % de los aneurismas cerebrales y se han asociado al diagnóstico de diabetes mellitus (27). La etiología fúngica en los mismos es infrecuente; se han reportado casos de infección por *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y zigomicetos, siendo *Aspergillus* spp. el hongo más común ya que, al producir invasión vascular, las hifas pueden generar trombosis y daño endotelial (28). El manejo quirúrgico se indica en pacientes con efecto de masa y ruptura; para los demás casos, la elección de tratamiento endovascular depende de la localización y el tamaño de las lesiones (29).

En la infección por *Aspergillus* spp., otras complicaciones del sistema nervioso central incluyen meningitis, abscesos cerebrales, empiema subdural y sangrado intraparenquimatoso (28). El diagnóstico se basa en la biopsia de cerebro o en el estudio de tejido adyacente, y los cultivos de líquido cefalorraquídeo y PCR son métodos diagnósticos también utilizados. La frecuencia de alteración en el líquido cefalorraquídeo no ha sido reportada. Sin embargo, en los casos con compromiso del sistema nervioso central, se describe como inusual (30), lo cual explicaría la ausencia de alteración en el citoquímico de la paciente pese a los hallazgos imagenológicos de meningitis y cerebritis.

En la búsqueda de condiciones que correspondieran a inmunosupresión, la paciente no presentaba signos ni síntomas que sugirieran autoinmunidad ni neoplasia hematológica; la prueba ELISA para HIV fue negativa, y la medición de inmunoglobulinas y el valor de linfocitos fueron normales. Ante el diagnóstico de infección fúngica invasiva, es importante tener una fuerte sospecha clínica de inmunodeficiencia primaria en ausencia de tratamiento inmunosupresor.

En el caso de infección por hongos filamentosos, las inmunodeficiencias más asociadas son el síndrome de neutropenia congénita, las mutaciones en el gen *STAT1* y la haploinsuficiencia de factor 2 unido a GATA (31). Las mutaciones con localizaciones específicas incluyen la deficiencia de *STAT3* (asociada a aspergilosis en sistema nervioso central y sinoorbitaria) y la deficiencia de *CARD9* (asociada a aspergilosis invasiva del sistema nervioso central y abdominal) (31). Considerando la gran frecuencia de infección fúngica invasiva en la población con diabetes mellitus, no se realizaron pruebas genéticas durante la hospitalización de la paciente.

Conclusión

La infección fúngica invasiva debe considerarse en los pacientes con diabetes mellitus, en particular, en aquellos que presentan crisis hiperglucémicas. El tratamiento antifúngico temprano y el desbridamiento quirúrgico extenso son los pilares del tratamiento de estos pacientes. Además, el control metabólico adecuado y la corrección de condiciones como la anemia y la hipoglucemia pudieran mejorar el pronóstico (6).

Referencias

1. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, *et al.* Invasive fungal disease of the sinus and orbit: A comparison between mucormycosis and *Aspergillus*. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:184-8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306945>
2. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl.1):S27-36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
3. Borjian Boroujeni Z, Shamsaei S, Yarahmadi M, Getso MI, Salimi Khorashad A, Haghighi L, *et al.* Distribution of invasive fungal infections: Molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis, and risk factors: A 3-year experience with 490 patients under intensive care. *Microb Pathog.* 2020;104616. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104616>
4. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, *et al.* The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:26-3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
5. Saud B, Bajgain P, Paudel G, Shrestha V, Bajracharya D, Adhikari S, *et al.* Fungal infection among diabetic and nondiabetic individuals in Nepal. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020;2020:7949868. <https://doi.org/10.1155/2020/7949868>
6. Lao M, Li C, Li J, Chen D, Ding M, Gong Y. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: Clinical features and associated factors. *J Diabetes Investig.* 2020;11:731-44. <https://doi.org/10.1111/jdi.13183>
7. Adulkar NG, Radhakrishnan S, Vidhya N, Kim U. Invasive sino-orbital fungal infections in immunocompetent patients: A clinico-pathological study. *Eye (Lond).* 2019;33:988-94. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0358-6>
8. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis-a review and update of the evidence. *Medicina (Kaunas).* 2019;55. <https://doi.org/10.3390/medicina55070319>
9. Lagos A, Ferrada S, Muñoz T, Maul X, Finkelstein A, González C, *et al.* 10-year experience in patients operated for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020;71:303-8. <https://doi.org/10.3390/medicina55070319>
10. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e405-21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
11. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, *et al.* Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 2009;119:1809-18. <https://doi.org/10.1002/lary.20520>
12. Choi YR, Kim JH, Min HS, Won JK, Kim HJ, Yoo RE, *et al.* Acute invasive fungal rhinosinusitis: MR imaging features and their impact on prognosis. *Neuroradiology.* 2018;60:715-23. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2034-0>
13. Reid G, Lynch JP 3rd, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41:99-114. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>
14. Craig JR. Updates in management of acute invasive fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;27:29-36. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000507>
15. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, *et al.* Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41:634-53. <https://doi.org/10.1086/432579>
16. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, Shivaprakash MR, George VK, Tarai B, *et al.* The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol.* 2006;44:335-42. <https://doi.org/10.1080/13693780500464930>
17. Manesh A, Rupali P, Sullivan MO, Mohanraj P, Rupa V, George B, *et al.* Mucormycosis -A clinicoepidemiological review of cases over 10 years. *Mycoses.* 2019;62:391-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12897>
18. Gupta S, Goyal R, Kaore NM. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: Battle with the deadly enemy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;72:104-11. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01774-z>

19. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl.3):5-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371>
20. Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives. *J Mycol Med.* 2020;30:101007. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101007>
21. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. *Aspergillus flavus*: An emerging non-*fumigatus Aspergillus* species of significance. *Mycoses.* 2009;52:206-22. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01642.x>
22. Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e357-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30309-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30309-2)
23. García-Giraldo AM, Mora BL, Loaiza-Castaño JM, Cedano JA, Rosso F. Invasive fungal infection by *Aspergillus flavus* in immunocompetent hosts: A case series and literature review. *Med Mycol Case Rep.* 2018;23:12-5. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.10.006>
24. Singh AK, Gupta P, Verma N, Khare V, Ahamad A, Verma V, et al. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:DC10-2. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25842.10167>
25. Krishnan KU, Agatha D, Selvi R. Fungal rhinosinusitis: A clinicomycological perspective. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33:120-4. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.148407>
26. Morales-López S, Ceballos-Garzón A, Parra-Giraldo CM. Zygomycete fungi infection in Colombia: Literature review. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12:149-54. <https://doi.org/10.1007/s12281-018-0326-9>
27. Allen LM, Fowler AM, Walker C, Derdeyn CP, Nguyen BV, Hasso AN, et al. Retrospective review of cerebral mycotic aneurysms in 26 patients: Focus on treatment in strongly immunocompromised patients with a brief literature review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:823-7. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3302>
28. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, Cotton F, Meyronet D, Galanaud D, et al. Magnetic resonance imaging of cerebral aspergillosis: Imaging and pathological correlations. *PLoS ONE.* 2016;11:e0152475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152475>
29. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): Current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care.* 2009;11:120-9. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9208-x>
30. Ma Y, Li W, Ao R, Lan X, Li Y, Zhang J, et al. Central nervous system aspergillosis in immunocompetent patients: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e22911. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022911>
31. Lionakis MS. Primary immunodeficiencies and invasive fungal infection: When to suspect and how to diagnose and manage. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:531-7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000593>

Presentación de caso

Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: el alcoholismo como factor de inmunocompromiso

Adriana Isabel Márquez¹, Eduardo Mora², Andrés Felipe Bernal³, Andrés Felipe Salazar³, Diana Patricia Mora⁴, Ledmar Jovanny Vargas⁵

¹ Servicio de Infectología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

² Servicio de Radiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

³ Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

⁴ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

⁵ Servicio de Epidemiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

La nocardiosis es una enfermedad de distribución mundial; de forma habitual se encuentra en zonas tropicales y afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, también existen casos reportados de infección en personas inmunocompetentes. Esta infección es causada por actinomicetos del género *Nocardia* spp. que son bacterias Gram positivas, saprófitos ambientales. Aunque la exposición a *Nocardia* spp. es casi universal, solo una pequeña fracción de las personas expuestas desarrollan la enfermedad.

Se presenta el caso de un hombre de 47 años, sin dato de inmunosupresión, procedente de un área rural de Boyacá, que consultó por un cuadro clínico de cefalea intensa e intermitente, con parestesias y, finalmente, alteración del estado de conciencia. Se practicó una resonancia magnética cerebral, en la que se evidenció una lesión que ocupaba espacio de localización córtico-subcortical en la región fronto-témporo-parietal izquierda, con efecto compresivo y desplazamiento de las cavidades del sistema ventricular. Se sospechó, inicialmente, una lesión neoplásica o un absceso cerebral.

El paciente fue sometido a una resección quirúrgica, y el cultivo de la lesión documentó *Nocardia africana/nova*; en estudios posteriores, se evidenció un posible foco pulmonar primario. Como único factor de riesgo en el paciente, se documentó alcoholismo. Completó seis semanas de tratamiento antibiótico intrahospitalario con evolución clínica y radiológica, y egresó con plan de un año de terapia antibiótica ambulatoria. Aunque la enfermedad por *Nocardia* spp. afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, la "evidencia" clínica demuestra que este microorganismo también puede ser una amenaza para individuos sin los factores de riesgo tradicionales para inmunosupresión.

Palabras clave: *Nocardia*; nocardiosis; absceso encefálico; alcoholismo; inmunocompetencia; hospedero inmunocomprometido.

Pulmonary and central nervous system nocardiosis: Alcoholism as an immunocompromising factor

Nocardiosis is a disease with worldwide distribution. It is usually found in tropical areas and mainly affects immunocompromised patients, however, there are also cases where its infection has been reported in immunocompetent patients. This pathology is caused by bacteria known as *Nocardia* spp., which are gram-positive microorganisms and environmental saprophytes, and although exposure to *Nocardia* spp. is almost universal, only a small fraction of exposed people develops the disease.

We present the case of a 47-year-old man, with no evidence of immunosuppression, from a rural area of Boyacá, who was admitted due to intense and intermittent headache accompanied by paresthesia and, finally, a decrease in consciousness. A brain magnetic resonance was performed and evidenced a fronto-temporo- occipital space-occupying lesion in the cortico-subcortical region with a compressive effect and displacement of the ventricular system cavities. It was suspected at first a neoplastic lesion or a brain abscess. The lesion was surgically resected, and its culture showed *Nocardia africana/nova*. In later studies a possible primary pulmonary focus was evidenced. Alcoholism was the only risk factor documented. The patient completed 6 weeks of hospital antibiotic treatment with favorable clinical and radiological evolution and was discharged with a 1-year plan of outpatient antibiotic therapy. Although *Nocardia* spp. mainly affects immunocompromised patients, evidence shows that this microorganism can also be a threat to individuals without traditional immunosuppression risk factors.

Keywords: *Nocardia*; *Nocardia* infections; brain abscess; alcoholism; immunocompetence; immunocompromised host.

Recibido: 12/06/2022

Aceptado: 09/02/2023

Publicado: 04/03/2023

Citación:

Márquez AI, Mora E, Bernal AF, Salazar AF, Mora DP, Vargas LJ. Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: el alcoholismo como factor de inmunocompromiso. Biomédica. 2023;43:37-43. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6606>

Correspondencia:

Adriana Márquez, Hospital San Rafael Tunja, Carrera 11 N°27-27, Tunja, Boyacá
Teléfono: (57) (317) 368 3042
adrisamani@hotmail.com

Contribución de los autores:

Todos los autores aportaron al caso, y a la redacción y la corrección del presente artículo.

Financiación:

Este trabajo fue realizado con financiación propia de los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

La nocardiosis es una rara infección oportunista que compromete principalmente a pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, como aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o con trasplante de órganos. Esta infección es causada por bacterias de un género de actinomicetos conocido como *Nocardia* spp. (1,2). Son microorganismos Gram positivos, saprófitos ambientales y, aunque la exposición a *Nocardia* spp. es frecuente en el ambiente, solamente una pequeña fracción de personas expuestas desarrollan la enfermedad (3,4). Los factores de riesgo incluyen profundas deficiencias en la inmunidad celular, principalmente relacionadas con trasplantes de órgano sólido o hematopoyético, uso de esteroides, neoplasias malignas o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (5,6).

Clínicamente, puede presentarse como una enfermedad cutánea cuando la bacteria se inocula en la piel o, pulmonar, cuando la bacteria se inhala y llega a los pulmones; además, puede diseminarse desde estos focos iniciales a otros órganos (4,6). El objetivo de este informe es presentar el caso de un paciente con nocardiosis del sistema nervioso central y pulmonar, sin documentación de inmunosupresión.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 47 años, procedente de un área rural de Boyacá. Fue hospitalizado por presentar un cuadro clínico de 20 días de evolución de cefalea intermitente, intensa, junto con parestesias y disminución de la fuerza en la mano derecha; además, un episodio convulsivo tónico-clónico generalizado de cerca de 10 minutos de duración y con periodo postictal de 20 minutos de duración. Dos días antes de su hospitalización presentó somnolencia, la cual progresó hasta estupor en el día de su ingreso. Sufría de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con losartán y, como antecedente importante, reportó consumo de alcohol todos los días —con frecuencia hasta la embriaguez— desde la adolescencia.

Al ingreso, se encontraba en mal estado general, con importante compromiso neurológico, en estupor, con 5/15 en la escala de Glasgow (sin respuesta ocular ni verbal, ni respuesta motora al dolor), pupilas hiporreactivas e isocóricas de 3 ml y hemiparesia derecha.

En la resonancia magnética cerebral se demostró una lesión intraaxial que ocupaba espacio, multiquística, compleja y de localización córtico-subcortical, en la región fronto-temporo-parietal del hemisferio cerebral izquierdo, que comprometía la sustancia blanca profunda y el ganglio basal superior, con efecto compresivo y desplazamiento de los ventrículos ipsilaterales y herniación del cíngulo por debajo de la hoz del cerebro, característica de neoplasia o infección (figura 1).

Ante estos resultados, se decidió practicar una craneotomía descompresiva de urgencia con resección de la lesión supratentorial, cuyo hallazgo intraoperatorio fue el de un tumor abscedado.

Se tomó muestra de la lesión y la muestra fue enriquecida en caldo tioglicolato, se cultivó en agar sangre y agar chocolate, y se incubó a 35-37 °C por cuatro días en aerobiosis. Se obtuvo crecimiento de colonias blancas rugosas y quebradizas. En la tinción de Gram se observaron estructuras bacterianas Gram positivas filamentosas (figura 2); la tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa. Se identificaron el género y la especie con la técnica

de MALDI-TOF, y se documentó *Nocardia africana/nova*. El estudio de histopatología descartó una lesión tumoral.

Además, como parte de los estudios de extensión, se ordenó tomografía computarizada de tórax, la que documentó áreas con aumento de la atenuación en vidrio esmerilado distribuidas en forma parchada en ambos campos pulmonares, con predominio central (figura 3). Se hicieron lavado broncoalveolar y cultivo. No se obtuvo aislamiento de *Nocardia* spp. La prueba molecular de identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y el cultivo para micobacterias fueron negativos. Asimismo, la prueba rápida de HIV fue negativa y el recuento de linfocitos T CD3, CD4 y CD8 no demostró ninguna alteración.

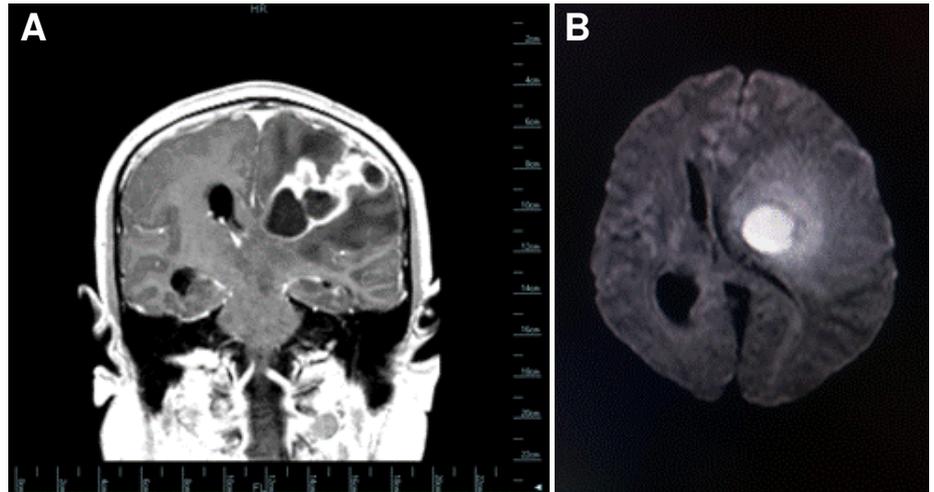


Figura 1. Resonancia magnética cerebral con equipo de 1.5 Tesla con protocolo rutinario para cerebro, sin administración endovenosa de contraste paramagnético y con contraste, con secuencia de difusión y mapa paramétrico (mapa del coeficiente de difusión aparente). A. Secuencia potenciada en T1 con contraste paramagnético: se observa una lesión cortico-subcortical que ocupa espacio, en la región fronto-témporo-parietal izquierda, que compromete la sustancia blanca profunda y el ganglio basal superior; existe un componente sólido que se realza intensamente y áreas de caracterización quística con realce periférico en patrón anular. B. En la secuencia potenciada en difusión (*Diffusion-weighted imaging*), tiene comportamiento de patrón restrictivo, efecto compresivo y desplazamiento de las cavidades del sistema ventricular con herniación del cíngulo por debajo de la hoz del cerebro.

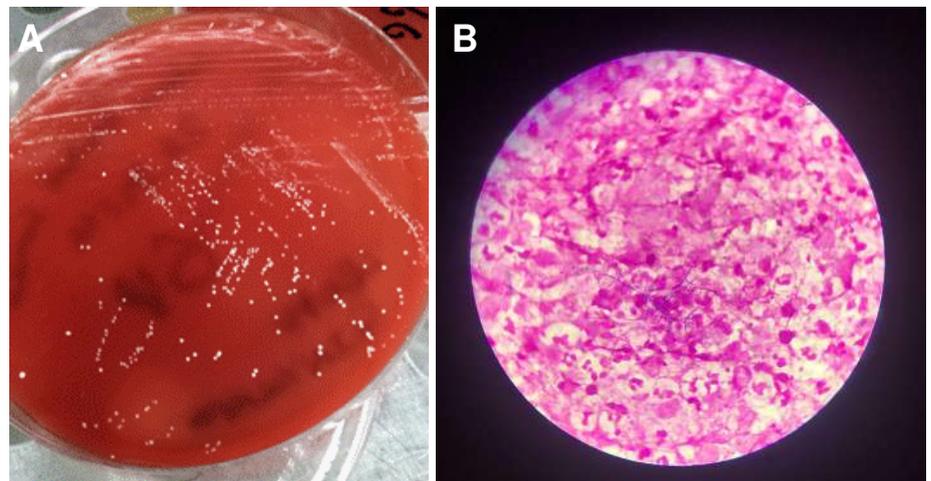


Figura 2. A. Colonias de *Nocardia africana/nova* en agar sangre. Muestra: absceso cerebral. **B.** Se observan estructuras bacterianas filamentosas Gram positivas. Tinción de Gram, 100X.



Figura 3. Cortes axial y coronal que evidencian múltiples opacidades con áreas de atenuación en vidrio esmerilado de predominio central, con compromiso de ambos campos pulmonares, que sugiere ser el foco primario de la diseminación de la infección por *Nocardia* spp.

El paciente fue tratado con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis altas (15 mg/kg/día) más linezolid intravenoso, 600 mg cada 12 horas. Después de dos semanas de tratamiento, presentó compromiso hematológico con sospecha de mielosupresión en relación con el linezolid; por esta razón, se cambió el tratamiento a imipenem cilastatina y se continuó con el trimetoprim-sulfametoxazol a una dosis menor de 10 mg/kg/día. Se practicó un segundo procedimiento de drenaje de la colección y los nuevos estudios microbiológicos resultaron negativos. Luego de completar seis semanas de tratamiento intrahospitalario, con evolución clínica y radiológica favorable, se dio egreso para continuar tratamiento ambulatorio con trimetoprim-sulfametoxazol y claritromicina, en un plan de un año. El paciente egresó con secuelas motoras de la hemiparesia derecha, con mejoría con el proceso de rehabilitación documentado en el seguimiento clínico.

Discusión

El género *Nocardia* incluye más de 90 especies, muchas de las cuales han demostrado ser patógenas para los humanos (1,7). Inicialmente, la clasificación se basó en las propiedades bioquímicas, pero posteriormente, se hicieron modificaciones basadas en técnicas moleculares y muchos aislamientos correspondientes al complejo *N. asteroides* fueron reclasificados (1). *Nocardia africana* se identificó en el 2001 en muestras pulmonares, pertenece al complejo *Nocardia nova* (*N. nova*, *N. elegans*, *N. veterana*, *N. kruczakiae* y *N. africana*) (1). *Nocardia farcinica* es la especie descrita con mayor frecuencia en las infecciones pulmonares y extrapulmonares, y *N. nova complex* se identifica como agente patógeno, especialmente en pacientes con trasplantes de órgano o con uso de esteroides; los casos en inmunocompetentes son esporádicos (1,8,9).

Las vías respiratorias son la principal puerta de entrada de *Nocardia* spp.; como consecuencia, alrededor del 50 al 70 % de los pacientes con nocardiosis tienen afectación pulmonar (10). La nocardiosis pulmonar y extrapulmonar comúnmente afecta a pacientes debilitados con condiciones predisponentes, especialmente a inmunodeprimidos debido a trasplante de órganos, uso de corticosteroides, neoplasias malignas o HIV (3,8,9,11). Con menor frecuencia, se ha encontrado alguna relación con diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad granulomatosa crónica, proteinosis alveolar y enfermedad pulmonar estructural (5,6,11).

El alcohol es una de las sustancias de uso más común en la población humana (12); sus propiedades adictivas pueden resultar en un consumo crónico y excesivo del mismo. Los efectos del alcohol sobre el sistema inmunitario no están del todo claros: el consumo crónico de alcohol tiene efectos tanto en la reacción inmunológica innata como en la adaptativa. En cuanto a las infecciones bacterianas, la mayor relación se ha encontrado con infecciones pulmonares. Se cree que el alcohol produce cambios en el perfil de citocinas y en los niveles de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo el estrés oxidativo y la disfunción de los macrófagos alveolares; asimismo, el reclutamiento y la función de los neutrófilos están alterados, lo cual genera mayor daño tisular en los alvéolos pulmonares (12-14). En cuanto a nocardiosis y alcoholismo, si bien los datos son escasos, Martínez, *et al.*, reportaron el alcoholismo como principal factor relacionado con la diseminación al sistema nervioso central desde un foco pulmonar de *Nocardia* spp. Considerando la importancia de la actividad de neutrófilos y macrófagos, y la activación de la respuesta inmunológica mediada por células T, el impacto en la disfunción inmunológica relacionada con el alcoholismo podría contribuir a la diseminación de la infección.

En Colombia, el consumo de alcohol hace parte de la cultura de muchos territorios. Boyacá es la región con mayor consumo de alcohol; el 92 % de la población ha consumido alguna vez alcohol en la vida, valor mucho mayor del promedio nacional, que se sitúa en el 84 %. La edad más frecuente de inicio de consumo son los 18 años (15). Estos datos deben alertar sobre los efectos del alcoholismo en la población de la región, incluyendo infecciones oportunistas que con poca frecuencia son consideradas.

En Colombia, se han reportado algunos casos de nocardiosis diseminada y con compromiso del sistema nervioso central en individuos sin los clásicos factores de riesgo. Se han caracterizado por ser pacientes que han consultado al servicio médico en repetidas ocasiones y han recibido manejo empírico para procesos infecciosos más comunes, antes del diagnóstico de *Nocardia* spp. Lo anteriormente mencionado evidencia el reto clínico que es el diagnóstico de esta condición, especialmente, en población sin inmunosupresión conocida; en ninguno de los casos se documentó alcoholismo como factor predisponente (10,16,17).

En cuanto al tratamiento, el trimetoprim-sulfametoxazol ha sido la base del esquema antimicrobiano; sin embargo, dado el aumento de resistencia principalmente en *N. farcinica*, se recomienda confirmar su sensibilidad (3). En caso de enfermedad grave —como el compromiso del sistema nervioso central— la terapia debe ser combinada; el linezolid aparece como uno de los medicamentos con mayor actividad contra *Nocardia* spp. y una buena opción de combinación, pero con frecuencia se ve limitada por su potencial mielosupresión en el uso crónico. Otras alternativas, dependiendo de la especie de *Nocardia* spp., son el clavulanato de amoxicilina, la ceftriaxona, el imipenem, la amikacina, la claritromicina, la tigeciclina y la moxifloxacina. *Nova complex* se caracteriza por su resistencia al clavulanato de amoxicilina, la moxifloxacina y, con frecuencia, a la ceftriaxona (3,18). La duración del tratamiento en caso de compromiso del sistema nervioso central debe ser, al menos, de un año (19). La cirugía es con frecuencia parte del manejo para la nocardiosis cerebral. En algunos casos, se realiza el procedimiento por sospecha de lesión tumoral o absceso cerebral de otra etiología; en otras ocasiones, como control local del proceso infeccioso.

Aunque la nocardiosis no es frecuente en nuestro medio, es importante para el médico su reconocimiento y la sospecha como diagnóstico de exclusión frente a otras causas de absceso cerebral, más aún, cuando se presenta también compromiso pulmonar. La nocardiosis es un diagnóstico diferencial de los abscesos cerebrales en pacientes con inmunosupresión clásica, como individuos con trasplantes, en tratamiento con esteroides o con HIV. Sin embargo, dada la complejidad de la reacción inmunitaria a estos microorganismos, debemos considerar factores con frecuencia olvidados, como el alcoholismo.

Conclusiones

Aunque la enfermedad por *Nocardia* spp. afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, la evidencia muestra que este microorganismo también puede ser una amenaza para individuos aparentemente sanos o con condiciones adquiridas, como el alcoholismo.

Es importante buscar el diagnóstico etiológico de los abscesos cerebrales y, en caso de *Nocardia* spp., identificar la especie e, idealmente, determinar la sensibilidad a los antimicrobianos para decidir la mejor opción terapéutica para el paciente.

Referencias

1. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of nocardia taxonomy and identification. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-10. <https://doi.org/10.1128/JCM.01419-17>
2. Martínez-Barricarte R. Isolated nocardiosis, an unrecognized primary immunodeficiency? *Front Immunol*. 2020;11:1-17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590239>
3. Ercibengoa M, Càmara J, Tubau F, García-Somoza D, Galar A, Martín-Rabadán P, et al. A multicentre analysis of *Nocardia* pneumonia in Spain: 2010-2016. *Int J Infect Dis*. 2020;90:161-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.032>
4. Mehta HH, Shamoo Y. Pathogenic nocardia: A diverse genus of emerging pathogens or just poorly recognized? *PLoS Pathog*. 2020;16:1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008280>
5. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: Clinical and microbiologic aspects. *Medicine*. 2004;83:300-13. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000141100.30871.39>
6. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: Updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38:89-97. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9193-9>
7. Hamdi AM, Fida M, Deml SM, Abu Saleh OM, Wengenack NL. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of nocardia species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:1-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01868-19>
8. Huang L, Sun L, Yan Y. Characteristics of nocardiosis patients with different immune status from a Chinese tertiary general hospital during 8-year period: A STROBE-compliant observational study. *Medicine*. 2019;98:e17913. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017913>
9. Hauser N, Luethy PM, Rapaka RR. An immunocompromised woman with a brain lesion. *Am J Med*. 2020;133:e516-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.021>
10. Trujillo DE, Ortiz S, Pérez O, Cortés CA, Carrillo JA. Abscesos cerebrales por *Nocardia* spp. en una paciente inmunocompetente. *Biomédica*. 2020;40:27-33. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4925>
11. Martínez-Tomás R, Menéndez-Villanueva R, Reyes-Calzada S, Santos-Durantez M, Vallés-Tarazona JM, Modesto -Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology*. 2007;12:394-400. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01078.x>
12. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res*. 2015;37:159-70.
13. Kaphalla L, Calhoun W. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical, and immunological aspects. *Toxicol Lett*. 2013;222:171-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.07.016>

14. Liang Y, Yeligar SM, Brown LAS. Chronic-alcohol-abuse-induced oxidative stress in the development of acute respiratory distress syndrome. *Sci World J.* 2012;2012:740308. <https://doi.org/10.1100/2012/740308>
15. Ministerio de Justicia y del Derecho - Observatorio Nacional de Drogas de Colombia. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. Colombia, 2019. Fecha de consulta: 2 de abril de 2022. Disponible en: https://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/estudio_Nacional_de_consumo_2019.pdf
16. Bautista H, Lizarazo J. Nocardiosis diseminada en una paciente VIH negativa. A propósito de un caso de difícil tratamiento. *Acta Neurológica Colombiana.* 2015;31:267-75. <https://doi.org/10.22379/2422402240>
17. Duque AIA, Salas PAO, Oviedo JMP, Mora A, Ruales F. Meningoencefalitis por *Nocardia* spp.: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Infectio.* 2014;18:109-15. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.005>
18. Cercenado E, Marín M, Sánchez M, Cuevas O, Martínez J, Bouza E. *In vitro* activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1102-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-06>
19. Zhu JW, Zhou H, Jia WQ, You J, Xu RX. A clinical case report of brain abscess caused by *Nocardia brasiliensis* in a non-immunocompromised patient and a relevant literature review. *BMC Infect Dis.* 2020;20:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05052-0>

Presentación de caso

Desafíos en el manejo del sarcoma de Ewing en una paciente testigo de Jehová

Carlos Julio Vargas-Potes¹, Diana Marcela Mendoza-Urbano², Luis Gabriel Parra-Lara^{1,2}, Ángela R. Zambrano³

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

² Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³ Servicio de Hemato-Oncología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

El sarcoma de Ewing es una neoplasia de hueso y tejidos blandos, cuyo manejo se relaciona con toxicidad hematológica. Este aspecto representa un desafío médico y ético en los pacientes testigos de Jehová quienes, por sus creencias religiosas, rechazan la aplicación de hemoderivados, con riesgo de que se descontinúe la quimioterapia o de que se utilicen dosis subóptimas.

Se presenta el caso de una mujer colombiana de 34 años, testigo de Jehová, con diagnóstico de sarcoma de Ewing con estadificación clínica IIB (T₁N₀M₀) en las regiones maxilar y mandibular izquierdas, tratada con quimioterapia, quien presentó un valor mínimo de hemoglobina de hasta 4,5 g/dl y tuvo indicación quirúrgica como parte del tratamiento. En estos pacientes, la decisión de practicar una transfusión comprende implicaciones éticas que requieren alternativas terapéuticas y un abordaje multidisciplinario.

Palabras clave: sarcoma de Ewing; quimioterapia; anemia; transfusión de componentes sanguíneos

Challenges in the care of Ewing's sarcoma in a Jehovah's Witness patient

Ewing's sarcoma is a bone and soft tissue neoplasm, whose management is related to hematological toxicity. This aspect represents a medical and ethical challenge in Jehovah's Witnesses patients, who, due to their religious beliefs, reject the blood component transfusion, with the risk of discontinuing chemotherapy or using suboptimal doses. We present the case of a 34-year-old Colombian woman, Jehovah's Witness, diagnosed with Ewing's sarcoma with clinical stage IIB (T₁N₀M₀) in the left maxillary and mandibular regions, treated with chemotherapy, who presented a hemoglobin nadir of up to 4.5 g/dL, and surgical indication as part of the treatment. In these patients, the transfusion decision has ethical implications that require therapeutic alternatives and a multidisciplinary approach.

Keywords: sarcoma, Ewing; drug therapy; anemia; blood component transfusion

El sarcoma de Ewing abarca una familia de tumores de hueso y tejidos blandos, con translocación del gen *EWSR1*, con incidencia estimada de 2,93 casos por millón al año, principalmente en la segunda década de la vida, siendo raros después de los 30 años (1-3). El tratamiento estándar incluye quimioterapia intensiva, con riesgo de toxicidad hematológica (4).

Los testigos de Jehová son una comunidad religiosa de más de ocho millones de miembros, que manifiestan su rechazo a las transfusiones y quienes, al presentar una enfermedad oncológica, representan un desafío para el equipo tratante. La anemia se presenta hasta en el 34 % de los pacientes oncológicos que son testigos de Jehová (5), lo cual implica un riesgo de abandono o subdosificación de la quimioterapia, con compromiso de los resultados clínicos y la supervivencia.

No existe un consenso en el tratamiento estándar para el sarcoma de Ewing ni para el manejo alternativo con hemoderivados en los testigos de Jehová; además, la baja prevalencia de la enfermedad dificulta avanzar en las investigaciones clínicas. No está descrita la prevalencia de sarcoma de Ewing en los testigos de Jehová.

Recibido: 09/09/2022

Aceptado: 03/03/2023

Publicado: 06/03/2023

Citación:

Vargas-Potes CJ, Mendoza-Urbano DM, Parra-Lara LG, Zambrano AR. Desafíos en el manejo del sarcoma de Ewing en una paciente testigo de Jehová. *Biomédica*. 2023;43:44-50.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6720>

Correspondencia:

Ángela Regina Zambrano, Servicio de Hemato-Oncología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Carrera 98 N° 18-49, Cali, Colombia
angela.zambrano@fvl.org.co

Contribución de los autores:

Ángela R. Zambrano concibió la idea. Todos los autores participaron en la preparación del caso, la revisión crítica y la escritura del manuscrito.

Financiación:

No hubo financiación.

Conflicto de intereses:

No existe ninguno.

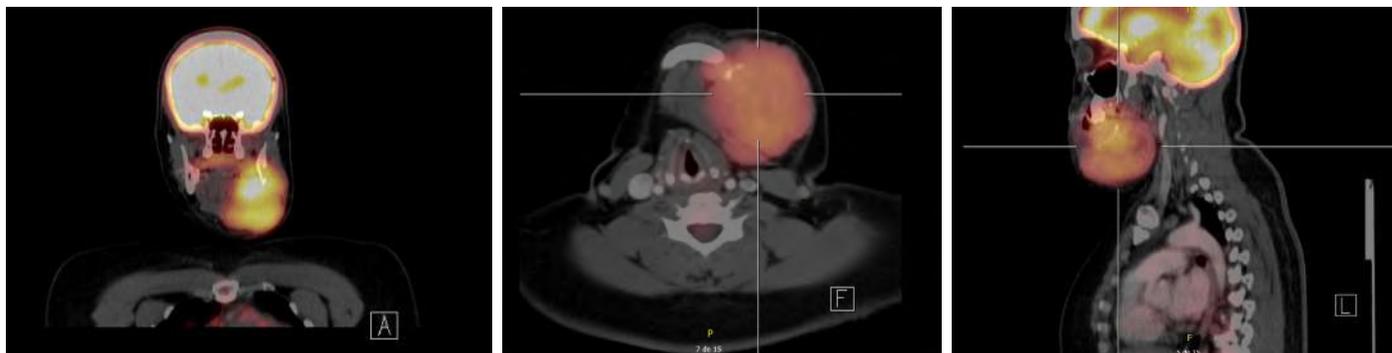


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones que muestra una masa hipermetabólica en el maxilar inferior izquierdo, con compromiso óseo y componente de tejidos blandos (sarcoma de Ewing). Asimetría e hipermetabolismo en la amígdala palatina asociados con un ganglio IIA izquierdo.

A continuación, se presenta el caso de una paciente testigo de Jehová con diagnóstico de sarcoma de Ewing, quien recibió tratamiento para su enfermedad, y que implicó un desafío ético y clínico para los profesionales de la salud.

Presentación de caso

Se trata de una paciente de 34 años, testigo de Jehová, sin comorbilidades, quien consultó por la aparición de una lesión dura e irregular en el maxilar izquierdo, con crecimiento progresivo, dolor y limitación para la apertura de la cavidad oral de aproximadamente 5 meses de evolución. En la tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography, PET*), se encontró una masa hipermetabólica en el maxilar inferior izquierdo, con compromiso óseo y componente de tejidos blandos (figura 1), sin captaciones patológicas en las extremidades.

La biopsia de la lesión fue positiva para sarcoma de Ewing con estadificación clínica IIB ($T_1N_0M_0$). Se inició tratamiento con ciclos de vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida, alternados con ifosfamida y etopósido (VAC/IE). En el primer ciclo, la paciente presentó caída de la hemoglobina a 9,5 g/dl; se aplicó pegfilgastrim al egreso. Después del segundo ciclo, presentó neutropenia febril de bajo riesgo y anemia grave (rechazó la indicación de transfusiones); se prescribió eritropoyetina, tres veces por semana a dosis de 2.000 UI/día. Completó siete ciclos de tratamiento, con hemoglobina mayor de 7 g/dl.

En el octavo ciclo, la paciente ingresó asintomática, pero con hemoglobina de 4,5 g/dl, sin neutropenia y con trombocitopenia leve, y función renal y electrolitos normales. Se indicó transfusión de hemoderivados, pero fueron rechazados nuevamente por la paciente, por lo cual se administró carboximaltosa de hierro, 1.000 mg intravenosos por dos días, más 30.000 UI subcutáneas de eritropoyetina. La nueva tomografía de cuello evidenció una lesión de menor tamaño respecto a los estudios previos. Se ofreció manejo quirúrgico, pero la paciente rechazó el procedimiento debido a la necesidad de transfusiones antes o durante la operación.

En la junta multidisciplinaria, se explicaron los riesgos y los beneficios asociados con el procedimiento. La paciente accedió por voluntad propia a la transfusión de hemoderivados, después de varios días de estancia hospitalaria. Al noveno día de hospitalización, con hemoglobina mayor de 8 g/dl, se le practicaron hemimandibulectomía izquierda y reconstrucción con colgajo microvascular. En el procedimiento se observó una reacción

perióstica importante sin adenopatías, y no hubo complicaciones intraoperatorias ni anestésicas. Requirió atención en la unidad de cuidados intensivos durante su periodo posoperatorio, sin presentar nuevos eventos ni necesitar hemoderivados; se continuó su manejo en salas de hospitalización general y, finalmente, se le dio egreso tras 15 días de estancia hospitalaria, con un valor de hemoglobina de 6,8 g/dl.

Consideraciones éticas

Durante todo el proceso se contó con la asesoría y el acompañamiento de la oficina jurídica y el comité de ética hospitalaria.

Se cumplió con el proceso de consentimiento informado con la paciente.

Discusión

La religión ofrece perspectivas poderosas sobre el sufrimiento, la pérdida y la muerte, y muchas personas están profundamente comprometidas con sus tradiciones religiosas. El valor de la religión toma un papel protagónico en contextos de enfermedad y muerte. Si bien, los profesionales de la salud no son expertos en doctrina religiosa, se enfrentan a situaciones que les obligan a discutir preocupaciones religiosas con sus pacientes, lo cual no debe ser ignorado (6,7). En este caso de la paciente testigo de Jehová, la discusión fue sobre la transfusión de hemocomponentes para la intervención quirúrgica.

La corporación religiosa *Watchtower Society* introdujo la política de rechazo de la transfusión de sangre en 1945, incluso en casos de hemorragia potencialmente mortal. Desde 1961, la iglesia lo ha hecho cumplir expulsando a los miembros que no se han arrepentido y que deliberadamente aceptan componentes sanguíneos prohibidos. Luego, la iglesia instruye a los otros miembros para que excluyan y eviten al individuo expulsado. Ellos creen que, para Dios, la sangre representa la vida y, por consiguiente, se abstienen de la sangre (trasfusiones) por respeto a Dios, quien dio la vida.

“[...] Porque la vida de toda carne es su sangre; por tanto, he dicho a los hijos de Israel: No comeréis la sangre de ninguna carne, porque la vida de toda carne es su sangre; cualquiera que la comiere será cortado [...]”. Levítico 17:14

Otras menciones bíblicas incluyen:

“[...] Pero carne con su vida, que es su sangre, no comeréis [...]”. Génesis 9:4

“[...] Y cualquier hombre de la casa de Israel, o de los extranjeros que peregrinan entre ellos, que coma sangre alguna, yo pondré mi rostro contra esa persona que coma sangre y la talaré de entre su pueblo [...]”. Levítico 17:10

“[...] Solamente que te mantengas firme en no comer sangre; porque la sangre es la vida, y no comerás la vida juntamente con su carne [...]”. Deuteronomio 12:23

“[...] Porque ha parecido bien al Espíritu Santo, y a nosotros, no imponeros ninguna carga más que estas cosas necesarias: que os abstengáis de lo sacrificado a ídolos, y de sangre, y de lo estrangulado y de fornicación; de tales cosas si os guardáis, bien haréis. Pasadlo bien [...]”. Hechos 15:28-29

Por consiguiente, la transfusión de hemoderivados implica una violación absoluta de las leyes de Dios y la imposibilidad de trascender al Paraíso después de la muerte, además de una potencial sanción social por parte de su comunidad (8,9). Sin embargo, disidentes internos de los testigos de

Jehová han criticado esta práctica por coaccionar a quienes tienen puntos de vista divergentes sobre el tema y compromete la toma de decisiones autónomas en la atención médica. Como resultado, los profesionales de la salud deben conocer las opciones terapéuticas alternativas para los testigos de Jehová y tratar a estos pacientes de forma individualizada (10).

En estas circunstancias, el médico suele enfrentarse a una encrucijada entre la obligación de preservar la vida o acatar la autonomía del paciente (11). Lo anterior lleva a dos situaciones: por un lado, la falta de acción puede dar lugar a cargos penales de negligencia o, incluso, en caso de muerte del paciente, de homicidio culposo; por otro lado, podría dar lugar a denuncias penales de atentado contra la integridad física o a reclamaciones de daños y perjuicios por parte del paciente, por vulneración del derecho a la libre determinación (12).

Cuando el paciente se encuentra en una situación *in extremis*, existe una importante controversia por el paternalismo médico que se puede presentar en pro del principio de beneficencia. El paternalismo médico se debería aceptar como un beneficio para el paciente solo en ciertas situaciones (riesgo significativo, daño prevenible), en las que se considera que los beneficios superarán los riesgos para el paciente (13). En otros casos, aquellos de menor complejidad, se puede propender a influir sobre las decisiones del paciente y tener impactos psicosociales negativos (14).

A veces, el médico puede optar por derivar al paciente o su familia a un colega comprensivo o a un religioso, o por establecer un diálogo para conocer sus creencias y discutir si estas pueden afectar su atención. Dicho diálogo debe estar marcado por la sabiduría, la franqueza, el respeto y la información correcta. Se puede buscar información de la iglesia o de otras fuentes (6).

El sarcoma de Ewing es una neoplasia de hueso y tejidos blandos poco frecuente, especialmente después de los 30 años (3), que se localiza en cabeza o cuello solo en 1 a 9 % de los casos (15). Esta paciente testigo de Jehová presentó este diagnóstico de baja prevalencia, con particularidades que inciden en los resultados, incluyendo el rechazo de las transfusiones que limita las opciones de manejo. En los testigos de Jehová con diagnóstico de neoplasias de órgano sólido hay tasas de supervivencia a 5 años de hasta el 70 %, sin que la quimioterapia o la cirugía se asocien con complicaciones graves, estando la mortalidad más relacionada con la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en las cohortes retrospectivas no hay un número significativo de pacientes testigos de Jehová con tumores de hueso o tejidos blandos (16).

Un estudio retrospectivo de cohorte, realizado en Australia, reportó una incidencia de anemia del 34 % entre los pacientes testigos de Jehová con neoplasia hematológica o de órgano sólido. Todos los pacientes rechazaron las transfusiones cuando les fueron ofrecidas, incluso aquellos con anemia sintomática o amenazante para la vida, llegando a presentarse hasta un 24 % de discontinuación a la quimioterapia. Sin embargo, no se encontró que la mortalidad fuera directamente atribuible a la anemia o al rechazo de los hemoderivados, sino probablemente, a la discontinuación de la quimioterapia y la administración de agentes estimulantes de eritropoyesis (5). La transfusión de hemoderivados en la paciente se llevó a cabo antes de la cirugía, por anemia grave, y después de la intervención quirúrgica y de la quimioterapia.

Para el sarcoma de Ewing localizado se han descrito mayores tasas de supervivencia libre de eventos a 5 , en los pacientes en esquema intensivo

de quimioterapia VAC/IE (cada 2 semanas) Vs. esquema estándar (3 semanas), sin aumento de la toxicidad o necesidad de reducir las dosis (4,17). En este caso, se inició un esquema de VAC/IE en los primeros 30 días después de la confirmación histológica, y se completaron 7 ciclos continuos del esquema terapéutico estándar, sin que se presentaran efectos adversos que contraindicaran su uso. Sin embargo, la toxicidad hematológica es un aspecto relevante en el manejo de los pacientes testigos de Jehová, pues se ha visto una toxicidad hematológica de grado 3/4 en el 16 % de los ciclos de VAC/IE (18).

A la fecha, no existen terapias superiores al conjunto de estos agentes farmacológicos que se utilizan desde hace varias décadas. Para el momento en que la paciente se sometió a la cirugía, llevaba un retraso de tratamiento mayor de cuatro semanas, con riesgo de disminución en la supervivencia. Además, hasta el 25 % de los pacientes con enfermedad localizada recaen después de completar el esquema y el 70 % presentan la recaída en los dos primeros años después del diagnóstico (19).

La incidencia de transfusiones sanguíneas perioperatorias en cirugía de cabeza y cuello, es heterogénea (12-84 %) (20). En cirugías reconstructivas con colgajos libres, es particularmente importante la oxigenación de los injertos para su viabilidad, por lo que se han propuesto puntos de corte para la necesidad de transfusión en estos procedimientos, con hemoglobina menor de 7,0 g/dl o hematocrito menor del 25 %, sin haber consenso en este aspecto (21). El tipo de colgajo no tiene impacto estadísticamente significativo para la tasa de transfusiones sanguíneas (22). En el caso de esta paciente, se planteó una meta de hemoglobina de 8,0 g/dl en el periodo prequirúrgico, sin necesidad de administrar hemoderivados en el periodo posquirúrgico ni durante el resto de estancia en la unidad de cuidados intensivos o la sala de hospitalización.

Los consensos entre los gremios médicos y representantes de los pacientes testigos de Jehová han organizado estrategias para una “medicina y cirugía sin sangre”; incluyen el uso de fármacos para mejorar la capacidad de incrementar los niveles de hemoglobina, evitar pérdidas intraoperatorias de sangre, reducir al máximo el número de flebotomías y minimizar el consumo de oxígeno. Se ha evidenciado que concentraciones de hemoglobina de 4,0 a 4,5 g/dl (las cuales llegó a presentar la paciente, sin síntomas ni compromiso hemodinámico) constituyen un rango en que se requieren medidas protectoras agresivas (23).

Es importante tener en cuenta que los testigos de Jehová rechazan la transfusión de glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas y plasma, pero su aceptación de “fracciones” sanguíneas (crioprecipitado, albúmina y factores de coagulación) es variable y queda a discreción de cada persona. Otras estrategias en este enfoque incluyen el uso de eritropoyetina, hierro parenteral, ácido fólico, vitamina B₁₂, oxígeno, reposo estricto en cama, soporte nutricional, trombotoprofilaxis y profilaxis gástrica (24). En este caso, se aplicaron varias de estas estrategias; en el manejo perioperatorio la necesidad de emplear recuperación de células (*cell saver*), hemodilución hipervolémica e hipotermia fue sustituida por la aceptación de la paciente de las transfusiones perioperatorias e intraoperatorias.

El hecho de que haya riesgo de muerte por el rechazo de una práctica que es común, aunque no inocua, es el verdadero desafío (25). Si bien los profesionales de la salud buscan beneficiar los pacientes, cada caso

que involucre testigos de Jehová se debe individualizar, respetando sus creencias y su capacidad de decisión. Particularmente en los testigos de Jehová, hay diversidad de creencias, por lo que es importante conocerlas antes del proceso terapéutico y durante el mismo, educar al paciente, prevenir potenciales efectos adversos y complicaciones, y tener listas alternativas en caso de desistimientos definitivos del paciente; además, conviene apoyarse en un comité de ética y el servicio jurídico para incluirlos en el plan de manejo multidisciplinario.

Conclusión

La toma de decisiones con respecto a la necesidad de transfundir productos sanguíneos es un aspecto que hay que valorar de manera individualizada en las fases de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad oncológica en el paciente testigo de Jehová. El cumplimiento de los principios éticos, incluyendo el respeto a la libertad de creencias religiosas, debe llevar a buscar alternativas para mitigar y controlar eventos adversos de los tratamientos que se aplican con el objetivo de beneficiar al paciente.

Referencias

1. Grünewald TG, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, *et al.* Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x>
2. National Cancer Institute, SEER Program. Malignant bone tumors. In: Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, *et al.*, editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. p. 99-110. Accessed: February 20, 2023. Available from: <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
3. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RBJ. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:425-30. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31816e22f3>
4. Anderton J, Moroz V, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, *et al.* International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed Ewing sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol. *Trials.* 2020;21:96. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4026-8>
5. Chang Lee R, Sukumaran S, Koczwara B, Woodman R, Kichenadasse G, Roy A, *et al.* Patterns of care in Jehovah's Witnesses patients with solid tumours and lymphoma. *Cancer reports (Hoboken).* 2019;2:e1148. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1148>
6. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. *Contextual Features. Clinical ethics: A practical approach to ethical decisions in clinical medicine.* 9th edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Accessed: February 20, 2023. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1186991592>
7. Boyle JM, Novak D. Religious and cultural perspectives in bioethics. In: Viens AM, Singer PA, editors. *The Cambridge Textbook of Bioethics.* Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 377-8. Accessed: February 20, 2023. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/cambridge-textbook-of-bioethics/religious-and-cultural-perspectives-in-bioethics/2EFEAB3A368098EC5D98436146EB8651>
8. Fonseca M, Cuichan MV. Testigos de Jehová: un desafío transfusional médico y quirúrgico. *Mediciencias UTA.* 2020;4:30-9. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v4i2.354.2020>
9. Besio M, Besio F. Testigos de Jehová y transfusión sanguínea: reflexión desde una ética natural. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71:274-9. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262006000400010>
10. Muramoto O. Bioethical aspects of the recent changes in the policy of refusal of blood by Jehovah's Witnesses. *Br Med J.* 2001;322:37-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7277.37>
11. Rourke E. Blood relations. *N Engl J Med.* 2019;380:2292-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1901351>

12. Petrini C. Ethical and legal aspects of refusal of blood transfusions by Jehovah's Witnesses, with particular reference to Italy. *Blood Transfus.* 2014;12(Suppl.1):s395-401. <https://doi.org/10.2450/2013.0017-13>
13. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics.* New York: Oxford University Press; 2001.
14. Rodríguez-Osorio CA, Domínguez-Cherit G. Medical decision making: Paternalism versus patient-centered (autonomous) care. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:708-13. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328315a611>
15. Whaley JT, Indelicato DJ, Morris CG, Hinerman RW, Amdur RJ, Mendenhall WM, *et al.* Ewing tumors of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:321-6. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181aaca71>
16. Oh SY, Kim S-H, Kwon H-C, Lee S, Kim KH, Kwon KA, *et al.* Bloodless cancer treatment results of patients who do not want blood transfusion: Single center experience of 77 cases. *Support Care Cancer.* 2010;18:1341-6. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0759-3>
17. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, *et al.* Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:4148-54. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.5703>
18. Whelan J, Khan A, Sharma A, Rothermundt C, Dileo P, Michelagnoli M, *et al.* Interval compressed vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide alternating with ifosfamide, etoposide in patients with advanced Ewing's and other small round cell sarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:12. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-12>
19. van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: Challenges and approaches. *Onco Targets Ther.* 2019;12:2279-88. <https://doi.org/10.2147/OTT.S170585>
20. Shah MD, Goldstein DP, McCluskey SA, Miles BA, Hofer SO, Brown DH, *et al.* Blood transfusion prediction in patients undergoing major head and neck surgery with free-flap reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:1199-204. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.202>
21. Wirtz NE, Khariwala SS. Should more conservative blood transfusion thresholds be adopted in head and neck surgery? *Laryngoscope.* 2017;127:1733-4. <https://doi.org/10.1002/lary.26560>
22. Nguyen A, Shin H, Saint-Cyr M, Verheyden C. Blood loss and transfusion rates in microsurgical head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surgery Glob Open.* 2018;6:e1988. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001988>
23. Shander A, Goodnough LT. Management of anemia in patients who decline blood transfusion. *Am J Hematol.* 2018;93:1183-91. <https://doi.org/10.1002/ajh.25167>
24. Lawson T, Ralph C. Perioperative Jehovah's Witnesses: A review. *Br J Anaesth.* 2015;115:676-87. <https://doi.org/10.1093/bja/aev161>
25. Panico ML, Jenq GY, Brewster UC. When a patient refuses life-saving care: issues raised when treating a Jehovah's Witness. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:647-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.05.030>

Ensayo

Regulación del calcio por SERC-A antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma

Alamira Farah Alwiraikat-Flores, Pablo Octavio-Aguilar

Laboratorio de Genética, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México

Hay muchos factores implicados en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer que, en combinación, terminan por impedir o dificultar las funciones neuronales normales. Actualmente, poco se conoce sobre la regulación del calcio, antes de la enfermedad y durante la misma. La inestabilidad interna de los niveles de calcio se asocia a un mayor riesgo vascular, condición prevalente en un gran número de individuos ya comprometidos por la enfermedad de Alzheimer.

Esta revisión proporciona una reevaluación de los mecanismos moleculares de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERC-A) en la enfermedad y analiza los aspectos más destacados de la función de los canales de calcio dependientes de voltaje; de esta manera, se podrán abrir nuevas alternativas de tratamiento. Estos mecanismos de regulación son clínicamente relevantes, ya que se ha implicado la función irregular de SERC-A en diversas alteraciones de la función cerebral.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; ATPasas transportadoras de calcio; trastornos del metabolismo del calcio; receptor de N-metil-D-aspartato; retículo endoplásmico.

Calcium regulation by SERC-A before and during Alzheimer disease

There are many factors involved in the incidence of Alzheimer's disease that, in combination, impede or hinder normal neuronal functions. Little is currently known about calcium regulation before and during the disease. Internal instability of calcium levels is associated with increased vascular risk, a prevalent condition in a high number of individuals already compromised by Alzheimer's disease.

This review provides a reevaluation of the molecular mechanism of the sarcoplasmic reticulum calcium ATPase (SERC-A) in the disease and discusses salient aspects of voltage-gated calcium channel function; in these way new alternatives could be open for its treatment. These regulation mechanisms are clinically relevant since the irregular functions of SERC+A has been implicated in pathologies of brain function.

Keywords: Alzheimer disease; calcium-transporting ATPases; calcium metabolism disorders; N-methyl-D-aspartate receptor; endoplasmic reticulum.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia humana, sobre todo en mayores de 60 años. Actualmente, más de 46 millones de personas en el mundo sufren de enfermedad de Alzheimer y se estima que para el 2050 este número aumente a más de 131 millones (1,2).

Esta enfermedad se debe a la pérdida progresiva de neuronas en diferentes partes del cerebro, lo que causa atrofia neurológica principalmente del hipocampo, estructuras corticales y límbicas, modificaciones patológicas que solo pueden ser evaluadas *post mortem*. Hay muchos factores implicados en la aparición de esta enfermedad, sobre todo si dificultan las funciones neuronales normales, como los accidentes vasculares, las condiciones de estrés prolongado o la falta de estímulos externos de refuerzo en el aprendizaje (2-4). También, están los factores ambientales que pueden provocar anomalías en el citoesqueleto (colchicina, genotoxicidad por plomo, etc.) o elementos endocrinos asociados con la expresión sexual, puesto que las mujeres presentan una mayor prevalencia (5,6); además de la edad, ya que aparece en el 50 % de los casos de personas mayores de 80 años y en el 15 % de aquellos entre los 65 y los 80 años (7).

Por lo tanto, la enfermedad de Alzheimer no es una entidad que se pueda explicar por un único evento anómalo, sino que es el resultado de la conjunción entre factores extrínsecos, como los ya mencionados,

Recibido: 25/08/2022

Aceptado: 20/02/2023

Publicado: 06/03/2023

Citación:

Alwiraikat-Flores AF, Octavio-Aguilar P. Regulación del calcio por SERC-A antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma. Biomédica. 2023;43:51-60.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6704>

Correspondencia:

Pablo Octavio-Aguilar, Laboratorio de Genética, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo, km 4.5, Ciudad del Conocimiento, Col. Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184 pablo_aguilar9900@uaeh.edu.mx
Teléfono: (+52) (77) 1722 9375

Contribución de los autores:

Alamira Farah Alwiraikat-Flores: investigación documental y redacción del manuscrito
Pablo Octavio-Aguilar: análisis y redacción del manuscrito

Financiación:

Esta investigación fue sustentada en su totalidad con recursos propios.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses con empresas, instituciones o personas, y que este documento es producto de investigación original sin haber sido enviado previamente a ningún tipo de publicación.

y alteraciones intrínsecas de la proteína β -amiloide (A β) (no en todos los casos), la acumulación de agregados proteicos sobre vainas de mielina o núcleos nerviosos, los procesos asociados con la cascada inflamatoria, el daño neuronal oxidativo por disfunción mitocondrial, las alteraciones proteicas de la molécula Tau, la formación de ovillos neurofibrilares, el fallo sináptico y el agotamiento de neurotransmisores, así como la herencia autosómica dominante del alelo 4 de la apolipoproteína E (APOE ϵ 4) y mutaciones en las proteínas precursora amiloide (PPA) y presenilina-1 y 2; todo se ha correlacionado con casos de enfermedad de Alzheimer precoz familiar (4,8,9). En cualquier caso, la manifestación clínica de la enfermedad se asocia con una compleja progresión neurodegenerativa que produce un deterioro de la memoria y la pérdida de otros procesos cognitivos y no cognitivos (10).

En general, varios trastornos neurológicos, incluyendo Parkinson y Alzheimer, se vinculan por incidencia con alteraciones cardiovasculares, pero los elementos moleculares relacionados entre ambos procesos no se han delimitado apropiadamente, aunque se mencionan cambios osmóticos mediados por Ca^{2+} posteriores a las alteraciones mencionadas (11). De allí, que la inestabilidad celular de los niveles de calcio se asocie con un mayor riesgo vascular y su regulación abre una amplia gama de tratamientos para enfermedades renales, trasplantes y problemas cardiacos (12-14), aunque, actualmente poco se conoce sobre la regulación del calcio antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma, y si se relaciona con la irrigación vascularización.

En este trabajo, se revisan los mecanismos moleculares de la regulación del Ca^{2+} durante la enfermedad de Alzheimer, con el fin de establecer si las ATPasas, específicamente la dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERCA), podrían ser un posible blanco terapéutico para el tratamiento.

El calcio como regulador del potencial sináptico

La función neuronal parte de emitir y recibir señales que se propagan a través de la membrana celular por cambios en la permeabilidad plasmática. Como consecuencia, se desarrolla un potencial eléctrico que se propaga a lo largo de toda la neurona presináptica hasta la liberación de señales químicas en la hendidura o sinapsis, que permiten la transición de la señal hacia las terminales dendríticas de la neurona postsináptica donde se encuentran los receptores de tales señales (15).

Durante este proceso, la llegada de un potencial de acción al terminal presináptico induce la despolarización de la membrana en esa zona, lo que provoca que se abran los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y receptores de acetilcolina nicotínicos Alpha 7 (nAChR); generando que la concentración de Ca^{2+} citosólico de las neuronas en reposo, que oscila entre 50 a 300 nM, aumente hasta el orden de μM en la zona activa durante algunos microsegundos.

Este incremento súbito es necesario para la sincronización en la liberación de neurotransmisores a la hendidura presináptica. Después, para recuperar el potencial de reposo, es necesario reducir el nivel de Ca^{2+} citosólico de nuevo, para lo cual se requiere la acción de bombas de Ca^{2+} como la bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrana plasmática (NCX) y la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA). Además, es posible secuestrar el exceso del ion en la luz del retículo endoplásmico mediante bombas que utilizan

ATP para capturar el Ca^{2+} en estos depósitos intracelulares hasta alcanzar el potencial previo a la liberación (figura 1) (16,17).

Aun cuando las bombas de Ca^{2+} tienen una baja concentración en las células nerviosas, desempeñan un papel fundamental en su metabolismo y fisiología, controlando procesos que dependen de la amplitud, la frecuencia y la localización subcelular de las señales de Ca^{2+} (17,18), como la plasticidad neuronal, el impulso nervioso, el envejecimiento neuronal o la apoptosis (19). Numerosas enfermedades neurológicas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, llevan consigo una alteración de la homeostasis del Ca^{2+} o deficiencias en el funcionamiento de las bombas (19).

ATPasas transportadoras de Ca^{2+} y su papel en las neuropatías degenerativas

La entrada capacitiva de Ca^{2+} es esencial para la homeostasis del Ca^{2+} . Mantiene concentraciones adecuadas y funcionales en el retículo endoplásmico; así, este orgánulo es el principal reservorio de calcio celular, el cual posibilita una señalización sostenida por movilización del ion. La entrada capacitiva de Ca^{2+} se basa en un mecanismo de retroalimentación activado por la disminución del Ca^{2+} en el interior del retículo endoplásmico, la que desencadena su entrada a través de la membrana plasmática (20-22).

Las moléculas de interacción del estroma y el producto de expresión del gen *Orai1*, proteína estructural del canal iónico selectivo de calcio activado por la liberación de calcio 1, son los principales actores en la entrada capacitiva de Ca^{2+} . Las moléculas de interacción del estroma detectan el contenido de Ca^{2+} en el interior del retículo endoplásmico y, cuando disminuye, activa la transcripción de *Orai1*, lo que se traduce en un canal de calcio operado por depósitos intracelulares en la membrana plasmática. El destino final del Ca^{2+} que entra no es el citosol, sino el retículo endoplásmico, que se rellena muy eficientemente con él (23,24). La ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERC-A) es el tercer elemento de la entrada capacitiva de Ca^{2+} , al que está estrechamente acoplado. La estrecha proximidad entre los depósitos intracelulares y la SERC-A favorece el rápido bombeo de Ca^{2+} desde los microdominios con abundante Ca^{2+} generados en la boca citoplasmática de los depósitos intracelulares hacia el retículo endoplásmico (25) (figura 1).

Las ATPasas transportadoras de Ca^{2+} presentan una gran afinidad y son responsables del transporte activo del ion a expensas de la hidrólisis de ATP en distintos tipos de membranas celulares. Se han identificado tres familias: la Ca^{2+} -ATPasa de retículo sarcoendoplásmico (SERC-A), la Ca^{2+} -ATPasa de membrana plasmática (PMCA) y la Ca^{2+} -ATPasa de vías secretoras (SPCA), además de otros miembros de la familia especializados en el intercambio de iones H^+/K^+ , Na^+/K^+ (25,26).

La SERC-A es una proteína anfifílica, integrada en las membranas del retículo sarcoendoplásmico que transporta dos iones Ca^{2+} desde el citoplasma a la luz de esos compartimentos, utilizando la energía de hidrólisis del ATP en presencia de Mg^{2+} (26). Esta proteína se identificó y purificó por primera vez en retículo sarcoplásmico de músculo esquelético, en donde se encuentra la isoforma SERC-A1; esta constituye el 90 % del total de proteínas de membrana y desempeña un papel muy importante en la contracción o relajación muscular, aunque con el tiempo se han descrito varias otras isoformas en diferentes tejidos (27).

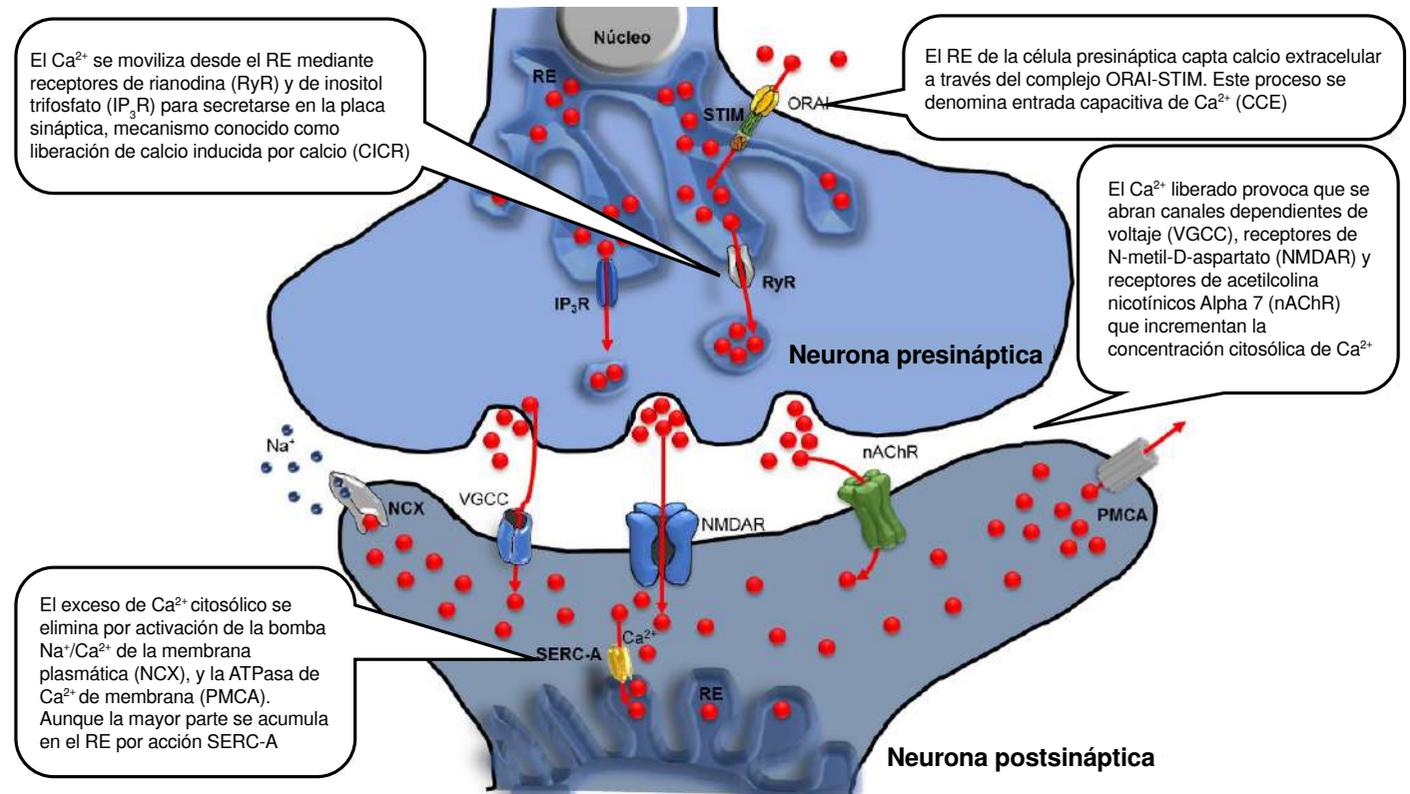


Figura 1. El calcio como regulador del potencial sináptico

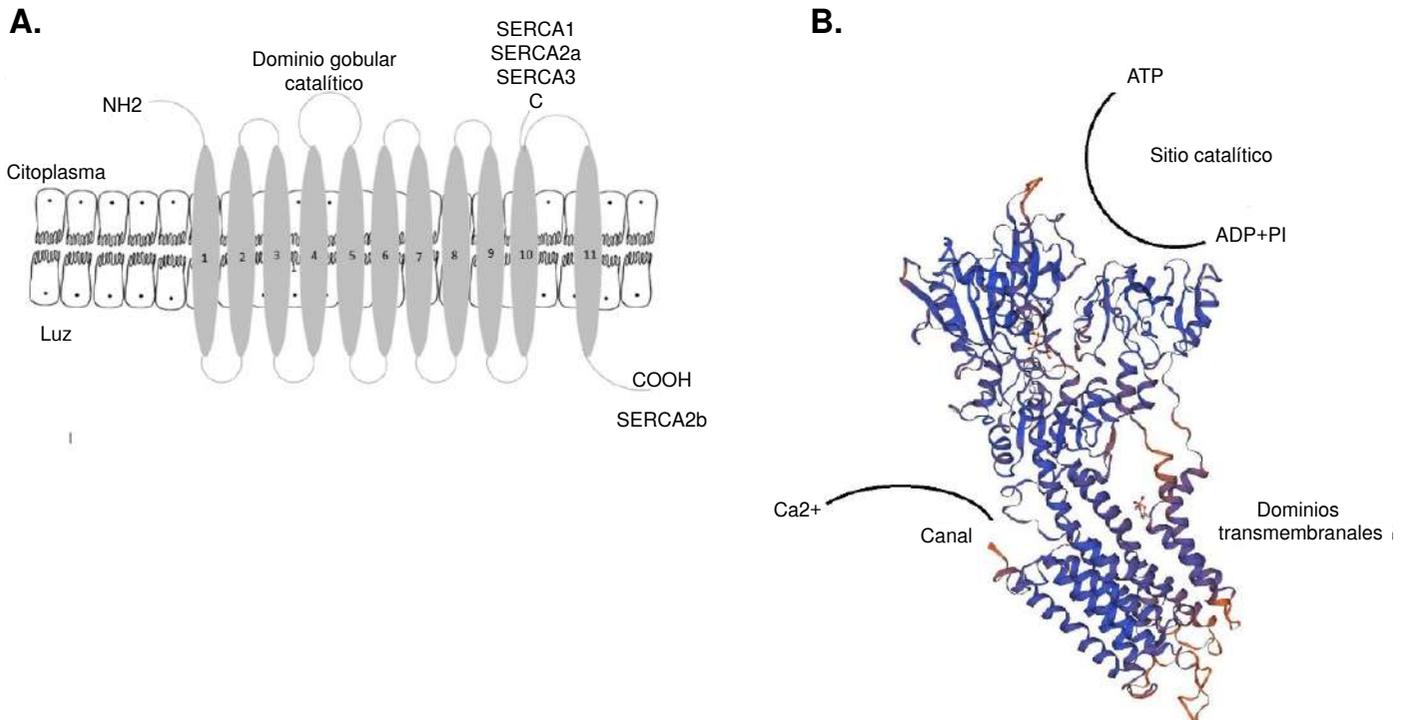


Figura 2. La Ca^{2+} -ATPasa de retículo sarcoplásmico. A) Representación esquemática de la estructura de SERC-A, que muestra los segmentos transmembranales numerados, el dominio catalítico y los extremos N y C-terminal para las distintas isoformas. B) Modelo tridimensional de la SERC-A1.

La proteína está constituida por unos 1.000 aminoácidos con un peso molecular de 110 kDa. Presenta los extremos N-terminal y C-terminal hacia el citoplasma (SERC-A1, 2a y 3); ocasionalmente, el C-terminal se orienta hacia la luz (SERC-A2b), tiene 10 (SERC-A1, 2a y 3) a 11 (SERC-A 2b) dominios transmembranales. Estos dominios transmembranales que también conforman el canal de calcio, presentan una cabeza globular constituida por dos dominios citoplasmáticos, uno de los cuales es el dominio catalítico, donde se encuentra un residuo de ácido aspártico que se fosforila durante la activación y el sitio de unión del ATP (figura 2) (26-28).

Las isoformas 1, 2 y 3 se producen por tres genes muy conservados localizados en diferentes cromosomas que, además, generan diversidad adicional mediante el procesamiento alternativo de los ARN mensajeros a partir de tres dominios localizados en el extremo COOH-terminal (26). Hasta la fecha, se han identificado hasta 10 isoformas de SERC-A a nivel de proteína con gran especificidad por tejido y por etapa del desarrollo (27).

La isoforma SERC-A1 es específica de adultos, mientras que la forma B es propia de neonatos; ambas difieren en su región C-terminal (28). Son específicas del músculo esquelético de contracción rápida, donde contribuyen al flujo del Ca^{2+} implicado en la contracción o relajación muscular; la SERC-A1a conforma el 90 % de la proteína total en el músculo estriado. Estas variantes son codificadas por el gen *ATP2A1* localizado en la región cromosómica 16p12 (29).

Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen *ATP2A1* se han asociado con la enfermedad de Brody en humanos (30), una miopatía rara y hereditaria caracterizada por un aumento perjudicial de la relajación del músculo esquelético durante el ejercicio, y que produce rigidez y calambres. Llama la atención que la ataxia asociada con la enfermedad de Alzheimer tenga una sintomatología similar.

La SERC-A2b es la principal isoforma del tejido nervioso (31), aunque también se localiza en el músculo liso y en tejidos no musculares como la piel. Las mutaciones autosómicas dominantes están asociadas con la enfermedad de Darier en humanos (32), una alteración de la piel caracterizada por la pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y una queratinización anormal. En algunas familias con esta enfermedad, se han descrito, además, problemas neuropsiquiátricos como epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión (33).

Llama la atención que los ARNm generados por recombinación alternativa de intrones para la isoforma SERC-A2a, son mucho menos estables que sus contrapartes del tejido muscular, por lo que se asume que el sistema de transporte del calcio es mucho más sensible en el tejido nervioso (34).

Por otro lado, la disminución en la expresión de este canal induce dolor neuropático. La inhibición del canal causa hiperexcitación neuronal, lesión nerviosa, estrés del retículo endoplásmico, activación de las células gliales satélite y alodinia mecánica (dolor debido a estímulos que normalmente no son dolorosos). Por lo anterior, los activadores de SERC-A2b tienen el potencial para el tratamiento del dolor neuropático.

Lo más importante de esta propuesta es que la sobreexpresión de SERC-A-2b después de lesiones por constricción crónica, produce un alivio a largo plazo de la alodinia mecánica y térmica, acompañado de restauración

morfológica y funcional del tejido nervioso mediante el alivio del estrés del retículo endoplásmico (35); por ello, su uso en la enfermedad de Alzheimer permitiría la recuperación neurológica funcional, al menos parcialmente.

Estrategia terapéutica para la enfermedad de Alzheimer basada en la regulación de SERC-A

La disminución de la concentración de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico se ha establecido como una de las principales causas de la apoptosis inducida por el estrés del retículo endoplásmico (36). Aunque hay varios datos que muestran que la $A\beta$ afecta a la homeostasis del Ca^{2+} , los datos emergentes sugieren que los depósitos de Ca^{2+} del retículo endoplásmico están significativamente implicados en la producción de $A\beta$ y en la fosforilación de tau durante la enfermedad de Alzheimer.

Infortunadamente, hasta el momento no hay cura para la enfermedad de Alzheimer. Los únicos tratamientos aprobados son los moduladores de neurotransmisores, que consisten en inhibidores de la colinesterasa, y el antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato, la memantina. Aunque estos tratamientos se dirigen a los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y pueden proporcionar cierto alivio y comodidad a los pacientes, no detienen la progresión de la enfermedad en sí. La única característica que se ha correlacionado sistemáticamente con la progresión de la demencia es la pérdida de neuronas en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (37).

De hecho, los cerebros de las personas con enfermedad de Alzheimer muestran un recuento de neuronas tres veces menor en el hipocampo, en comparación con los cerebros de quienes no presentan esta alteración antes de los cincuenta años (38).

Por lo tanto, existe una clara necesidad de tratamientos que puedan dirigirse a este mecanismo de progresión de la enfermedad de Alzheimer. Recientemente, se ha informado sobre la capacidad del activador alostérico de SERC-A, CDN1163, para aliviar la acinesia parkinsoniana en ratas (39), y se reporta una eficacia convincente en el modelo de ratón transgénico para el precursor de la proteína amiloide y para la presenilina-1 (APP/PS1), con enfermedad de Alzheimer (40). Ambas proteínas se encuentran implicadas en la secreción del complejo gamma y la producción de $A\beta$ en respuesta al estrés del retículo endoplásmico que, además, induce una reacción inflamatoria relacionada con la patogénesis de varias enfermedades (41). Recientemente, la administración de terapia génica a la SERC-A ha aliviado el estrés del retículo endoplásmico en varios modelos animales (42,43).

El mencionado estrés induce la modificación del plegamiento de varias proteínas que implica tanto reacciones inmediatas en los patrones de fosforilación celular, así como como cambios posteriores en la expresión de cientos de genes diana (44). El propósito de estos efectos adaptativos es restaurar la homeostasis celular o, al menos, intentarlo. Sin embargo, si el estrés provocado es prolongado, la modificación del plegamiento de varias proteínas puede desencadenar el programa de muerte celular apoptótica dentro de la célula que, en el caso de las neuronas, antecede incluso a la acumulación de $A\beta$ y está directamente relacionado con la señalización proinflamatoria (45,46). En todo caso, la vía afectada se inicia con SERC-A y termina con dos vías de muerte neuronal.

El aumento de la actividad de la SERC-A mantiene el calcio del retículo endoplásmico y, por tanto, su función, a pesar de los factores de estrés. Además, la activación de la SERC-A puede secuestrar más Ca^{2+} citosólico y evitar la apoptosis inducida por la señalización mitocondrial. Todos estos factores apuntan a que la activación farmacológica de la SERC-A tendrá un impacto significativo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (42).

Esto ya ha sido probado en líneas celulares CSM14.1, obtenidas a partir de neuronas progenitoras estriatales de ratas previamente tratadas con tapsigargina, un inductor conocido de estrés del retículo endoplásmico que descarga los depósitos de la luz en el retículo endoplásmico por inhibición específica de SERC-A (47). Un pretratamiento con el compuesto de quinolina-amida CDN11163, fármaco inductor de la actividad de SERC-A, demostró la capacidad de rescatar las células del proceso apoptótico al reiniciar la función de la ATPasa.

Este resultado se ha obtenido también en células HEK, HeLa y BMGK expuestas a tapsigargina y peróxido de hidrógeno, como inductores de estrés del retículo endoplásmico cuando se usa CDN1163 (47-49). De igual manera, al proporcionar el fármaco a ratas mutantes de SERC-A, que en un principio aceleraron la pérdida de Ca^{2+} por excitotoxicidad inducida por glutamato (un neurotransmisor estimulante de los canales NMDA), se logró atenuar el estrés del retículo endoplásmico por agotamiento del ion (50). Por tanto, la estrategia terapéutica es clara: la activación de la SERC-A con CDN1163 o similares rellenará las reservas de Ca^{2+} , aliviando el estrés del retículo endoplásmico, y rescatará eficazmente a las neuronas lesionadas de la apoptosis.

Conclusión

El estrés ocasionado por una desregulación de los niveles de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico de las neuronas, ocasiona su apoptosis, por lo cual es un factor determinante asociado con la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la estimulación de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERC-A), podría ser un posible blanco terapéutico en dicha enfermedad, al reducir los niveles de Ca^{2+} en el citosol de las neuronas del hipocampo.

Referencias

1. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: Improving healthcare for people living with dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2016.
2. Bermejo-Pareja F, Gómez de la CA, del Ser T, Contador I, Llamas-Velasco S, López-Arrieta JM, *et al*. The health status: The ignored risk factor in dementia incidences. NEDICES cohort. Aging Clin Exp Res. 2022;34:1275-83. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-02045-0>
3. Delacourte A, Buee L. Tau pathology: A marker of neurodegenerative disorders. Curr Opin Neurol. 2000;13:371-6. <https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00002>
4. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present, and future. J Int Neuropsych Soc. 2017;23:818-31. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
5. Cholerton B, Gleason CE, Baker LD, Asthana S. Estrogens and Alzheimer's disease: The story so far. Drugs Aging. 2002;19:405-27. <https://doi.org/10.2165/00002512-200219060-00002>
6. Villarroya-Pastor MT. Alzheimer's disease: The women's profile. Rev Neuro. 2001;32:1178-81.
7. Xu Z, Dong Y, Wang H, Culley DJ, Marcantonio ER, Crosby G, *et al*. Age-dependent postoperative cognitive impairment an Alzheimer-related neuropathology in mice. Sci Rep. 2014;4:3766. <https://doi.org/10.1038/srep03766>

8. Creese B, Ismail Z. Mild behavioral impairment: Measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14:2. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00949-7>
9. Ugbaja SC, Lawal MM, Kumalo HM. An overview of beta-amyloid cleaving enzyme (BACE1) in Alzheimer's disease therapy: Elucidating its exosite-binding antibody and allosteric inhibitor. *Curr Med Chem.* 2022;29:114-35. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210608145357>
10. Kim H, Fraser S. Neural correlates of dual-task walking in people with central neurological disorders: A systematic review. *J Neurol.* 2022;269:2378-402 <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10944-5>
11. Firoz CK, Jabir NR, Khan MS, Mahmoud M, Shakil S, Damanhoury GA, *et al.* An overview on the correlation of neurological disorders with cardiovascular disease. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.09.003>
12. Akata T. Cellular and molecular mechanism regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic Ca²⁺ concentration and the Ca²⁺- dependent regulation of vascular tone. *J Anesth.* 2007;21:220-31. <https://doi.org/10.1007/s00540-006-0487-5>
13. Brandenburg VM, Krammann R, Gottsch C, Kaesler N. Update on cardiovascular calcification. *Nephrologe.* 2017;12:168-72. <https://doi.org/10.1007/s11560-017-0141-2>
14. Severi S, Bolasco P, Badiali F, Concas G, Mancini E, Summa A, *et al.* Calcium profiling in hemodiafiltration: A new way to reduce the calcium overload risk without compromising cardiovascular stability. *Int J Artif Organs.* 2014;37:206-14. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000320>
15. Haas JS. A new measure for the strength of electrical synapses. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:378. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00378>
16. Michaelis ML. Ion transport systems and Ca²⁺ regulation in aging neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;747:407-18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44425.x>
17. Chami M, Checler F. Alterations of the endoplasmic reticulum (ER) calcium signaling molecular components in Alzheimer's disease. *Cells.* 2020;1:2577. <https://doi.org/10.3390/cells9122577>
18. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature.* 1993;361:315-25.
19. Squier TC, Bigelow DJ. Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis. *Front Biosci.* 2000;5:D504-26. <https://doi.org/10.2741/squier>
20. Mattson MP, LaFerla FM, Chan SL, Leissring MA, Shepel PN, Geiger JD. Calcium signaling in the ER: Its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2000;23:222-9. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01548-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01548-4)
21. Pittman JK. Vacuolar Ca²⁺ uptake. *Cell Calcium.* 2011;7:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2011.01.004>
22. Inesi G. Sequential mechanism of calcium binding and translocation in sarcoplasmic reticulum adenosine triphosphatase. *J Biol Chem.* 1987;262:16338-42. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)49260-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)49260-5)
23. Hasselbach W. Relaxation and the sarcotubular calcium pump. *Fed Proc.* 1964;23:909-12.
24. MacLennan DH. Purification and properties of an adenosine triphosphatase from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1970;245:4508-18. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)63820-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)63820-2)
25. Manjarres IM, Rodríguez-García A, Alonso MT, García-Sancho J. The Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERC-A) is the third element in capacitative calcium entry. *Cell Calcium.* 2010;47:412-8. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.03.001>
26. Sweadner KJ, Donnet C. Structural similarities of Na, k-ATPase and SERC-A, the Ca²⁺ ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J.* 2001;356:685-704. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3560685>
27. Wuytack F, Raeymaekers L, Missiaen L. Molecular physiology of the SERC-A and SPCA pumps. *Cell Calcium.* 2002;32:279-305. <https://doi.org/10.1016/S0143416002001847>
28. Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERC-A pump isoforms: Their role in calcium transport and disease. *Muscle Nerve.* 2007;35:430-42. <https://doi.org/10.1002/mus.2074515>

29. Callen DF, Baker E, Lane S, Nancarrow J, Thompson A, Whitmore S, *et al.* Regional mapping of the Batten disease locus (CLN3) to human chromosome 16p12. *Am J Hum Genet.* 1991;49:1372-7.
30. Odermatt A, Taschner PE, Khanna VK, Busch HF, Karpati G, Jablecki CK, *et al.* Mutations in the gene-encoding SERC-A1, the fast twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, are associated with Brody disease. *Nat Genet.* 1996;14:191-4. <https://doi.org/10.1038/ng1096-191>
31. Salvador JM, Berengena M, Sepúlveda MR, Mata AM. Distribution of the intracellular Ca²⁺-ATPase isoform 2b in pig brain subcellular fractions and cross-reaction with a monoclonal antibody raised against the enzyme isoform. *J Biochem.* 2001;129:621-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a002899>
32. Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, *et al.* Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet.* 1999;21:271-7. <https://doi.org/10.1038/6784>
33. Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry.* 2002;7:424-7. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000989>
34. Misquitta CM, Ghosh P, Mwanjewe J, Grover AK. Role of cis-acting elements in the control of SERC-A2b Ca²⁺ pump mRNA decay by nuclear proteins. *Biochem J.* 2005;388:291-7. <https://doi.org/10.1042/BJ20041568>
35. Li SH, Zhao F, Tang QL, Xi CC, He J, Wang YJ, *et al.* Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERC-A2b) mediates oxidation-induced endoplasmic reticulum stress to regulate neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2022;179:2016-36. <https://doi.org/10.1111/bph.15744>
36. Gallego-Sandín S, Alonso MT, García-Sancho J. Calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) reduces the calcium content of the endoplasmic reticulum (ER) and triggers ER stress. *Biochem J.* 2011;437:469-75. <https://doi.org/10.1042/BJ20110479>
37. Taipa R, Pinho J, Melo-Pires M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol.* 2012;3:1-13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00068>
38. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1994;344:769-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92338-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92338-8)
39. Dahl R. A new target for Parkinson's disease: Small molecule SERCA activator CDN1163 ameliorates dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. *Bioorg Med Chem.* 2017;25:53-7. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.008>
40. Krajnak K, Dahl R. A new target for Alzheimer's disease: A small molecule SERC-A activator is neuroprotective in vitro and improves memory and cognition in APP/PS1 mice. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018;28:1591-4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.052>
41. López OL. The growing burden of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care.* 2011;17(Suppl.13):S339-45.
42. Park SW, Zhou Y, Lee J, Ozcan U. Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b is a major regulator of endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:19320-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012044107>
43. Lin JH, Walter P, Yen TSB. Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Ann Rev Pathol.* 2008;3:399-425. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151434>
44. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:519-29. <https://doi.org/10.1038/nrm2199>
45. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: Disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:1013-30. <https://doi.org/10.1038/nrd2755>
46. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.* 2008;454:455-62. <https://doi.org/10.1038/nature07203>
47. Thastrup O, Cullen PJ, Drobak BK, Hanley MR, Dawson AP. Thapsigargin, a tumor promoter, discharges intracellular Ca²⁺ stores by specific inhibition of the endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:2466-70. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.7.2466>

48. Aulestia FJ, Redondo PC, Rodríguez-García A, Rosado JA, Salido GM, Alonso MT, *et al.* Two distinct calcium pools in the endoplasmic reticulum of HEK-293T cells. *Biochem J.* 2011;435:227-35. <https://doi.org/10.1042/BJ20101427>
49. Sordi G, Goti A, Young HS, Palchetti I, Tadini-Buninsegni F. Stimulation of Ca²⁺-ATPase transport activity by a small-molecule drug. *Chem Med Chem.* 2021;16:3293-99. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100350>
50. Zhang W, Ye F, Pang N, Kessi M, Xiong J, Chen S, *et al.* Restoration of Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity functions as a pivotal therapeutic target of anti-glutamate-induced excitotoxicity to attenuate endoplasmic reticulum Ca²⁺ depletion. *Front Pharmacol.* 2022;13:877175. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.877175>

Original article

Serum nitric oxide concentration in generalized chronic and aggressive periodontitis in the Mexican population is not related to the severity of the disease.

Martha Graciela Fuentes-Lerma¹, Ana Lourdes Zamora-Pérez¹, Cecilia Robles-Gómez¹, Celia Guerrero-Velázquez¹, Jorge Peregrina-Sandoval², Melva Gutiérrez-Angulo³, Rocío Patricia Mariaud-Schmidt¹

¹ Instituto de Investigación en Odontología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

² Laboratorio de Inmunobiología, Departamento de Biología Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

³ Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Received: 10/08/2022

Accepted: 07/12/2022

Published: 13/01/2023

Citation:

Fuentes-Lerma MG, Zamora-Pérez AL, Robles-Gómez C, Guerrero-Velázquez C, Peregrina-Sandoval J, Gutiérrez-Angulo M, *et al.* Serum nitric oxide concentration in generalized chronic and aggressive periodontitis in the Mexican population is not related to the severity of the disease. *Biomédica*. 2023;43:61-68.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6690>

Corresponding author:

Rocío Patricia Mariaud-Schmidt, Instituto de Investigación en Odontología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, Colonia Independencia, Guadalajara, 44340 México
Telephone number: (52) (33) 1058-5200 (ext. 33747);
fax: (52) (33) 1058-5200 (ext. 33747)
rocio.mariaud@academicos.udg.mx

Author's contributions:

Martha Graciela Fuentes-Lerma: Conceptualization, data curation, investigation, methodology and project administration.

Ana Lourdes Zamora-Pérez: Formal analysis, investigation, and project administration.

Cecilia Robles-Gómez: Formal analysis, methodology, project administration and writing.

Celia Guerrero-Velázquez: Conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, project administration and writing.

Jorge Peregrina Sandoval: Formal analysis, project administration and methodology.

Melva Gutiérrez-Angulo: Data curation, formal analysis, investigation, and writing.

Rocío Patricia Mariaud-Schmidt: Data curation, formal analysis, investigation, conceptualization, methodology and writing.

Funding:

This study was supported by the Periodontology Postgraduate Program, CUCS, from the University of Guadalajara.

Conflicts of interest:

The authors declared no conflict of interest.

Introduction: Periodontitis is an inflammatory disease that affects the supporting tissues of teeth, the effects of excess of nitric oxide, may contribute to the symptoms of periodontitis.

Objective: To determine the serum nitric oxide concentration in generalized chronic and aggressive periodontitis patients and to compare it with a healthy subject group from the Mexican population.

Materials and methods: A case and control study was performed. Sixty-nine individuals were recruited from the *Clinica de Posgrado de Periodoncia* of the *Centro Universitario de Ciencias de la Salud*, Universidad de Guadalajara, México. Patients with clinical features of generalized chronic periodontitis (GCP group, n=19), generalized aggressive periodontitis (GAP group, n=11), and a group of healthy subjects (HS group, n=39) were included in the study. Informed consent was obtained from each subject, and serum nitric oxide concentration was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Nitric oxide concentration in the study groups was greater in the GCP group ($462.57 \pm 16.57 \mu\text{mol/L}$) than in the GAP group ($433.84 \pm 18.61 \mu\text{mol/L}$) and the HS group ($422.46 \pm 12.07 \mu\text{mol/L}$). A comparison using Student's t-test (one-tailed) between healthy subjects and generalized chronic periodontitis showed borderline significance ($p < 0.04$), whereas no significant differences were observed in HS and GAP groups, with a p-value of 0.64, and the GAP vs. GCP p-value was 0.33.

Conclusion: The serum nitric oxide concentration observed in the present study suggests that nitric oxide plays a major role in the inflammatory process, which cannot necessarily be linked to the severity of the disease and periodontal tissue destruction.

Keywords: periodontitis; nitric oxide; aggressive periodontitis; chronic periodontitis; alveolar bone loss.

La concentración de óxido nítrico en suero de pacientes con periodontitis agresiva y crónica generalizada no está relacionada con la gravedad de la enfermedad.

Introducción. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos de soporte dental; los efectos del exceso de óxido nítrico pueden contribuir a los síntomas de la periodontitis.

Objetivo. Determinar la concentración de óxido nítrico en el suero de los pacientes con periodontitis agresiva y crónica generalizada, y compararla con la de individuos sanos de población mexicana.

Materiales y métodos. Se trata de un estudio de casos y controles. Se incluyeron 69 individuos de la Clínica de Posgrado de Periodoncia del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Se dividieron en tres grupos: pacientes con periodontitis crónica generalizada (GCP, n=19), pacientes con periodontitis agresiva generalizada (GAP, n=11) e individuos sanos periodontalmente (HS, n=39). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Se utilizó la prueba ELISA para medir la concentración de óxido nítrico en suero.

Resultados. Las concentraciones de óxido nítrico observadas fueron mayores en el grupo GCP ($462,57 \pm 16,57 \mu\text{mol/L}$) que en los grupos GAP ($433,84 \pm 18,61 \mu\text{mol/L}$) y HS ($422,46 \pm 12,07 \mu\text{mol/L}$). La comparación entre HS y GCP mediante la prueba estadística t de Student (una cola), mostró diferencias significativas ($p < 0,04$), y no se observaron diferencias entre los grupos HS y GAP ($p = 0,64$), ni entre GAP y GCP ($p = 0,33$).

Conclusiones. La concentración de óxido nítrico en suero, observada en el presente estudio, sugiere que el óxido nítrico desempeña un importante papel en el proceso inflamatorio, lo que no necesariamente está ligado a la gravedad de la enfermedad ni a la destrucción del tejido periodontal.

Palabras clave: periodontitis; óxido nítrico; periodontitis agresiva; periodontitis crónica; pérdida de hueso alveolar.

Periodontal disease contributes significantly to the international burden of oral disease and is one of the most important dental diseases affecting human society at high prevalence rates (1). Seventy percent of the global population has presented with damage to periodontal supporting tissues (2). Periodontitis is an inflammatory disease that involves the supporting dental tissues, leading to the large destruction of connective tissue junctions and the alveolar bone (3,4).

Periodontitis is associated with gram-negative bacteria, including *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, which trigger macrophages to produce nitric oxide (NO) and proinflammatory molecules such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) (5-7).

Aggressive periodontitis affects adolescents and young adults. It shows an accelerated destruction of periodontal tissues with alveolar bone loss in otherwise clinically healthy subjects (8,9). In comparison, chronic periodontitis is the most frequent form of periodontitis and is characterized by the moderate evolution of periodontal attachment loss in older individuals (10).

Nitric oxide is now accepted as a prevalent biological mediator in many organisms. In mammals, nitric oxide is involved in several intercellular and intracellular activities, such as blood vessel dilation, neuronal intermediary, cytotoxicity, regulation of the cardiac rhythm and cellular respiration activities (11). Nitric oxide also acts as an important endogenous inhibitor of platelet and neutrophil aggregation and adherence to the normal endothelium (12).

Nitric oxide originates from a cluster of isoenzymes denominated nitric oxide synthases (NOS), which exist as three specific isoforms: endothelial NOS (eNOS), neural NOS (bNOS), and inducible NOS (iNOS). eNOS and bNOS deliver a limited amount of nitric oxide for a brief time following receptor stimulation. In contrast, iNOS is expressed due to proinflammatory mechanisms and generates a high volume of nitric oxide for longer periods.

The progression of chronic harmful inflammation of the periodontium may be a disrupted process. The effects of spare nitric oxide in the gingival mucosal tissue could contribute to the progression of the most frequent clinical signs of periodontitis in humans. The vasodilatory action of nitric oxide could be related to gingival redness, and gingival swelling may be provoked by the increase in the permeability of blood vessels induced by nitric oxide. The enlarged propensity of gingival tissue to bleed on probing may demonstrate the inhibitory mechanism of nitric oxide on platelet aggregation and the inhibitory activity of nitric oxide on adhesion (13).

A high concentration of nitric oxide produced locally is crucial in nonspecific host defense because of its cytotoxic activity against several organisms, as well as tumor cells. Nitric oxide released by eNOS plays a role in maintaining periodontal vascular perfusion (13).

Reher, *et al.*, were the first to show that the salivary nitric oxide concentration is associated with the severity of periodontitis, allowing to differentiate between

moderate and advanced chronic periodontitis. They proposed that NOS inhibitors could be valuable in the treatment of periodontal disease (14).

This study aimed to measure the serum nitric oxide concentration in patients with generalized chronic and aggressive periodontitis and compare it with that of healthy subjects.

Material and methods

Sixty-nine individuals were recruited from the *Clínica de Posgrado de Periodoncia, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara*. Patients with clinical features of generalized chronic and aggressive periodontitis and healthy subjects were included in the study (8).

Medical and dental records were taken from all participants. None had a history of current smoking or systemic disease; or had received antibiotic, immunomodulatory, or anti-inflammatory drugs; or had received periodontal treatment within the previous six months. Pregnant and breastfeeding women were excluded from the study. The purpose of the study was explained fully to each participant before they were accepted into the study.

Institutional ethics review committee approval for the study was obtained (CI-01715), and informed consent was obtained from each participant in accordance with the 2013 Helsinki Declaration.

Clinical parameters (PD: probing depth, CAL: clinical attachment level, and %BoP: bleeding on probing) were measured at six sites per tooth (mesiobuccal, midbuccal, distobuccal, distolingual, midlingual, and mesiolingual) using a periodontal probe (15 mm, probe tip diameter 0.5 mm; University of North Carolina UNC-15 Hu-Friedy® [Hu-Friedy, Chicago, IL, USA]) by a single researcher.

The individuals enrolled were classified according to the clinical and radiographic criteria proposed by the International World Workshop for a Classification of Periodontal Disease and Conditions 1999 (8).

Generalized chronic periodontitis group

This study group included 19 patients (15 women and 4 men, aged 35 to 60 years old of age; mean age 48 ± 10 years). The amount of destruction was consistent with local factors, including subjects with $\geq 30\%$ of sites with pockets, including a CAL of ≥ 5 mm and PD of ≥ 6 mm with radiographic evidence of alveolar bone loss (8).

Generalized aggressive periodontitis group

This study group comprised 11 patients (10 women and 1 man ranging in age from 16 to 42 years of age; mean age 29 ± 6 years); they had a family history of ≥ 1 family member with severe periodontal damage. They showed radiographic evidence of severe alveolar bone loss and clinical attachment loss minimum of ≥ 5 mm in eight or more teeth, at least three of which were not central incisors or first molars, and PD ≥ 6 mm (8).

Healthy subjects

This study group included 39 participants (22 women and 17 men ranging in age from 18 to 30 years of age; mean age 24 ± 7 years) without history of systemic diseases or tobacco smoking and health status (without

clinical inflammation or BoP, with ≤ 3 mm of PD, and no evidence of CAL or radiographic bone loss) (8).

Nitric oxide quantification

Venous blood from patients and healthy subjects was collected, and serum samples were separated by centrifugation at 900g (10 minutes). The obtained samples were stored and frozen immediately at -70 °C until analysis. Serum nitric oxide levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA for total NO/Nitrite/Nitrate ELISA kit, catalog number KGE001). Optical density was measured in a microplate reader set to 450 nm with wavelength correction at 540 nm. The concentrations were calculated with the standard curve included in each assay kit and were expressed as $\mu\text{mol/L}$.

Statistical analysis

Clinical and demographic parameters in the study groups were determined by Student's t-test and Fisher's exact test, respectively. The nitric oxide concentration was compared among the three groups using Student's t-test. Significance was considered at a p value ≤ 0.05 .

Results

Demographic characteristics and periodontal clinical parameters

In terms of age, a difference was observed: the HS group was younger than the GCP group ($p < 0.0001$); also, the comparison of the GCP vs. GAP groups showed a significant difference ($p < 0.0001$). In terms of sex, women predominated in all the study groups and did not exhibit differences.

Among the periodontal clinical parameters, PD demonstrated statistical significance between the HS vs. GCP and HS vs. GAP groups ($p < 0.0001$) in both cases when using Student's t test (table 1).

The serum nitric oxide concentrations are presented as the means \pm standard deviations. The nitric oxide concentration did not differ significantly between the GAP group (433.84 ± 18.61 $\mu\text{mol/L}$) and the GCP group (462.57 ± 16.57 $\mu\text{mol/L}$) or between the GAP group and the HS group (422.46 ± 12.07 $\mu\text{mol/L}$). The comparative analysis was only significant between GCP and HS, but it showed borderline significance ($p = 0.04$) (table 1).

Table 1. Clinical parameters and serum nitric oxide concentration in study groups

	HS (n=39)	GCP (n=19)	GAP (n=11)	HS vs. GCP p value	HS vs. GAP p value	GCP vs. GAP p value
Age (years) (mean \pm SD)	24 \pm 7	48 \pm 10	29 \pm 6	0.00*	0.03*	0.00*
Female (n)	22	15	10	0.14**	0.07**	0.62**
Male (n)	17	4	1	-	-	-
PD (mm)	1.02 \pm 0.32	4.02 \pm 1.02	4.30 \pm 1.12	0.00*	0.00*	0.49*
CAL (mm)	0	4.65 \pm 1.59	4.89 \pm 1.55	-	-	0.69*
BoP (%)	0	100	100	-	-	-
Serum nitric oxide concentration (mean \pm SD)	422.46 \pm 12.07	462.57 \pm 16.57	433.84 \pm 18.61	0.04*	0.64*	0.33*

Significantly different $p \leq 0.05$; HS: healthy subject group; GCP: chronic periodontitis; GAP: generalized aggressive periodontitis; PD: probing depth; CAL: clinical attachment level; BoP: bleeding on probing

* t Student (one tailed)

** Fisher exact test

Discussion

The participation of nitric oxide in physiological actions depends on its origin, duration, and concentration (15). Moreover, as Wadhwa, *et al.* (16), concluded that nitric oxide levels in saliva and serum are positive clues to estimate the illness condition of periodontal tissues (16), and as Schmidt, *et al.* (17), described that nitric oxide also exhibits anti-inflammatory effects. It plausibly acts in two pathways, where decreased levels inhibit, and large concentrations worsen the inflammatory process (17). In addition, Wang, *et al.* (18), found that the nitric oxide present in the serum substantially increased with periodontitis evolution ($p < 0.00$) in a rat model of periodontitis (18).

Contrary to Schmidt, *et al.* (17), and Wang, *et al.* (18), in our study, we observed high concentrations of nitric oxide in the GCP group compared to the HS group ($p = 0.04$), which demonstrated a moderate pattern of periodontal tissue destruction compared to the GAP group, which exhibited severe periodontal destruction and alveolar bone loss (8). Reher, *et al.* (14), found that nitric oxide concentrations in saliva are higher in patients with chronic periodontitis than in healthy people and are related to the severity of the disease. Interestingly, Scarel-Caminaga, *et al.*, reported higher levels of salivary nitric oxide in periodontally healthy subjects than in chronic periodontitis patients (19).

In contrast to Reher, *et al.* (14), and Scarel-Caminaga, *et al.* (19), in the present study, we found differences between nitric oxide concentrations in the serum of GCP patients and the HS group ($p = 0.04$) but not in the GAP and HS groups or between GCP and GAP; this behavior suggests that the severity of the disease is not related to the nitric oxide concentration in serum. Nevertheless, at decreased levels, nitric oxide exhibits cytoprotective functions (15) and may be essential for normal osteoclast activity (20); meanwhile, at increased concentrations, nitric oxide provokes cytotoxic effects in cancer cells and induces apoptosis (15,21).

The differences in nitric oxide concentration in GCP vs. HS could be explained by the fact that nitric oxide participates as a biomessenger of bone loss induced by inflammation (22). Sakurai, *et al.* (23), illustrated that nitric oxide might participate as a mediator of connective tissue destruction in arthritis (21), an inflammatory disease. This was also observed by Hukkanen, *et al.* (24), in metabolic bone and inflammatory diseases, where an imbalance between bone deposition and resorption provokes a loss of bone tissue related to postmenopausal osteoporosis, Paget's disease, rheumatoid arthritis, and periodontal disease.

With respect to the origin of nitric oxide, McCarty, *et al.* (25), described that a moderate concentration of nitric oxide produced by eNOS plays a vital physiological role in maintaining bone density by stimulating new bone formation (25). Additionally, MacIntyre, *et al.* (26), noted that high nitric oxide production by endothelial cells in bone plays a physiological role by regulating the activity of osteoclasts, which probably limited the alveolar bone damage observed in the GCP group in the present study.

On the other hand, Daghigh, *et al.* (27), found that nitric oxide and iNOS concentrations are higher in fibroblasts from gingival tissue in patients with periodontitis than in cells of healthy subjects (27), and Sun, *et al.* (28), described higher iNOS levels in gingival tissue in rats with periodontitis than in the control group. In this regard, Lappin, *et al.* (29), and Batista, *et al.* (30),

concluded that the iNOS concentration is elevated in biopsy tissue from patients with periodontitis compared with healthy tissue. Interestingly, Fukada, *et al.* (31), described that in iNOS^{-/-} mice with experimental periodontitis, nitric oxide deficiency is related to an imbalance in osseous tissue resorption-modulating factors, which trigger serious bone loss when stimulated by disease (31). Likewise, iNOS activation by cytokines inhibits the function of osteoblasts *in vitro* and stimulates osteoblast apoptosis (32).

The involvement of nitric oxide and NOS in apposition and bone resorption is controversial. Fukada, *et al.* (31), and Ralston, *et al.* (33), noted that decreased nitric oxide production by iNOS causes bone resorption, although Löwik, *et al.* (34), and Herrera, *et al.* (35), reported that iNOS inhibits bone resorption. In contrast, Armour, *et al.* (36), reported that eNOS is fundamental for differentiation and osteoblast activity and that its failure is related to decreased bone mass.

Additionally, MacIntyre, *et al.* (26), noted that the increase in nitric oxide production by endothelial cells (eNOS) inhibits bone resorption. In this regard, we did not observe differences in serum nitric oxide concentration among the GAP vs. HS and GAP vs. GCP groups. Although aggressive periodontitis has been described as a severe destruction pattern of alveolar bone in a short time (8), the lack of significant differences between these groups could be related to other risk factors, such as genetics involved in aggressive periodontitis development. Familial aggregation might be an interesting topic to explore, since a few genes have been described as important players involved in aggressive periodontitis in several populations, such as NOD2 (37,38).

Our results allow us to infer that iNOS and eNOS, along with other mechanisms or related metabolic pathways, probably account for the severity of alveolar bone loss in periodontitis. It is likely that the pathways that activate NOS, which produces nitric oxide, differ between generalized aggressive and chronic periodontitis, and in healthy subjects; the difference in pathways is probably related to the damage observed in these patients. Additionally, time-dependent effects and concentrations could participate in the phenotypic consequences of periodontitis.

Supplementary studies are required to address the role of nitric oxide in periodontitis. The higher serum nitric oxide concentration in patients in the GCP group suggests that nitric oxide plays a major and selective role in the inflammatory process and that the nitric oxide concentration and origin are probably not related to the severity of the disease.

References

1. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO Approach. *J Periodontol.* 2005;76:2187-93. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.12.2187>
2. Oppermann RV, Haas AN, Rösing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol* 2000. 2015;67:13-33. <https://doi.org/10.1111/prd.12061>
3. Balwant R, Simmi K, Rajnish J, Suresh C. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci.* 2008;50:53-6. <https://doi.org/10.2334/josnurd.50.53>
4. Papapanou PN, Sanz M, Budunelli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl.1):S173-S82. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
5. Skaleric U, Gaspirc B, McCartney-Francis N, Masera A, Wahl S. Proinflammatory and antimicrobial nitric oxide in gingival fluid of diabetic patients with periodontal disease. *Infect Immun.* 2006;74:7010-3. <https://doi.org/10.1128/IAI.00071-06>

6. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Sys Evol Microbiol*. 2006;56:2135-46. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.64207-0>
7. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9:248-66. <https://doi.org/10.1177/10454411980090030101>
8. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-7. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
9. Tonetti M, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:39-52. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.39>
10. Flemmig T, Lindhe J, Niklaus L. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:32-7. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.32>
11. Groves J, Wang C. Nitric oxide synthase: Models and mechanisms. *Curr Opin Chem Biol*. 2000;4:687-95. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(00\)00146-0](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(00)00146-0)
12. Stangl K, Cascorbi I, Laule M, Klein T, Stangl V, Rost S, *et al*. High CA repeat numbers in intron 13 of the endothelial nitric oxide synthase gene and increased risk of coronary artery disease. *Pharmacogenetics*. 2000;10:133-40. <https://doi.org/10.1097/00008571-200003000-00005>
13. Lohinai Z, Szabó C. Role of nitric oxide in physiology and pathophysiology of periodontal tissues. *Med Sci Monit*. 1998;4:1089-95.
14. Reher V, Zenóbio E, Costa F, Reher P, Soares R. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2007;47:271-6. <https://doi.org/10.2334/josnusd.49.271>
15. Choudhari S, Chaudhary M, Bagde S, Gadail A, Joshi V. Nitric oxide and cancer: A review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:118. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-118>
16. Wadhwa D, Bey A, Hasija M, Moin S, Kumar A, Aman S, *et al*. Determination of levels of nitric oxide in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*. 2013;43:215-20. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.5.215>
17. Schmidt H, Nau H, Wittfoht W, Gerlach J, Prescher K, Klein M, *et al*. Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 1988;154:213-216. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90101-x](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90101-x)
18. Wang Y, Huang X, He F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp Ther Med*. 2019;18:3929-35. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8044>
19. Scarel-Caminaga RM, Cera FF, Pigossi SC, Finoti LS, Kim YJ, Viana AC, *et al*. Inducible nitric oxide synthase polymorphisms and nitric oxide levels in individuals with chronic periodontitis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1128. <https://doi.org/10.3390/ijms18061128>
20. Brandi M, Hukkanen M, Umeda T, Moradi-Bidhendi N, Bianchi S, Gross S, *et al*. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2954-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.2954>
21. Brennan P, Thomas G, Langdon J. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol*. 2003;48:93-100. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(02\)00183-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(02)00183-8)
22. Grabowski P, England A, Dykhuizen R, Copland M, Benjamin N, Reid DM, *et al*. Elevated nitric oxide production in rheumatoid arthritis: Detection using the fasting urinary nitrate: Creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 1996;39:643-7. <https://doi.org/10.1002/art.1780390416>
23. Sakurai H, Koshaka H, Lui M, Higashiyama H, Hirata Y, Kanno K, *et al*. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest*. 1995;96:2357-63. <https://doi.org/10.1172/JCI118292>
24. Hukkanen M, Hughes F, Buttery L, Gross S, Evans T, Seddon S, *et al*. Cytokine-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by mouse, rat and human osteoblast-like cells and its functional role in osteoblast metabolic activity. *Endocrinology*. 1995;136:5445-53. <https://doi.org/10.1210/endo.136.12.7588294>
25. McCarty M. Supplemental arginine and high dose folate may promote bone health by supporting the activity of endothelial-type nitric oxide synthase in bone. *Med Hypotheses*. 2005;64:1030-3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.10.036>

26. MacIntyre I, Zaidi M, Toehidul A, Datta H, Moonga B, Lidbury P, *et al.* Osteoclastic inhibition: An action of nitric oxide not mediated by cyclic GMP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:2936-40. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.7.2936>
27. Daghigh F, Borghaei R, Thornton R, Bee J. Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. *J Periodontol*. 2002;73:392-400. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.4.392>
28. Sun S, Zhang D, Wu Y, Yan L, Liu J, Pan C, *et al.* The expression of the inducible nitric oxide synthase in the gingiva of rats with periodontitis and diabetes mellitus. *Arch Oral Biol*. 2020;112:104652. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104652>
29. Lappin D, Kjeldsen M, Sander L, Kinane D. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. *J Periodontal Res*. 2000;35:369-73. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2000.035006369.x>
30. Batista A, Silva T, Chun J, Lara V. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Dis*. 2002;8:254-60. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.02852.x>
31. Fukada S, Silva T, Saconato I, Garlet G, Ávila-Campos M, Silva J, *et al.* iNOS-derived nitric oxide modulates infection-stimulated bone loss. *J Dent Res*. 2008;87:1155-9. <https://doi.org/10.1177/154405910808701207>
32. Damoulis P, Hauschka P. Nitric oxide acts in conjunction with pro-inflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1997;12:412-22. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.3.412>
33. Ralston S, Ho L, Helfrich M, Grabowski P, Johnston P, Benjamin N. Nitric oxide: A cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1040-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100708>
34. Löwik C, Nibbering P, van de Ruit M, Papapoulos S. Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest*. 1994;93:1465-72. <https://doi.org/10.1172/JCI117124>
35. Herrera BS, Martins-Porto R, Maia-Dantas A, Campi P, Spolidorio LC, Costa SKP, *et al.* iNOS-derived nitric oxide stimulates osteoclast activity and alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2011;82:1608-15. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100768>
36. Armour K, Armour K, Gallagher M, Gödecke A, Helfrich M, Reid D, *et al.* Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrinology*. 2001;142:760-6. <https://doi.org/10.1210/endo.142.2.7977>
37. Sudo T, Okada Y, Ozaki K, Urayama K, Kanai M, Kobayashi H, *et al.* Association of NOD2 mutations with aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2017;96:1100-5. <https://doi.org/10.1177/0022034517715432>
38. Mizuno N, Kume K, Nagatani Y, Matsuda S, Iwata T, Ouhara K, *et al.* Aggressive periodontitis and NOD2 variants. *J Hum Genet*. 2020;65:841-6. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0777-z>

Artículo original

Investigaciones cualitativas en salud pública publicadas en revistas biomédicas colombianas entre el 2011 y el 2021

Rodolfo Rodríguez-Gómez

Asesor metodológico en investigación en salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La investigación cualitativa busca comprender el sentido y la perspectiva de los individuos e indaga teniendo en cuenta el contexto. Este paradigma permite la interpretación y el estudio de los fenómenos desde su propia complejidad. En salud pública, la investigación cualitativa ha ganado terreno, pues permite estudiar aspectos subjetivos del proceso salud-enfermedad.

Objetivo. Describir y analizar las investigaciones cualitativas en temas de salud pública publicadas en revistas colombianas entre el 2011 y el 2021.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo sobre las investigaciones cualitativas en salud pública publicadas en revistas colombianas entre el 2011 y el 2021.

Resultados. Se incluyeron 81 artículos. La revista con mayor cantidad de publicaciones fue la *Revista de Salud Pública* (44,4 %). El año con mayor producción correspondió al 2019 y el principal diseño fue la teoría fundamentada (17,3 %). En el 79 % de los artículos, las mujeres fueron el autor principal y la enfermería constituyó la profesión más frecuente de formación de pregrado. El tema más frecuente fue el VIH/sida (12,3 %), seguido por el cáncer (11,1%). En el 24,6 % de los estudios, se utilizó un *software* para el análisis.

Conclusiones. Las investigaciones cualitativas en salud pública han tenido una dinámica variable en la producción científica entre el 2011 y el 2021. Pese a sus bondades, la adopción de programas informáticos para el análisis cualitativo es escasa. La enfermería se destaca como el área que concentra la mayor cantidad de estudios cualitativos en salud pública con aportes en temáticas como COVID-19 y VIH/sida.

Palabras clave: investigación cualitativa; salud pública; artículo de revista; revistas electrónicas; entrevista; Colombia.

Qualitative public health research published in Colombian biomedical journals between 2011 and 2021

Introduction: Qualitative research seeks to understand the meaning and perspective of individuals and investigates considering the context. This paradigm allows the interpretation and study of phenomena from their own complexity. In public health, qualitative research has gained ground, as it allows the study of subjective aspects of the health-disease process.

Objective: To describe and analyze qualitative research on health issues published in Colombian journals between 2011 and 2021.

Materials and methods: A descriptive study on qualitative health research published in Colombian journals between 2011 and 2021 was carried out.

Results: Eighty-one articles were included. The journal with the highest number of publications was the *Revista de Salud Pública* (44.4%). The year with the highest production corresponded to 2019 and the main design was the fundamental theory (17.3%). In 79% of the articles, women were the main author and nursing was the most frequent profession of undergraduate training. The most frequent topic was HIV/AIDS (12.3%), followed by cancer (11.1%). In 24.6% of the studies, a software was used for the analysis.

Conclusions: Qualitative research in public health has had a variable dynamic in scientific production between 2011 and 2021. Despite its benefits, the adoption of computer programs for qualitative analysis is rare. Nursing stands out as the area that concentrates the largest number of qualitative studies in public health with contributions on topics such as COVID-19 and HIV/AIDS.

Keywords: Qualitative research; public health; journal article; electronic journals; interview; Colombia.

Recibido: 29/01/2022

Aceptado: 09/12/2022

Publicado: 16/12/2022

Citación:

Rodríguez-Gómez R. Investigaciones cualitativas en salud pública publicadas en revistas biomédicas colombianas entre el 2011 y el 2021. *Biomédica*. 2023;43:69-82.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6476>

Correspondencia:

Rodolfo Rodríguez-Gómez
Teléfono: (322) 317 9993
fitopolux@hotmail.com

Contribución de los autores:

Financiación:

Ninguna persona o entidad ha contribuido financieramente en el desarrollo de este artículo.

Conflicto de intereses:

No existe ninguno.

La investigación cualitativa es aquella que, enmarcada en el paradigma naturalista, busca comprender los significados, el sentido y la perspectiva de los individuos y, al mismo tiempo, cómo esas perspectivas se construyen según los contextos sociales y culturales (1). Es un tipo de investigación flexible que permite una interacción cíclica entre los datos y el investigador, siempre con la pregunta de investigación como elemento guía del proceso.

El paradigma cualitativo se fundamenta en el razonamiento inductivo, usa múltiples fuentes de datos como textos e imágenes y busca entender la particularidad (1), al tiempo que estudia los fenómenos desde su propia complejidad (2). Dado que busca obtener datos en su entorno natural, a la investigación cualitativa también se le denomina *naturalista*. Comprende investigaciones que generan resultados a los que no se llega por medio de análisis estadísticos (3) y puede dar cuenta de las experiencias personales, las motivaciones, los comportamientos y los movimientos sociales (3).

La investigación cualitativa no es producto de una sola rama del saber, ni resultado de la evolución lineal del conocimiento. Por el contrario, su nacimiento y desarrollo han sido intrincados, y en ello han contribuido en grado variable la filosofía, la antropología, la sociología, la psicología y la educación. Esto es relevante, pues varias de estas áreas del saber también aportan en el complejo campo de la salud pública, en el cual, a su vez, participan la demografía, la economía de la salud, la epidemiología y la medicina clínica, entre otras.

La investigación cualitativa guarda distancia con la medición y la cuantificación, para dar cabida a la comprensión, la interpretación y el surgimiento de la teoría, como es el caso de la teoría fundamentada (3). Las herramientas cualitativas son diversas como, por ejemplo, los grupos focales, los diarios de campo, la observación participante, los relatos de vida y, principalmente, las entrevistas. Cabe resaltar que, en este tipo de investigación, el investigador representa el principal instrumento; por ende, debe contar con habilidades como pensar de manera crítica, interpretar y analizar en contexto (4).

Durante mucho tiempo existió una profunda brecha entre la investigación cualitativa y el área de la salud, donde ha dominado el paradigma cuantitativo. No obstante, en los últimos años, la salud pública ha encontrado en la investigación cualitativa un aliado para dar respuesta a preguntas que no son propias del paradigma cuantitativo y a las que no se puede dar respuesta con él. Como aportes de la investigación cualitativa al área de la salud pública, vale la pena destacar el abordaje de aspectos culturales del proceso de salud-enfermedad, además del estudio sobre creencias, comportamientos, actitudes, motivaciones y percepciones de problemas de salud pública por parte de diferentes actores sociales (5).

Asimismo, la investigación cualitativa puede aportar en el análisis de las barreras de los programas de salud pública, en el estudio de aspectos subjetivos como el autocuidado, y en la aproximación a las experiencias con el sistema de salud, las enfermedades, los profesionales de la salud y los tratamientos.

Con las múltiples estrategias para abordar los fenómenos, la investigación cualitativa contribuye a complementar el arsenal investigativo de la salud pública (6). Además, en sintonía con la multidisciplinariedad propia de la salud pública, los métodos y enfoques de la investigación cualitativa se

ajustan de forma idónea a ella, ya que, ante los problemas emergentes, se han gestado nuevas preguntas que requieren diferentes abordajes y aproximaciones. Los tópicos en los que la investigación cualitativa puede contribuir al área de la salud pública son múltiples como, por ejemplo, salud reproductiva, VIH/sida, salud mental, salud materno-infantil, atención primaria en salud, violencia, salud comunitaria, consumo de sustancias psicoactivas y suicidio, entre otros.

Por tanto, considerando el creciente interés del sector de la salud pública en Colombia por la investigación cualitativa, el propósito de este estudio fue revisar la literatura y hacer un análisis crítico de la información existente sobre investigaciones cualitativas en temas de salud pública, y que fueron publicadas en revistas biomédicas colombianas entre los años 2011 y 2021.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión de la literatura enfocada en artículos originales producto de investigaciones cualitativas que se encuentran disponibles en internet y que se han publicado en revistas biomédicas colombianas durante el periodo 2011-2021. Este estudio toma indicadores de contenido y metodológicos, pero no incluye indicadores de productividad y citación. Se consultaron revistas indexadas en sistemas de información como Latindex, Scielo, Redalyc y Scimago, entre otros. Se incluyeron artículos originales y se excluyeron artículos con enfoques mixtos (cualitativo y cuantitativo). Se recuperó información que se consideró relevante, como el nombre del artículo, la revista, el año de publicación, el tema principal, el autor principal, el número de autores, el número de participantes, el uso de *software*, el enfoque del estudio, el tipo de muestreo y el número de referencias.

No se realizó cálculo de muestra ni se estableció restricción idiomática. La búsqueda de información se hizo teniendo en cuenta el listado de revistas biomédicas colombianas consultado en Publindex (<https://scientificominciencias.gov.co/publindex/#/noticias/lista>). Se consultaron los sitios web de cada una de las revistas biomédicas y se realizaron las búsquedas respectivas. En cada sitio web, se utilizó el filtro para establecer un periodo de búsqueda entre los años 2011 y 2021. Se incluyeron artículos producto de investigaciones cualitativas relacionados con temas de salud pública, publicados en revista colombianas.

Criterios de selección

1. Artículos cualitativos publicados entre el 2011 y el 2021.
2. Artículos publicados en revistas colombianas del área de la salud.
3. Artículos enfocados en temas de salud pública.

Criterios de exclusión

1. Estudios mixtos (cualitativos/cuantitativos)

La indexación de las revistas se verificó en Publindex (Sistema de Indexación y Homologación de Revistas Especializadas de Ciencia Tecnología e Innovación - Colombia), y visitando el sitio web de cada revista donde se especifica la indexación en portales como Scimago, Latindex, Scielo y Redalyc.

Terminología de búsqueda

Los términos utilizados fueron:

Descriptores (DeCS): investigación cualitativa, análisis cualitativo, entrevista, entrevistas grupales, grupos focales y teoría fundamentada.

Términos libres: cualitativo, fenomenológico, fenomenología, etnográfico, hermenéutico, técnica cualitativa y estudio de caso.

Se buscaron artículos en 47 revistas colombianas del área de la salud. Las búsquedas se llevaron a cabo visitando el sitio de web de cada revista y utilizando las palabras clave en los buscadores de cada revista. Las búsquedas se hicieron entre el 1° de septiembre y el 30 de noviembre de 2021 (cuadro 1).

Cuadro 1. Listado de revistas consultadas

Acta Colombiana de Psicología
Acta Médica Colombiana
Acta Neurológica Colombiana
Aquichán
Archivos de Medicina
Avances en Enfermería
Biomédica
Biosalud
CES Medicina
Colombia Médica
Escuela Colombiana de Rehabilitación
Hacia la promoción de la salud
Iatreia
Infectio
Investigación y Educación en Enfermería
Medicina UPB
MedUNAB
Revista Ciencias de la Salud
Revista Colombiana de Anestesiología
Revista Colombiana de Cirugía
Revista Colombiana de Enfermería
Revista Colombiana de Nefrología
Revista Colombiana de Neumología
Revista Colombiana de Psicología
Revista Colombiana de Psiquiatría
Revista Colombiana de Radiología
Revista Colombiana de Cancerología
Revista Colombiana de Cardiología
Revista Colombiana de Ciencias Biológicas
Revista Colombiana de Gastroenterología
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Revista Colombiana de Reumatología
Revista Cuidarte
Revista de Asma
Revista de Salud Pública
Revista Facultad de Medicina
Revista Facultad Nacional de Salud Pública
Revista Gerencia y Políticas de Salud
Revista Latinoamericana de Psicología
Revista Médica de Risaralda
Revista Médicas UIS
Revista Medicina
Revista UDCA Divulgación Científica
Salud UIS
Salud Uninorte
Universidad y Salud
Universitas Médica Javeriana

Extracción de datos

Para el proceso de extracción de datos de los artículos seleccionados, se construyó una matriz en el programa Microsoft Excel™. De cada artículo seleccionado, se obtuvieron los siguientes datos: título, año, idioma, revista, autor principal (como autor principal se consideró al que aparecía de primero entre los autores), número total de autores, *software* de análisis cualitativo utilizado, tipo de enfoque cualitativo, número de participantes, tipo de muestreo, estrategias de recolección de información, cantidad de referencias, formación académica de pregrado del autor principal, formación de posgrado del autor principal, afiliación institucional del autor principal y tipo de institución (pública o privada).

Procedimiento de análisis de información

Inicialmente, se hizo un listado de todas las revistas del área de salud consultando Pubindex. Se priorizó dicha lista, identificando aquellas relacionadas con temas de salud pública, con lo que se seleccionaron 47 revistas. El proceso de extracción y análisis de datos se dividió en varias fases. Inicialmente, se recuperaron los artículos, y se almacenaron en un archivo con el nombre y el año respectivo. En una segunda fase, se depuraron los listados obtenidos revisando en varias ocasiones los títulos y el resumen para verificar que el artículo correspondiera al tema de interés. En una tercera fase, los artículos se revisaron en detalle, analizando las diferentes secciones, especialmente la sección de materiales y métodos, para obtener los datos de interés. Para apoyar el análisis de la información se utilizó el *software* estadístico SPSS 23™.

Resultados

Del proceso de búsqueda de información entre el 2011 y el 2021, se eligieron 81 artículos originales que cumplieron los criterios de selección (cuadro 2). La revista en la que se publicó la mayor cantidad de artículos cualitativos enfocados en temas de salud pública, correspondió a la *Revista de Salud Pública*, con el 44,4 % (n=36) de las publicaciones incluidas en esta revisión, seguida por la revista *Avances en Enfermería*, con el 8,6 % (n=7) de los artículos (cuadro 3).

En cuanto al año de publicación, el 2019 se destaca como aquel con mayor número de artículos cualitativos en salud pública, con 12 artículos, seguido por el 2011, con 11 artículos. Desde el 2019, se evidencia una tendencia a la baja en el número de este tipo de publicaciones (figura 1).

Según el idioma de publicación, el 86 % (n=70) de los artículos se publicaron en español, el 7,4 % (n=6) se publicaron en portugués y, el 6 % (n=5), en inglés. En cuanto a los principales temas en los cuales se enfocaron los artículos, en el 12,3 % (n=10) de los artículos, el VIH/sida fue el tema predominante, seguido por el cáncer con el 11,1 % (n=9), la atención primaria en salud con el 7,4 % (n=6), y la salud sexual y reproductiva con el 7,4 % (n=6) (cuadro 4).

Los autores que repiten como autores principales entre el 2011 y el 2021 en los artículos seleccionados, son M. M. Gómez y A. Knudson-Ospina, con dos menciones como autor principal cada uno, todos los demás autores cuentan con una mención como autor principal. Según el sexo del autor principal de los artículos, las mujeres fueron el autor principal en el 79 % (n=64) de los artículos y los hombres en el 21 % (n=17). En cuanto a la formación de pregrado del autor principal, en el 38,3 % (n=31) de los artículos no se detalló

información al respecto, dado que se enfocan en la afiliación institucional. En el 19,8 % (n=16) de los artículos, la formación de pregrado del autor principal fue la enfermería y, en el 17,3 % (n=14), lo fue la medicina (cuadro 5).

Cuadro 2. Listado de artículos incluidos

Acciones de familias de personas con discapacidad víctimas de desplazamiento forzado
 Agencia social, sexualidad y embarazo en menores de 15 años
 Alteraciones de patrones funcionales en personas con tuberculosis pulmonar, Villavicencio, Colombia
 Ambientes escolares saludables
 Análisis comparativo de las percepciones sobre el VIH/SIDA de varones homosexuales y bisexuales colombianos, con experiencia migratoria o sin la misma
 Aspectos de la salud sexual y reproductiva de las mujeres adolescentes de tres comunidades del Resguardo Indígena San Lorenzo, Caldas: trabajo doméstico, partería tradicional y procesos organizativos de mujeres indígenas
 Atención domiciliaria y pandemia Covid-19: experiencia desde enfermería
 Autobarreras de las mujeres al diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de mama
 Barreras de acceso a los servicios de salud: narrativas de mujeres con cáncer de mama en Colombia
 Barreras para la eliminación de la malaria en Guapi-Cauca, Colombia
 Centro de Desarrollo Humano Comunitario: programa para familias afrocolombianas desde la investigación acción participativa
 Cómo entender la experiencia de personas que viven con VIH: implicaciones para la clínica y la investigación.
 Comprensión de la gestión de la política pública de protección integral de la infancia en Chile
 Conflicto armado en Colombia y misión médica: narrativas médicas como memorias de supervivencia
 Conocimiento de las oportunidades perdidas de vacunación en profesionales no PAI (Programa Ampliado de Inmunizaciones) de Bogotá, D.C.
 COVID-19 y sus imaginarios socioculturales en Latinoamérica: una herramienta para la salud pública
 Cuidar al paciente con COVID-19: entre la incertidumbre y el deseo de salir adelante
 Dinámicas e interacciones entre comunidad universitaria y salud pública 2.0
 Discapacidad y trabajo. El otro entre discursos y hechos.
 La drogadicción y su lugar en los procesos pedagógicos ¿un problema oculto o evidente?
 El apoyo social: estrategia para afrontar el cáncer de cérvix
 Efectos de la publicidad en el consumo de bebidas alcohólicas en escolares de Bogotá
 El embarazo en adolescentes bogotanas: significado relacional en el sistema familiar
 El plátano: indicador de hambre y escasez de alimentos en familias beneficiarias de programas alimentarios en Vigía del Fuerte, Colombia
 Elderly and forced displacement in Colombia
 Empoderamiento de líderes comunitarias afrocolombianas desde la Atención Primaria de Salud
 Enseñanza de la salud pública en la formación del pregrado de enfermería en una universidad colombiana
 Entre quimioterapias, herbolaria y espiritualidades. Estudio antropológico sobre el pluralismo terapéutico en adultos con cáncer en México
 Estrategias para la eliminación de malaria: una perspectiva afro-colombiana
 Estudio de caso: la gestión de la alimentación escolar en Santiago de Cali y Bogotá D.C.
 Expectativa de enfermeiros brasileiros acerca do acolhimento realizado na atenção primária em saúde
 Experiencia de implementación de un modelo de atención primaria
 Experiencias de enfermeros de la atención primaria, partícipes del modelo de atención integral
 Experiencias de vida en mujeres con cáncer de mama en quimioterapia
 Experiencias y narrativas de mujeres con VIH, víctimas de violencia de pareja en Bogotá (Colombia)
 Experimentando el rechazo y las decepciones del sistema de salud durante la experiencia del dolor crónico en el envejecimiento
 Exposiciones rábicas en Colombia: evaluación del sistema de vigilancia desde los actores
 Factores relacionados con las prácticas alimentarias de estudiantes de tres universidades de Bogotá
 Formación de médicos y enfermeras para la detección temprana del cáncer de mama en México
 Gender differences in the interpretation of experiences of patients with tuberculosis in Medellín, Colombia
 Imaginarios de sexualidad en estudiantes universitario.
 Jivi indigenous peoples: Family functioning and health care, an analysis from Community Health Nursing practices
 El apoyo social: estrategia para afrontar el cáncer de cérvix
 La actividad del salubrista: un análisis desde las clínicas del trabajo
 La gestación en medio de la inseguridad alimentaria: percepciones de un grupo de adolescentes embarazadas
 La lactancia materna desde la perspectiva de madres adolescentes de Bogotá
 La salud pública en el continuo salud-enfermedad: un análisis desde la mirada profesional

Más allá de los síntomas: vivir con VIH es motor de cambio
 Migración de venezolanos a Florida Central, Estados Unidos. Aspectos relacionados con la percepción de condiciones y necesidades de salud mental en 2019
 Mujeres compañeras de migrantes: imagen social y búsqueda de servicios de salud sexual y reproductiva
 Mujeres con cáncer de seno: experiencias y significados
 Necesidades insatisfechas de cuidadores primarios de pacientes con cáncer de mama: percepción diádica
 Percepción de violencia desde escolares de dos instituciones educativas de la localidad de Kennedy, Bogotá
 Percepción de adolescentes sobre consumo de sustancias psicoactivas en entornos escolares. Estudio cualitativo.
 Percepción de la comunidad universitaria sobre el consumo de sustancias psicoactivas en la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
 Percepción de las necesidades en salud mental de población migrante venezolana en 13 departamentos de Colombia. Reflexiones y desafíos.
 Prevención de drogas. Buenas prácticas de trece programas de Colombia.
 Percepções das agentes comunitárias de saúde sobre o cuidado pré-natal
 Promoção da saúde e atenção primária no cuidado às pessoas com doença crônica não transmissível
 Relación médico-paciente: impacto en las campañas de promoción y prevención para personas con VIH, Medellín
 Repercussions of the COVID-19 pandemic from the childrens' perspective
 Representaciones sociales de universitarios sobre la abstinencia sexual y los condones como mecanismos de prevención
 Representaciones sociales del consumo de drogas en un contexto universitario, Medellín, Colombia, 2000
 Representaciones sociales del embarazo y la maternidad en adolescentes primigestantes y multigestantes en Bogotá
 Representações de mulheres em idade fértil e profissionais de saúde sobre utilização de cuidados de saúde reprodutiva
 Retos para la prevención y el control del consumo de tabaco y sus derivados en mujeres en Antioquia, Colombia
 Roles y desafíos de mujeres jefas de hogar con VIH/SIDA
 Salud sexual y reproductiva de adolescentes en Chile: el rol de la educación sexual
 Salud sexual y reproductiva de adolescentes: percepciones de los profesionales en enfermería
 Significado de cuidado en las relaciones de personas que viven con VIH/SIDA
 Significado de las vivencias de niños afectados por el VIH/SIDA, adscritos a un centro de atención y apoyo
 Significados de la actividad física en la cotidianidad. Los lugares de la belleza y el placer en una práctica de salud
 Situación de la enfermería en el desarrollo de la atención primaria en salud en Antioquia (Colombia): aproximación desde la perspectiva de los profesionales
 The perceptions of adolescents concerning sexual and reproductive rights that favor the prevention of pregnancy at this stage.
 Trayectos de vida familiar y estilos de vida: hipertensión arterial y diabetes mellitus II
 Treatment adherence in people living with HIV: Rrelationship between an explanatory model, motives, and practices
 Universidad y conducta suicida: respuestas y propuestas institucionales Bogotá 2004-2014
 Vacuna contra el virus del papiloma humano en adolescentes: análisis mediante grupos focales
 Violencia en el trabajo del sector público de la salud: una visión desde las personas trabajadoras. Bogotá, Colombia, 2011-2012
 Vivencias y experiencias de individuos con ideación e intento suicida
 Vivências de jovens em terapia antirretroviral para o HIV: estudo fenomenológico

Cuadro 3. Volumen de publicaciones de investigaciones cualitativas en salud pública según la revista, periodo 2011-2021

Revista	n	%
Revista de Salud Pública	36	44,4
Avances en Enfermería	7	8,6
Revista Facultad de Medicina	6	7,4
Revista Gerencia y Políticas en Salud	6	7,4
Revista Ciencias de la Salud	5	6,2
Revista Colombiana de Enfermería	4	4,9
Aquichán	3	3,7
Investigación y Educación en Enfermería	3	3,7
Revista Facultad Nacional de Salud Pública	3	3,7
Revista Colombiana de Psiquiatría	2	2,5
Biomédica	1	1,2
Colombia Médica	1	1,2
Revista Cuidarte	1	1,2
Revista Medicina	1	1,2
Revista MedUNAB	1	1,2
Universidad y Salud	1	1,2

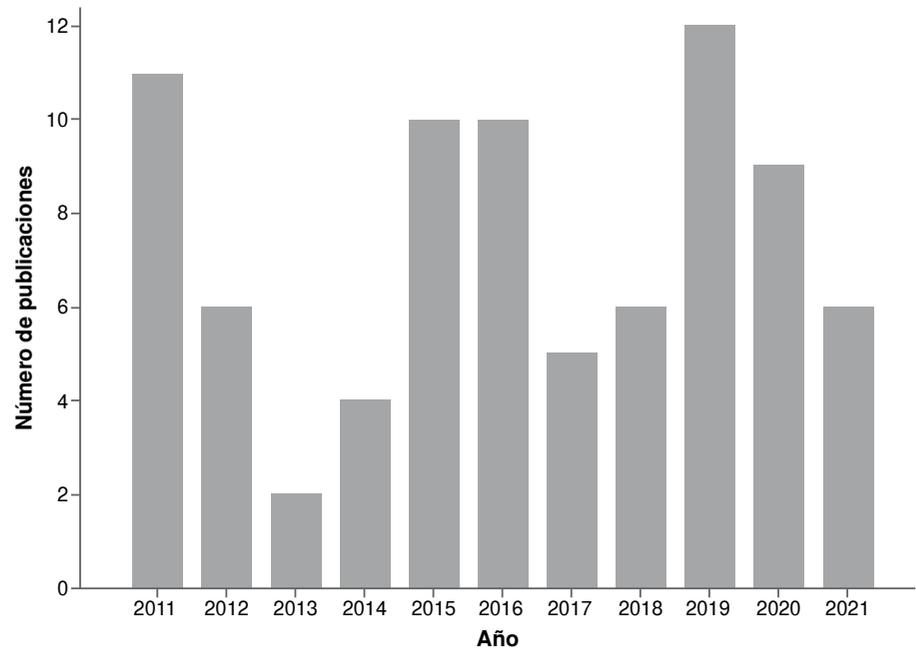


Figura 1. Investigaciones cualitativas según el año, 2011-2021

Cuadro 4. Tema principal de los artículos seleccionados, 2011-2021

	n	%
VIH/sida	10	12,3
Cáncer	9	11,1
Atención primaria en salud	6	7,4
Salud sexual y reproductiva	6	7,4
COVID-19	4	4,9
Alimentación	4	4,9
Drogadicción	3	3,7
Embarazo adolescente	3	3,7
Violencia	3	3,7
Discapacidad	2	2,5
Malaria	2	2,5
Migración	2	2,5
Políticas públicas	2	2,5
Suicidio	2	2,5
Sustancias psicoactivas	2	2,5
Tuberculosis	2	2,5
Vacunación	2	2,4
Actividad física	1	1,2
Agentes comunitarios	1	1,2
Consumo de alcohol	1	1,2
Consumo de tabaco	1	1,2
Vejez y desplazamiento forzado	1	1,2
Enfermedades no transmisibles	1	1,2
Enseñanza de la salud pública	1	1,2
Escuela saludable	1	1,2
Experiencia frente a servicios de salud	1	1,2
Exposición rábica	1	1,2
Lactancia materna	1	1,2
Promoción de la salud	1	1,2
Salubristas	1	1,2
Salud comunitaria	1	1,2
Salud mental	1	1,2
Salud pública 2.0	1	1,2
Sexualidad	1	1,2

Cuadro 5. Formación de pregrado del autor principal

	n	%
Sin dato	31	38,3
Enfermería	16	19,8
Medicina	14	17,3
Psicología	5	6,2
Antropología	4	4,9
Nutrición	3	3,7
Filosofía	2	2,5
Administración	1	1,2
Educación	1	1,2
Fisioterapia	1	1,2
Enfermera-Matrona*	1	1,2
Optometría	1	1,2
Trabajo social	1	1,2

*Pontificia Universidad Católica de Chile

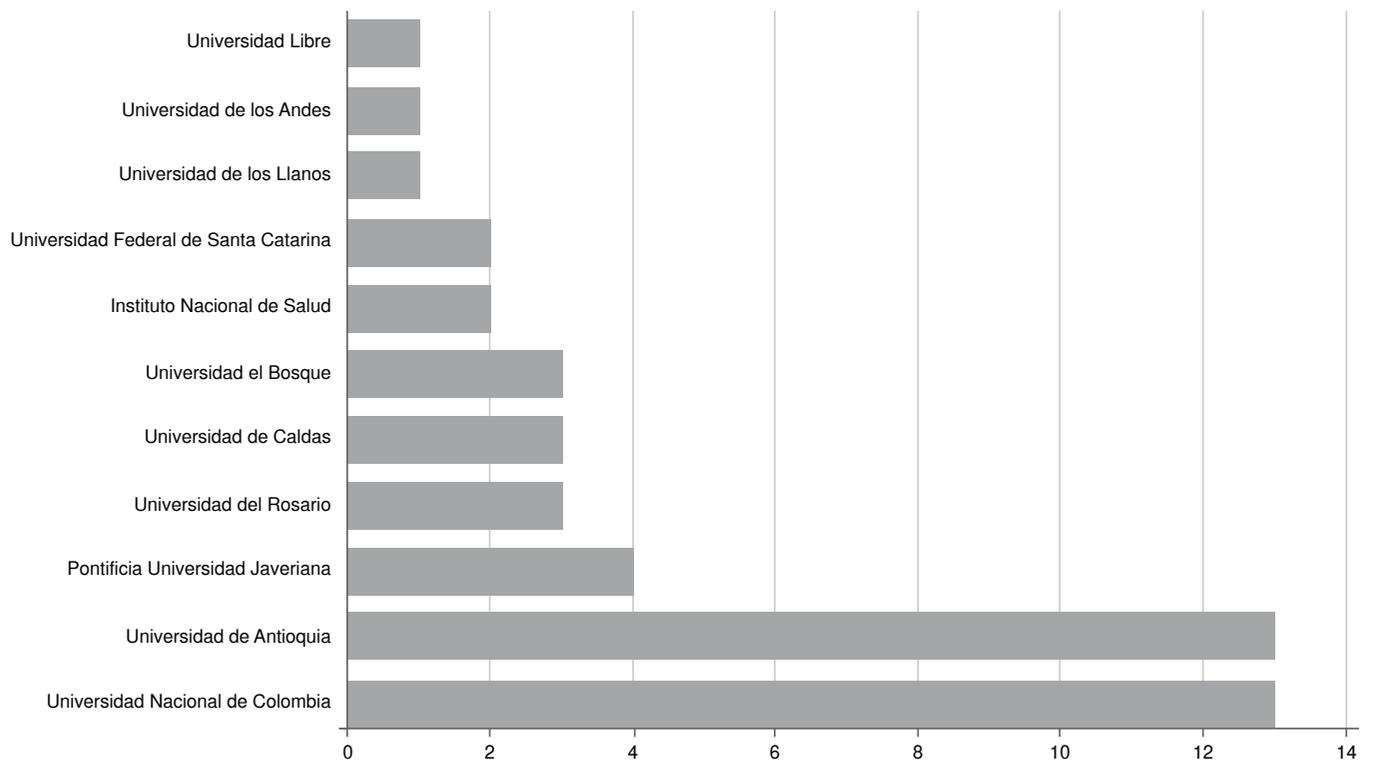


Figura 2. Afiliación institucional según autor principal

En relación con la afiliación institucional del autor principal, el listado lo encabezan la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, con 13 menciones cada una. El listado de las diez primeras menciones se detalla en la figura 2.

En relación con el país al que corresponde la institución referenciada en la afiliación institucional del autor principal, dado que existen iteraciones, se consolidó un total de 45 instituciones (una afiliación se reporta como *actividad independiente*). De las 45 instituciones, 21 (47 %) corresponden a instituciones privadas y 24 (53 %) corresponden a instituciones públicas. Ahora bien, al omitir la mención de una organización internacional con el fin de caracterizar el país de afiliación institucional, de las 44 instituciones restantes, el 63,6 % (n=28) de las instituciones corresponden a Colombia;

el 11,3 % (n=5) a Brasil; el 7 % (n=3) a Chile; el 4,5 % (n=2) a México; y el 4,5 % (n=2) a España. Otros países, como Salvador, Portugal, Uruguay y Ecuador, cuentan con una mención cada uno (2,3 %, respectivamente).

En cuanto a la mayor frecuencia del número de investigadores de los artículos, el 27,2 % (n=22) de los artículos estuvo integrado por tres investigadores, el 25,9 % (n=21) por dos investigadores, el 19,8 % (n=16) de los artículos por cuatro integrantes y el 12,3 % (n=10) de los artículos por un investigador. El promedio de investigadores por artículo corresponde a 3,3. Ahora bien, en relación con el nivel de formación académica máxima del autor principal, en 54,3 % (n=44) de las publicaciones se omite dicha información, en el 20 % (n=16) corresponde al nivel de maestría y en el 15 % (n=12) de los artículos corresponde a doctorado (figura 3).

En relación con el enfoque metodológico del estudio, el 17,3 % (n=14) de los artículos indicaron enmarcarse en la teoría fundamentada, el 16 % (n=13) señaló el enfoque fenomenológico y el 11,1 % (n=9) indicó el método etnográfico. Por otro lado, el 11,1 % (n=9) de los artículos no especificó un tipo de diseño cualitativo en particular (cuadro 6).

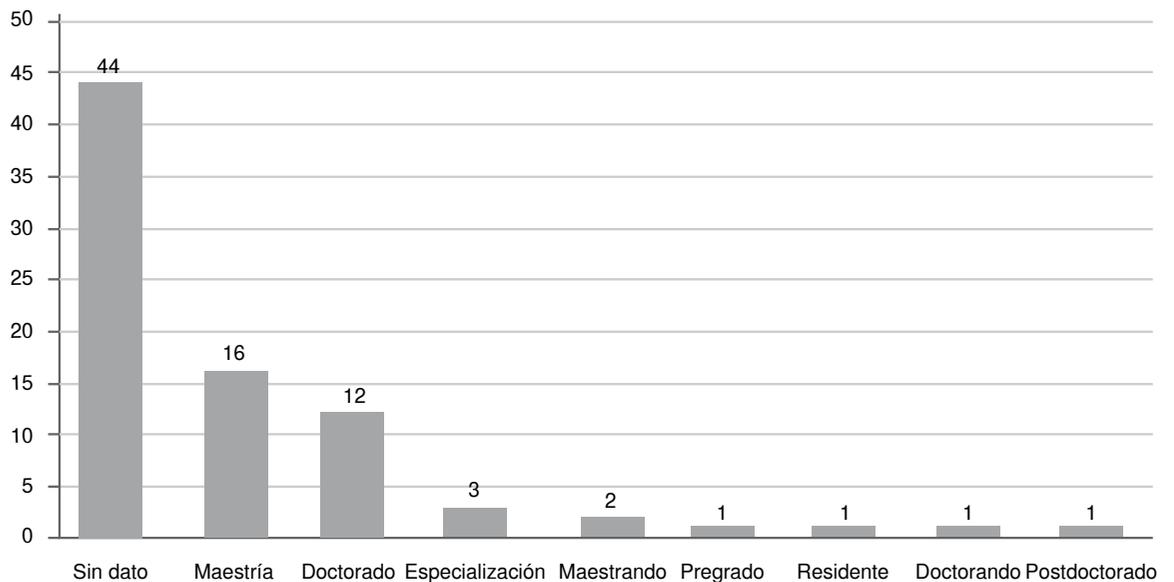


Figura 3. Nivel de formación académica máxima del autor principal

Cuadro 6. Diseño metodológico de los artículos cualitativos, 2011-2021

	n	%
Teoría fundamentada	14	17,3
Fenomenológico	13	16,0
Etnográfico	9	11,1
Sin especificar	9	11,1
Exploratorio	7	8,6
Interpretativo	7	8,6
Hermenéutico	5	6,2
Acción participación	3	3,7
Análisis de discurso	3	3,7
Descriptivo	3	3,7
Análisis de contenido	2	2,5
Estudio de caso	2	2,5
Análisis de crítica del límite	1	1,2
Antropología cognitiva	1	1,2
Construccionista social	1	1,2
Convergencia asistencial	1	1,2

Cuadro 7. Tipo de muestreo realizado

	n	%
No especifica	37	45,7
Muestreo por conveniencia	13	16,0
Bola de nieve	9	11,1
Muestreo teórico	8	9,9
Muestreo intencional	5	6,2
Saturación teórica	5	6,2
Muestreo de caso crítico	1	1,2
Muestreo intencional	1	1,2
Muestreo por conveniencia e intencional	1	1,2
No probabilístico-propositivo	1	1,2

Entre los estudios que recurrieron a la teoría fundamentada (n=14), en el 35,7 % (n=5) el tema principal se enfocó en VIH/sida, mientras, en el 28 % (n=4), el tema principal fue el cáncer. En cuanto a la cantidad de participantes, la menor cantidad reportada fue de cuatro y la mayor cantidad correspondió a 134. Por otro lado, de los artículos incluidos, el 75,3 % (n=61) no reportó el uso de *software* para el análisis cualitativo, el 21 % (n=17) mencionó Atlas Ti, el 1,2 % (n=1), Ethnograph, el 1,2 % (n=1), MaxQDA, y el 1,2 % (n=1), Nvivo.

En cuanto al tipo de muestreo, el 45,7 % (n=37) de los artículos no especificaron el tipo de muestreo realizado. Ahora bien, el 16 % (n=13) de los artículos indicó que el muestreo realizado fue por conveniencia y el 11,1 % (n=9) mencionó el muestreo en bola de nieve (cuadro 7).

En relación con las herramientas de recolección de información, el 82,7 % (n=67) de los artículos seleccionados recurrieron a entrevistas, el 32 % (n=26) utilizaron grupos focales, el 9,87 % (n=8), diarios de campo, el 14,8 % (n=8) utilizaron la observación participante, el 3,7 % (n=3), la revisión documental, el 1,2 % (n=1) utilizó dibujos, el 3,7 % (n=3), relatos de vida, y el 2,46 % (n=2), la cartografía social.

En cuanto a las referencias incluidas en los artículos seleccionados, la menor cantidad fue de 11 y la mayor cantidad fue de 70, y el promedio de las incluidas en los artículos fue de 28. El total de referencias en los artículos incluidos fue de 2.286, de las cuales 48,3 % (n=1.105) correspondieron a revistas científicas. Del total de estas referencias correspondientes a revistas científicas, el 29,6 % (n=328) eran de Latinoamérica; el 29,2 % (n=323) de Europa, el 22,2 % (n=246) de Estados Unidos; el 17 % (n=188) de Colombia; el 0,72 % (n=8) del África; el 0,72 % (n=8) de Asia, y el 0,36 % (n=4) de Oceanía.

Discusión

En los últimos años, en Colombia, se ha incrementado la producción de investigación científica y la investigación cualitativa en salud no ha sido la excepción. En cuanto a temas de salud pública, la dinámica de la producción cualitativa ha sido variable desde el 2011 y el 2019 se destaca como el año con mayor cantidad de artículos cualitativos enfocados en salud pública. En el 2020 y en el 2021, dicha producción mermó, posiblemente por factores relacionados con la pandemia de COVID-19, como las inequidades en la financiación (7).

Ahora bien, dado que buena parte de las investigaciones cualitativas utilizan entrevistas o grupos focales, en una situación de pandemia, especialmente ante cuarentenas o confinamientos, esto puede afectar el desarrollo de investigaciones que requieren la interacción con los

participantes, aunque, por otro lado, la pandemia de COVID-19 permitió la potenciación de herramientas tecnológicas, como los encuentros mediante videoconferencia. Por esto, gracias a los recursos tecnológicos, se llevaron a cabo investigaciones cualitativas que permitieron estudiar fenómenos relacionados con la pandemia de COVID-19 durante la misma (8).

En cuanto al idioma de publicación, cabe aclarar que no todas las revistas en el país publican solamente en español; algunas revistas como, por ejemplo, la *Revista Investigación y Educación en Enfermería* o la *Revista de Salud Pública*, publican artículos en portugués; también, está el caso de la *Revista Aquichán* que publica artículos en inglés. Esto puede representar un mayor alcance de la revista dentro de la comunidad científica y también brinda oportunidad para que autores de otros países publiquen en Colombia.

En el presente estudio, predominaron las mujeres como autor principal de los artículos, lo cual concuerda con otros estudios, como el de Carcausto-Calla y Morales-Quispe (9). En cuanto a esto, es importante considerar diferentes aspectos, ya que, en carreras como enfermería, medicina y psicología, el número de mujeres es mayor, aunque, en general, en carreras del área de la salud las mujeres representan la mayoría de los graduados, como lo evidencia el Observatorio Laboral para la Educación (OLE), el cual reporta que, en Colombia entre el 2001 y el 2020, el número de graduados en el área de la salud fue de 29.909 hombres frente a 51.459 mujeres (10). También, puede sugerir un creciente protagonismo de las mujeres dentro del mundo de la investigación, en este caso, en la investigación cualitativa enfocada en salud pública, y es claro que en las últimas décadas el número de investigadoras ha crecido y según Minciencias, para el 2019, Colombia contaba con 6.411 mujeres investigadoras que representan el 38 % de quienes se dedican a la investigación en el país (11).

En relación con los diseños de los estudios, el 11,1 % de los artículos incluidos en el presente estudio no especificaron el diseño metodológico utilizado y solo se menciona el estudio como *cualitativo*; dicho porcentaje es similar al reportado por Carcausto-Calla en el 2018, aunque dicho estudio se enfocó en temas de salud en general. Un elemento para destacar es el protagonismo de la teoría fundamentada como diseño principal de los artículos seleccionados.

Conocida como *grounded theory*, este tipo de investigación cualitativa fue desarrollada en 1967 por los sociólogos Barney Glaser y Anselm Strauss (12). La teoría fundamentada propone el método comparativo contrastante y se fundamenta en la ausencia de teoría preconcebida; parte de un área de estudio en particular y permite que la teoría emerja de los datos (12). Se refiere, entonces, a que la teoría que se construye se fundamenta en los datos, lo cual se realiza mediante un proceso inductivo para comprender la realidad de los participantes (13). En el área de la salud, la teoría fundamentada se ha utilizado de manera creciente para investigaciones sobre familia y adicciones.

En el presente estudio, en cuanto a temas de salud pública, la teoría fundamentada se utilizó para el estudio de experiencias sobre los servicios de salud, tuberculosis, sexualidad, uso de sustancias psicoactivas y, principalmente, cáncer y VIH/sida.

Cabe señalar que en el presente estudio se identificó la enfermería como principal productora de los estudios cualitativos en salud pública, seguida de

cerca por la medicina. Claramente, la investigación cualitativa brinda grandes aportes en el estudio de aspectos subjetivos del proceso de salud-enfermedad como el autocuidado, la experiencia con la enfermedad, con las instituciones y con el personal de la salud. Notables aportaciones desde la enfermería se han realizado con diseños fenomenológicos, etnográficos y de investigación-acción, estos últimos, donde el investigador participa como agente de cambio (14). Con la investigación cualitativa, la enfermería, aunque también la medicina, cuentan con un gran aliado para profundizar en el estudio de diversos aspectos del campo de la salud pública, ya que el paradigma naturalista permite aproximarse a múltiples fenómenos relacionados con el cuidado de las personas, entender sus necesidades y optimizar el cuidado (15).

Un elemento importante producto de este estudio y que invita a la reflexión es la heterogeneidad metodológica y la presentación de los estudios. Aunque es claro que existen decenas de diseños de investigación cualitativa, se evidencian notables diferencias al momento del reporte. Por ejemplo, no todos los estudios que incluyen grupos focales detallan la cantidad de personas que participan y, en ocasiones, no es claro a cuánto corresponde la muestra. En otros casos, los estudios no detallan el tipo de muestreo realizado o bajo qué criterios se eligieron los participantes.

El uso de *softwares* que apoyen el análisis cualitativo es algo para destacar. Se puede mencionar que los estudios que apoyan el análisis con programas informáticos, como Ethnograph o Atlas Ti, omiten aspectos de su uso como la codificación o la inclusión de gráficos o redes semánticas; todo ello apunta a la necesidad de optimizar el rigor metodológico y la calidad del reporte de los estudios. Desde la década de los ochenta se han desarrollado programas informáticos para ello; en 1985, por ejemplo, apareció Ethnograph, el primer *software* para el análisis de datos cualitativos (16). Para 1989, apareció Atlas Ti, un *software* que vio la luz en la Universidad Tecnológica de Berlín en el contexto del proyecto Atlas y que haría su debut comercial en 1993 (17). Tanto Ethnograph como Atlas Ti corresponden a la tercera generación de estos programas, los cuales se conocen como de *elaboración teórica* (18). Estos programas se han optimizado con el paso de los años y hoy se cuenta con más de 20 *softwares* de este tipo; sin embargo, pese a sus bondades, se usan con poca frecuencia, como lo evidencia la presente revisión, pues solo en el 24,6 % de los estudios se utilizó un *software* de análisis cualitativo.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones, principalmente, en relación con que es posible que algún artículo no se haya incluido por no tratarse de una revisión sistemática. Sin embargo, se realizó una búsqueda exhaustiva y, por tanto, el estudio permite dar cuenta de la dinámica de la producción cualitativa en temas de salud pública en el periodo 2011-2021.

En cuanto a fortalezas, este estudio aporta a la comprensión de la dinámica de la investigación cualitativa en temas de salud pública en Colombia en la última década. También, es útil para dar cuenta de qué se ha hecho y qué falta por hacer, y en esta línea resalta muchas posibilidades para la salud pública en comunión con la investigación cualitativa.

De forma habitual, la investigación biomédica, especialmente la investigación clínica y epidemiológica, se ha enfocado en los pacientes; sin embargo, la investigación cualitativa permite abrir un espacio para dar voz a otros protagonistas del sistema de salud, a profesionales de diferentes áreas, como personal del área asistencial, personal de vigilancia

en salud pública, personal administrativo y, por supuesto, a los pacientes y a sus familias; también, permite comprender, de mejor manera, múltiples fenómenos o problemáticas relacionadas con la salud pública. Además, se considera importante fomentar la investigación cualitativa en todos los niveles de formación del área biomédica en el país y en el momento actual de pospandemia, es relevante estimular la investigación cualitativa en los temas relacionados con la salud pública.

Referencias

1. Maxwell JA. Diseño de investigación cualitativa. Un enfoque interactivo. Barcelona (España): Editorial Gedisa; 2019. p. 310.
2. Páramo D, Campo SJ, Maestre LM. Métodos de investigación cualitativa. Fundamentos y aplicaciones. Santa Marta: Editorial Unimagdalena; 2020. p. 300.
3. Strauss A, Corbin J. Bases de la investigación cualitativa. Técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2016. p. 354.
4. Creswell JW, Creswell J. 30 essential skills for the qualitative research. Second edition. Newberry Park, CA: SAGE Publishing Inc.; 2020. p. 337.
5. Ulin P, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2006. p. 304.
6. Ulin P, Robinson ET, Tolley EE, Mack Natasha, Succop S. Qualitative methods in public health. A field guide for applied research. Second edition. San Francisco, CA: John Wiley & Sons; 2016. p. 344.
7. Finn G, Crampton P, Buchanan J, Olatokunbo A, Tiffin P, Morgan JE, *et al*. The impact of the COVID-19 pandemic on the research activity and working experience of clinical academics, with a focus on gender and ethnicity: A qualitative study in the UK. *BMJ Open*. 2022;12:e057655. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057655>
8. Maison D, Jaworska D, Adamczyk D, Affeltowicz D. The challenges arising from the COVID-19 pandemic and the way people deal with them. A qualitative longitudinal study. *PLoS ONE*. 2021;16:e0258133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258133>
9. Carcausto-Calla W, Morales-Quispe J. Investigaciones cualitativas en salud publicadas en revistas biomédicas peruanas. *An Fac Med*. 2018;79:144-8. <https://doi.org/10.15381/anales.v79i2.14941>
10. Observatorio Laboral para la Educación. Oferta regional según sexo. Bogotá: Ministerio de Educación. 2020. Fecha de consulta: 20 de septiembre de 2022. Disponible en: <http://bi.mineducacion.gov.co:8380/eportal/web/men-observatorio-laboral/sexo>
11. Minciencias. "En Colombia solo el 38% de los investigadores, son mujeres": Minciencias. 2020. Fecha de consulta: 23 de enero de 2022. Disponible en: https://minciencias.gov.co/sala_de_prensa/en-colombia-solo-el-38-los-investigadores-son-mujeres-minciencias
12. Glaser B, Strauss AL. The discovery of grounded theory: Strategies for qualitative research. New York: Routledge; 1999. p. 282.
13. Mercado FJ, Torres TM. Análisis cualitativo en salud. Teoría, método y práctica. Ciudad de México: Plaza y Valdés, S.A; 2000. p. 289.
14. Lleixà-Fortuño M, Montesó-Curto P. Investigación en enfermería: teoría y práctica. Tarragona (España): Virgili Publicacions URV; 2017. p. 264.
15. Lenise do Prado ML, de Souza M, Monticelli M, Cometto MC, Gómez PF. Investigación cualitativa en enfermería. Metodología y didáctica. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2013. p. 277.
16. Schmidt NA, Brown JM. Evidence-based practice for nurses: Appraisal and application of research. Burlington, NJ: Jones & Bartlett Learning; 2021. p. 554.
17. Costa AP, Reis LP, de Souza F, Moreira. Computer supported qualitative research: Second International Symposium on Qualitative Research (ISQR 2017). Cham (Switzerland): Springer; 2018. p. 436.
18. Sandoval C. Investigación cualitativa. Bogotá: Instituto Colombiano para el Fomento de la Educación Superior (ICFES); 1996. p. 313.

Artículo original

Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 en dos instituciones de salud, Bogotá, D. C., Colombia

María Isabel García¹, Camila Céspedes^{1,2}, Paola Durán², Mauricio Coll², Catalina Forero^{1,2}

¹ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

² Centro de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente Endociencia, Bogotá, D. C., Colombia

Introducción. La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población pediátrica y juvenil, con efectos en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo. Evaluar la calidad de vida de una población pediátrica menor de 18 años con diagnóstico de diabetes de tipo 1, de dos instituciones pediátricas de la ciudad de Bogotá.

Materiales y métodos. Se recolectaron los datos sociodemográficos, y se emplearon la versión validada en español del cuestionario PedsQL 4.0™ y el módulo 3.2 sobre diabetes. Los datos se procesaron en el *software* estadístico STATA 17™.

Resultados. Con el puntaje global del módulo 3.2 sobre diabetes, de la versión validada del PedsQL™, se evaluó la correlación entre los valores de la hemoglobina A1c (HbA1c) y los del cuestionario. Los pacientes con valores por debajo del 9 % de HbA1c presentaron una mejor calidad de vida relacionada con la salud, mientras que, en el grupo con HbA1c mayor de 9 %, se observó una baja percepción de calidad de vida ($p=0,025$). En cuanto el tipo de terapia y la relación con los dominios del PedsQL™ 3.2, versión diabetes, los pacientes que utilizaban la bomba de insulina o microinfusor presentaban mejor puntaje en los dominios barreras, cumplimiento, preocupación y comunicación, y en el puntaje global, respecto a quienes usaban múltiples inyecciones de insulina como tratamiento ($p=0,0363$).

Conclusiones. En nuestros pacientes, un mejor control metabólico (medido por el valor de HbA1c) y el uso de microinfusora contribuyen a una percepción de mejor calidad de vida.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 1; calidad de vida; niño; adolescente.

Evaluation of the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes in two health institutions, Bogotá, D. C., Colombia

Introduction: Diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic diseases in the pediatric and juvenile population that affects the quality of life of patients.

Objective: To evaluate the quality of life of a pediatric population under 18 years of age diagnosed with type 1 diabetes from two pediatric institutions in the city of Bogotá.

Material and methods: We collected of sociodemographic data and clinical variables and application of the PedsQL 4.0™ questionnaire, and the diabetes module 3.2 version validated in Spanish. The sociodemographic data, the clinical variables and the PedsQL™ were processed in the statistical software Stata 17™.

Results: In the global score of the PedsQL™ 3.2, diabetes version, men presented better quality of life compared to women. The correlation between the hemoglobin A1c (HbA1c) values and the PedsQL scale in the global score was evaluated. Patients with HbA1c values below 9% presented a better health-related quality of life, while in the group with HbA1c greater than 9% a perception of low quality of life was observed ($p=0.025$).

Regarding the type of therapy and the relationship with the domains of the PedsQL 3.2, diabetes version, patients who used insulin pumps had better scores in the domains barriers, adherence, concern, communication and in the global score compared to patients who used multiple daily injections of insulin as treatment ($p=0.0363$).

Conclusions: In our patients, a better metabolic control (measured by the HbA1c value) and the use of an insulin pump contribute to a better perception of quality of life.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; quality of life; child; adolescent.

Recibido: 27/07/2022

Aceptado: 12/12/2022

Publicado: 17/02/2023

Citación:

García MI, Céspedes C, Durán P, Coll M, Forero C. Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 en dos instituciones de salud, Bogotá, D. C., Colombia. *Biomédica*. 2023;43:83-92.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6675>

Correspondencia:

Camila Céspedes, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N°7-40, piso 7, Bogotá, D. C., Colombia
Teléfono: (601) 594 6161, extensión 2719
ccspedes@javeriana.edu.co

Contribución de los autores:

María Isabel García, Camila Céspedes y Catalina Forero: concepto del estudio, diseño, análisis de información, e interpretación y redacción del manuscrito

Paola Durán y Mauricio Coll: revisión y ajuste del protocolo de investigación, recolección de datos y revisión de manuscrito final

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para la redacción o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses:

Las autoras Catalina Forero, Paola Durán y Camila Céspedes declaran que han recibido honorarios por concepto de conferencias y apoyo científico de diferentes laboratorios farmacéuticos, incluido el fabricante de bombas de insulina y el sistema de monitoreo intermitente de glucosa. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población juvenil y pediátrica. Se estima que la tasa de afectados menores de 15 años ronda entre el 0,3 % a nivel mundial y el 0,15 % para los países desarrollados (1). Según el proyecto DiaMond (*Diabetes Mondiale*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el cual se evalúa la incidencia de la diabetes en el mundo, en lo que corresponde a Latinoamérica, Perú, Bolivia y Paraguay tienen las tasas más bajas, dado que cuentan con un gran porcentaje de población indígena, lo cual, al parecer, actúa como factor protector. Le siguen algunos países de Centroamérica con la misma concentración de población indígena con baja incidencia. Por otra parte, Chile y Brasil cuentan con tasas de incidencia más altas, actualmente, del 6,5 al 8,6 por 100.000 habitantes; le siguen Argentina y Uruguay, con una incidencia del 8 por 100.000 habitantes. Si se agregan Canadá y Estados Unidos, para tener toda América, Canadá es el que tiene la tasa de incidencia más alta, casi 23 por 100.000. En Colombia, la incidencia reportada es de 3 a 4 casos anuales por cada 100.000 niños menores de 15 años (2).

Los datos más recientes sobre incidencia en menores de 15 años de diabetes de tipo 1 en Colombia, fueron reportados en 5,3 por cada 100.000 niños para Bogotá en el año 2008 (3). Según las estadísticas de la Asociación Colombiana de Diabetes, al año se diagnostican 55 a 60 menores de edad, en promedio. Es una enfermedad de alto costo para el sistema de salud, por lo cual es fundamental un manejo adecuado.

La diabetes mellitus de tipo 1 produce complicaciones tanto agudas (hipoglucemia, cetoacidosis diabética) como crónicas (alteraciones microvasculares y macrovasculares); además, genera implicaciones psicológicas, emocionales y sociales. Por tanto, el tratamiento de la diabetes en pacientes pediátricos debe abordarse desde una óptica dirigida, no solo a controlar los síntomas directos y objetivos de la enfermedad, sino también, a optimizar todos los aspectos inherentes a su bienestar y calidad de vida (4).

La noción de calidad de vida es una idea que nació en la OMS en 1994; no obstante, no fue sino hasta épocas recientes que se incorporó, en el ámbito de la salud, el concepto de calidad de vida relacionada con la salud. Las diferentes escalas de medición epidemiológica han demostrado que el tratamiento de diversas enfermedades debería incluir aspectos como el estado de ánimo o el soporte social que se le ofrece al paciente, entre otros elementos dirigidos a fortalecer la percepción de su propio bienestar (5).

En la actualidad, existe un considerable interés por evaluar la calidad de vida de los pacientes diabéticos en forma integral, considerando los aspectos físicos propios de la enfermedad y, también, los elementos que forman parte de su cotidianidad. Esto parte del principio de que la calidad de vida y el bienestar integral de estos sujetos cumplen efectivamente un rol fundamental en el control metabólico y la concentración de hemoglobina glucosilada.

En Colombia, existen datos sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con diabetes de tipo 2. Sin embargo, no se cuenta con información de la misma en pacientes adultos ni pediátricos con diabetes de tipo 1, por lo cual el objetivo de este estudio fue obtener datos nacionales sobre la calidad de vida relacionada con la salud, con el fin de, además de caracterizarla, poder construir propuestas y estrategias para evaluarla, hacerle seguimiento y mejorarla.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional y descriptivo de corte transversal, realizado con los pacientes diabéticos de las consultas de endocrinología pediátrica del Hospital San Ignacio y Endociencia, de Bogotá. Se incluyeron los pacientes entre 2 y 18 años para la fecha de la encuesta, con diagnóstico de diabetes de tipo 1 y con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor de 6 meses; además, se incluyeron los padres o acudientes que contaran con alfabetización digital.

Se excluyeron aquellos con alteraciones sensoriales o cognitivas diagnosticadas, discapacidad física conocida e inicio de la diabetes mellitus. En un primer contacto telefónico, se recolectaron datos referentes a la evolución de la diabetes, tales como antecedentes familiares y personales, y diferentes aspectos sociales relacionados.

Posteriormente, se valoró la calidad de vida relacionada con la salud por medio de correo electrónico, entrevista telefónica o ambos, previa firma de un consentimiento informado. La entrevista fue atendida por los propios niños cuando eran mayores de 8 años y, por los padres, en los menores de esa edad.

La herramienta utilizada para las entrevistas fue el cuestionario validado en español PedsQL™ 3.2, módulo para diabetes. El *Pediatric Quality of Life Inventory*™ (PedsQL™) (<https://www.pedsq.org>) es un instrumento modular para medir la calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes de 2 a 18 años. Comprende un cuestionario general sobre salud (módulo PedsQL 4.0™) y otro complementario específico de la enfermedad que se estudie, en este caso, el módulo para diabetes (PedsQL™3.2), también dirigido a padres y niños. Es un instrumento validado, de fácil y rápida aplicabilidad, y estructurado por grupos etarios. Los padres o acudientes responden las versiones del cuestionario en casos de menores de 8 años.

El módulo para diabetes 3.2 del PedsQL™ es el cuestionario validado traducido al español. Consta de 33 preguntas organizadas en cinco módulos: el primero, con 15 preguntas relacionadas con los síntomas de la diabetes; el segundo, con 5 preguntas que valoran las posibles barreras ante el tratamiento; el tercero, con 6 preguntas relativas al cumplimiento del tratamiento; el cuarto, con 3 preguntas que indagan sobre la preocupación por posibles complicaciones, tanto agudas como futuras, y el quinto, con las 4 últimas preguntas que valoran la comunicación con los demás respecto al tema de la diabetes, incluyendo la relación con los profesionales de la salud.

Cada pregunta tiene cinco opciones de respuesta acorde con la percepción del paciente, la de sus padres o la de ambos. Las respuestas obtenidas se convierten a una escala de 0 a 100. Los valores más altos indican mejor calidad de vida. Los datos fueron recogidos por medio del *software* REDCap (*Research Electronic Data Capture*) y, posteriormente, se efectuaron los análisis estadísticos con el programa de Stata 17™.

Para las variables cuantitativas, si presentaban distribución normal, se calcularon promedios y desviaciones estándar, y, en caso contrario, se calcularon medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas, se estimaron frecuencias absolutas y proporciones.

El análisis de la calidad de vida global y por dominios se hizo de forma general para toda la población y por subgrupos de edad, sexo, tiempo de

diagnóstico de la enfermedad, control metabólico, regularidad en el seguimiento por endocrinología pediátrica y tipo de terapia, para lo cual se compararon las medianas entre los grupos previamente descritos. Para las variables hasta de dos categorías, se empleó la prueba U de Mann-Whitney y, para las variables de más de dos categorías, se empleó Kruskal-Wallis. A pesar de que la muestra no era aleatoria, se calcularon los valores de p, para evidenciar dónde podría haber diferencias, plantear estudios y probar futuras hipótesis.

Resultados

Características sociodemográficas

Se contactaron 32 pacientes del Hospital Universitario San Ignacio y de Endociencia mediante sus médicos tratantes, de los cuales 25 aceptaron y firmaron el consentimiento informado para el estudio: 17 (68 %) pacientes del Hospital San Ignacio y 8 (32 %) de Endociencia.

El 72 % eran hombres, la edad media en el momento del estudio fue de 13,2 años (rango: 2,15-17,5 años) y el 96 % se encontraban escolarizados; la mayoría de los pacientes pertenecían al estrato socioeconómico 3 (cuadro 1).

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 4,39 años (rango: 0,5-14 años), con una desviación estándar (DE) de 3,04, y la media de la hemoglobina A1c (HbA1c) de este grupo fue de 8,16 % (rango: 5,5-12 %), con una DE de 1,67 %.

El 76 % de los pacientes eran eutróficos y el 16 % tenían sobrepeso u obesidad, según las curvas de índice de masa corporal de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

El 80 % de los pacientes tenía el esquema de múltiples inyecciones diarias, y el 20 % restante usaba microinfusores de insulina. Todos los pacientes se autocontrolaban, el 40 % mediante glucometría capilar, el 40 % con monitoreo *flash* intermitente de glucosa y el 20 % con un monitor acoplado a la microinfusora. El promedio de tiempo desde el último control por endocrinología pediátrica fue de 2,6 meses (rango: 1-7 meses), con una desviación estándar (DE) de 1,41.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los 25 pacientes incluidos en el estudio (n=25)

Edad (años)	13,21 (2,15-17,5) DE=3,79
Sexo (n, %)	
Masculino	18 (72)
Femenino	7 (28)
Escolaridad (n, %)	
No escolarizado	1 (4)
Preescolar	4 (16)
Básica primaria	16 (64)
Básica secundaria	4 (16)
Estrato socioeconómico (n, %)	
1	1 (4)
2	5 (20)
3	11 (44)
4	1 (4)
5	5 (20)
6	2 (8)

DE: desviación estándar

Solo en 8 (32 %) pacientes de 25, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue menor de 7 %; en 7 (28 %), estuvo entre 7,01 y 9 % (n 7), y en los 10 (40 %) restantes, sus valores fueron mayores de 9 %.

El 88 % no tenían comorbilidades y, entre quienes las reportaron, las más frecuentes fueron hipotiroidismo y asma. No se encontraron complicaciones macrovasculares o microvasculares, ni dislipidemia.

Resultados del cuestionario PedsQL™3.2

La calidad de vida relacionada con la salud se consideró deficiente como una puntuación autoinformada por el niño de 70 o menor en el PedsQL™, o una puntuación de 65 o menor informada por el padre o acudiente. Los puntos de corte se eligieron con base en un estudio de Varni, *et al.*, del 2003 (6).

Se compararon diferentes variables independientes. En el cuadro 2, se muestra la comparación entre los diferentes dominios de la encuesta y el sexo, encontrándose que los hombres referían sentir más síntomas que las mujeres. El promedio mínimo de calidad de vida relacionada con la salud para ambos sexos fue de 31,6, con un promedio máximo de 93,3 y una media de 73. Los valores máximos indican una mejor percepción de los síntomas de diabetes. En los dominios de barreras, preocupación, cumplimiento y comunicación, las mujeres presentaron puntajes inferiores a los de los hombres. En cuanto al puntaje global del PedsQL™ 3.2 sobre diabetes, los hombres presentaron mejor calidad de vida que las mujeres. Ninguna de las diferencias encontradas fue estadísticamente significativa (cuadro 2).

Se comparó el tipo de tratamiento y la relación con los dominios del PedsQL™ 3.2 (versión para diabetes). Los pacientes usuarios de una bomba microinfusora de insulina presentaron mejor puntaje en los dominios de barreras, cumplimiento, preocupación y comunicación, y en el puntaje global respecto a los pacientes empleaban múltiples inyecciones de insulina como tratamiento. El único dominio en que no se evidenció esta tendencia fue el de síntomas. La relación del tipo de terapia con el puntaje global de calidad de vida en diabetes fue estadísticamente significativa (cuadro 3).

Cuadro 2. Comparación de dominios del PedsQL™ 3.2, módulo sobre diabetes, Vs. sexo y hemoglobina glucosilada

Dominio	Hombres	Mujeres	p	<7 %	7,01-9 %	>9 %	p
Síntomas	70,8 (18,3)	73,3 (25)	0,9188	79,1 (20,8)	70 (20)	70 (18,3)	0,247
Barreras	65 (30)	50 (25)	0,1281	70 (37,5)	65 (20)	42,5 (30)	0,068
Cumplimiento	83,3 (29,2)	79,2 (33,3)	0,7992	87,5 (27)	91,6 (20,8)	66,6 (25)	0,086
Preocupación	66,7 (58,3)	41,7 (41,6)	0,3969	70,8 (33,3)	66,6 (75)	37,5 (58,3)	0,099
Comunicación	93,7 (18,7)	87,5 (37,5)	0,4973	93,7 (6,25)	100 (6,25)	84,3 (56,2)	0,200
Puntaje global	72 (20)	62,8 (27,2)	0,1550	81,75 (21,2)	74,08 (20)	61,3 (21,3)	0,025

* Se describen medianas y, entre paréntesis, los rangos intercuartílicos.

Cuadro 3. Comparación de los dominios del PedsQL™, versión 3.2, módulo sobre diabetes, y tipo de tratamiento

Dominio	Múltiples inyecciones	Microinfusora	p
Síntomas	74,1 (22,5)	70 (3,33)	0,7592
Barreras	57,5 (27,5)	75 (25)	0,1251
Cumplimiento	81,25 (29,1)	87,5 (20,8)	0,5611
Preocupación	45,8 (54,1)	66,6 (33,3)	0,0705
Comunicación	90,6 (15,6)	100 (0)	0,0653
Puntaje global	66,2 (20)	70 (18,3)	0,0363

* Se describen medianas y, entre paréntesis, los rangos intercuartílicos.

Cuadro 4. Puntajes del PedsQL™-4.0, general

Dominio	N	Mínimo	Máximo	Promedio	DE
Escolar	25	45	90	74,4	14,81
Físico	25	59,38	100	88,5	13
Emocional	25	30	100	64,6	16,39
Social	25	55	100	87,2	14,58
Puntaje global	25	54,84	95	78,68	12,14

Cuadro 5. Puntajes del PedsQL™, módulo sobre diabetes, versión 3.2

Dominio	N	Mínimo	Máximo	Promedio	DE
Síntomas	25	31,67	93,33	73,07	14,18
Barreras	25	15	100	60,20	21,96
Adherencia	25	50	100	80,83	15,87
Preocupación	25	0,00	100	54,33	33,08
Comunicación	25	18,75	100	83,75	22,75
Puntaje global	25	39,58	96,42	70,44	14,98

DE: desviación estándar

Se evaluó la correlación entre los valores de hemoglobina glucosilada y la escala PedsQL™, y se encontraron buenos puntajes en los dominios de síntomas y comunicación para todos los valores de HbA1c, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de HbA1c mayor de 9 %, se documentaron puntajes más bajos en barreras, cumplimiento y preocupación, mientras que, en el grupo con HbA1c menor de 7 %, todos los dominios presentaban puntajes altos. En el puntaje global, los valores por debajo de 9 % se acompañaron de una mejor calidad de vida relacionada con la salud, mientras que, con aquellos mayores de 9 %, la calidad de vida se percibió como baja, hallazgo estadísticamente significativo (cuadro 2).

En cuanto al PedsQL 4.0™ (módulo general), se obtuvo una mejor percepción en los dominios escolar, físico y social, con valores promedio entre 74,4 y 88,5. El dominio emocional presentó un puntaje de 64,6 que lo cataloga como una percepción de calidad de vida deficiente para los niños encuestados sobre este dominio. En el puntaje global del PedsQL 4.0™, se obtuvo un valor promedio de 78,68 (cuadro 4).

Por otra parte, para el módulo sobre diabetes (versión 3.2), se obtuvo una calidad de vida deficiente en los dominios de barreras y preocupación. Los dominios de cumplimiento y comunicación presentaron valores superiores a 70 e, incluso, el de comunicación fue el de la puntuación más alta. En cuanto al puntaje global del módulo sobre diabetes (versión 3.2), el valor es menor que el del PedsQL 4.0™ general; sin embargo, los dos se encontraron por encima de 70 (cuadro 5).

Discusión

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población pediátrica y juvenil. La diabetes afecta muchos aspectos de la vida, no solo la salud, sino que impacta otros aspectos como el psicosocial, consecuentemente, se ve afectada la calidad de vida. Las medidas de calidad de vida relacionada con la salud han demostrado ser útiles para proporcionar una evaluación integral de la enfermedad y sus efectos en la vida diaria de los pacientes (7). El diagnóstico en edades cada vez más tempranas, plantea retos en la atención integral a los pacientes diabéticos y sus familias (8).

Se han realizado múltiples estudios a nivel global con el fin de caracterizar la calidad de vida relacionada con la diabetes. Uno de los más importantes fue el estudio TEENS, que abarcó una muestra global de 2.846 adolescentes

de los cinco continentes y tuvo como objetivo caracterizar la calidad de vida relacionada con la diabetes mellitus de tipo 1. Se concluyó que la calidad de vida estaba significativamente relacionada con los valores de HbA1c, es decir, cuanto más bajos sean los valores de HbA1c, mejor es la calidad de vida.

Los resultados del presente estudio sugieren lo mismo, encontrándose un mejor puntaje de calidad de vida con los menores valores de hemoglobina glucosilada; también se observó que el acceso a los servicios de salud bien estructurados y el garantizar el seguimiento adecuado de estos pacientes, generaban mejores puntajes (9).

En el presente estudio, la mayoría de los adolescentes (grupo poblacional entre 12 y 18 años) tenía valores de HbA1c por encima de 7,5 % (rango: 5,5-12 %), similar a lo obtenido en el estudio TEENs, donde se encontraron valores entre 7,1 y 10,3 %. Cabe resaltar que los valores de HbA1c estaban por fuera de las metas de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *International Society for Pediatric and Adolescent diabetes* (ISPAD), que los establecen en 7 % o menos como meta ideal para los pacientes diabéticos en tratamiento (10). Se considera, entonces, que los grupos poblacionales de adolescentes pueden presentar descompensaciones metabólicas, dado el amplio rango de hemoglobina glucosilada que manejan, así como ver afectados aspectos de la calidad de vida.

En el presente estudio, los adolescentes presentaron puntajes bajos en los dominios de barreras y preocupación, lo cual muestra la importancia del control metabólico para mejorar aspectos de la calidad de vida que puedan mejorar la percepción de estos pacientes.

Con respecto a otros comportamientos, como los estilos de vida, se puede observar que los puntajes totales más altos del PedsQL™ se relacionaron con valores más bajos de HbA1c, como lo demostrado en otros estudios publicados (11). Además, se presentaron puntajes altos en todos los dominios del módulo sobre diabetes mellitus de tipo 1 del PedsQL™, relacionados con un valor de hemoglobina glucosilada menor de 7 %, como lo evidenciado por Tahirović, *et al.* (12). Esto también se evidenció en el presente estudio, para valores menores de 9 %.

En algunos estudios, los dominios emocional y social del PedsQL 4.0™ (genérico o general) obtienen los puntajes más bajos, como también en algunos estudios de caso-control, en los cuales los puntajes menores en los dominios emocional, social y escolar correspondían a las cohortes diabéticas al compararlas con las cohortes saludables (13). En nuestra muestra, los puntajes más bajos fueron de los dominios emocional y escolar, con puntajes de 30 y 45 respectivamente, un hallazgo similar a los de otros estudios publicados (14).

En nuestros resultados, la percepción de calidad de vida comparada según el tipo de tratamiento se ve afectada negativamente con una relación estadísticamente significativa, entre los pacientes con múltiples inyecciones *versus* usuarios de la microinfusora ($p < 0,05$). Estos hallazgos se correlacionan con lo evidenciado en un estudio del 2016 en México, publicado en la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, en el que se buscó analizar las indicaciones para el uso de terapia de infusión continua subcutánea de insulina en niños y adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1; se encontró que las principales motivaciones que influyeron para su inicio fueron mejorar la calidad de vida de los pacientes y lograr un mejor control metabólico.

Anderson, *et al.*, en su trabajo publicado como parte del *Global TEENs Study* del 2017, refieren que uno de los tres comportamientos más relevantes para el control de la diabetes, que se relaciona significativamente con una mejor calidad de vida, es el monitoreo diario de la glucosa en sangre. Por lo tanto, los pacientes con bomba de insulina y monitoreo continuo de glucosa, como lo tienen los pacientes en Colombia, presentarían un mejor puntaje por esta razón (15). Esto también es sustentado en la literatura por Lukács, *et al.* (2018), quien comprobó que la bomba de insulina promueve una mejor calidad de vida relacionada con la salud (16).

Al comparar los tipos de tratamiento, se encuentra una actualización reportada en 2019, de Pala, *et al.* (17), quienes llevaron a cabo un metaanálisis para comparar la bomba de insulina frente a las inyecciones de insulina tradicionales (1 a 2 inyecciones diarias con esquemas de insulina cristalina y NPH). Además de valorar las posibles diferencias en el control metabólico y los episodios de hipoglucemia, en lo que se relacionó con la calidad de vida relacionada con la salud, todos los estudios se encontraron a favor de la elección de bombas de insulina en lugar de las múltiples dosis de insulina inyectadas, haciendo la claridad de que se necesitarían más estudios para definir mejor el perfil de los pacientes que se podrían beneficiar de la bomba de insulina Vs. los esquemas de inyecciones múltiples (16,17).

Como dificultades del estudio, trabajamos con un tamaño de muestra pequeño debido a que se llevó a cabo en plena pandemia por COVID-19, cuando se disminuyeron las consultas externas de las subespecialidades pediátricas y la mayoría de los pacientes se controlaban por telemedicina, una vez instauradas las medidas de prevención. En cuanto a la muestra, pudo existir un sesgo de selección, dado que ciertos niños que no acudieron a la cita o que no aceptaron participar en el estudio, pudieron ser aquellos que tenían un peor control metabólico.

En conclusión, se encontró una percepción de mejor calidad de vida en pacientes con bomba microinfusora que en aquellos con múltiples inyecciones, y en los que presentaban mejor valor de HbA1c. El puntaje global de la encuesta PedsQL™ general fue satisfactorio en promedio; sin embargo, en los dominios escolar y emocional, se encontraron los puntajes más bajos del estudio.

En cuanto a los resultados globales en calidad de vida percibida según la encuesta PedsQL™ 3.2 en nuestros pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, se evidenció que es similar al a los de otros estudios publicados con mayor tamaño muestral. En nuestros pacientes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en aquellos con un mejor control metabólico (medido por el valor de HbA1c) así como en los pacientes en tratamiento con bomba microinfusora, quienes tenían mejores puntajes. Esto puede verse influenciado por un mejor cumplimiento del tratamiento o por un mayor número de controles y seguimiento médico similar a lo encontrado en la literatura científica.

Cabe resaltar las buenas puntuaciones en todos los grupos en el dominio comunicación, pudiendo esto estar relacionado con que este estudio se realizó en una población cautiva de dos centros de referencia de endocrinología pediátrica, donde el cuidado del diabético está bien estructurado.

A pesar de las limitaciones mencionadas, consideramos que los resultados del estudio aportan información relevante, no solo para la comunidad médica

científica nacional, por ser el primer estudio relacionado en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 en el país, sino también, para la de la región.

Para finalizar, hay que reconocer las exigencias diarias que el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 supone para los pacientes y sus familias, y cómo esta interfiere en la calidad de vida. Por lo tanto, valorarla con escalas validadas como el PedsQL™ 3.2, módulo para diabetes, debería ser una parte más del manejo, con el fin de identificar de manera precoz posibles alteraciones y, así, poder establecer medidas de intervención individualizadas que permitan optimizar la atención y los resultados en nuestros niños y adolescentes con diabetes.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al bioestadístico Martín Rondón, por su apoyo en el análisis de datos, así como a los pacientes y las familias que participaron en este estudio.

Referencias

1. Vinaccia S, Orozco LM. Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas Resumen. *Perspectivas en Psicología*. 2005;1:125-37.
2. Karvonen M. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23:857-66. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x>
3. Céspedes C, Montaña-Jiménez LP, Lasalvia P, Aschner P. Changes in the incidence of diabetes mellitus type 1 in children under the age of 15 in the city of Bogotá, Colombia. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67:289-91. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.002>
4. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. 2016. Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
5. Urzúa A, Caqueo-Urizar A. Calidad de vida: una revisión teórica del concepto. *Terapia Psicológica*. 2012;30:61-71. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082012000100006>
6. Varni JW, Burwinkle TM. The PedsQL™ as a patient-reported outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:26. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-26>
7. Galán IR. Calidad de vida en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8(Supl.):86-93. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.395>
8. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R, Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89:391-8. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000507>
9. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, *et al*. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care*. 2017;40:1002-9. <https://doi.org/10.2337/dc16-1990>
10. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, *et al*. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl.27):105-14. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
11. Díaz-Cárdenas C, Wong C, Vargas Catalán NA. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87:43-7. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.002>
12. Tahirović H, Toromanović A, Tahirović E, Begić H, Varni JW. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol*. 2012;36:117-21.
13. de Wit M, Winterdijk P, Aanstoot H-J, Anderson B, Danne T, Deeb L, *et al*. Assessing diabetes-related quality of life of youth with type 1 diabetes in routine clinical care: The MIND youth questionnaire. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:638-46. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00872.x>

14. Espejel-Huerta D, Antillón-Ferreira CA, Iglesias-Leboreiro J. Indicaciones para el uso de microinfusora de insulina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54:64-9
15. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL™ in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:631-7. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.631>
16. Lukács A, Mayer K, Sasvári P, Barkai L. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes in the context of resilience. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:1481-6. <https://doi.org/10.1111/pedi.12769>
17. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion Vs. modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2019;56:973-80. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01326-5>

Artículo original

Epidemiología y características clínicas de las mordeduras de serpientes venenosas en el norte de la Amazonía del Ecuador (2017-2021)

Manuel Calvopiña¹, Elías Guamán-Charco^{1,2}, Karen Ramírez¹, Felipe Dávalos¹, Paola Chilliuinga¹, Sergio Villa-Soxó³, René Oña-Vistin³, Daniel Romero-Álvarez^{1,4}

¹ *One Health Research Group*, Facultad de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

² Centro de Salud Tipo A "Santa Cecilia", Ministerio de Salud Pública, Nueva Loja, Sucumbíos, Ecuador

³ Hospital General "Marco Vinicio Iza", Ministerio de Salud Pública, Nueva Loja, Sucumbíos, Ecuador

⁴ Biodiversity Institute and Department of Ecology & Evolutionary Biology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

Introducción. En Ecuador, las mordeduras de serpientes venenosas son un problema de salud pública. Sin embargo, no existe información hospitalaria reciente desde la Amazonía.

Objetivo. Analizar retrospectivamente las características clínico-epidemiológicas de las mordeduras de serpientes en pacientes ingresados en un hospital de la Amazonía del Ecuador.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal en el hospital provincial de Nueva Loja (Sucumbíos), que colinda con Colombia, 2017-2021. La información sobre las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas, y la condición al egreso hospitalario, se obtuvieron de la ficha epidemiológica del Ministerio de Salud Pública.

Resultados. En cinco años se hospitalizaron 147 pacientes (29,4 por año), sin que se presentaran muertes. Corresponden a 26, 34, 32, 29 y 26 casos, en el 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021, respectivamente. Según el sexo, los más afectados fueron los hombres (n=99; 67,3 %), según el grupo etario, los de 21 a 30 años (n=28; 19,0 %) y, según la raza, los de etnia mestiza (n=94; 63,9 %), estudiantes y agricultores.

La mediana de edad fue de 28 años (rango: 4 a 81). Hubo mayor prevalencia en abril, junio y septiembre. Todos los accidentes fueron causados por serpientes Viperidae. Veinte (13,6 %) casos fueron leves, 90 (61,2 %), moderados, y 37 (25,2 %), graves. La mordedura fue más frecuente en los pies (45 casos). El 53,1 % recibió suero antiofídico antes de la hospitalización y en el 19,8 % de los pacientes se colocó un torniquete. La mediana de tiempo de llegada al hospital fue de 5 horas (rango: 1-192), y lo más frecuente fue entre 2 y 3 horas (41 casos). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la gravedad del caso.

Conclusiones. Se evidenció una gran prevalencia de mordeduras de serpientes en el norte de la región amazónica-Ecuador, con mayor incidencia en la estación lluviosa y todas causadas por Viperidae. Es importante resaltar la mortalidad nula. Las campañas informativas sobre prevención y primeros auxilios, como la desmotivación del uso de torniquetes, serían fundamentales para reducir los casos, especialmente, en los grupos vulnerables.

Palabras clave: mordeduras de serpientes/epidemiología; animales venenosos; ecosistema Amazónico, Ecuador

Epidemiology and clinical features of venomous snake bites in the Northern Amazon of Ecuador (2017-2021)

Introduction: In Ecuador, poisonous snakebites are a public health problem. However, there is no recent hospital information from the Amazon.

Objective: To retrospectively analyse the clinical-epidemiological characteristics of snakebites in patients admitted to a hospital in the Ecuadorian Amazon.

Materials and methods: This is a cross-sectional study conducted at the Nueva Loja-Sucumbíos Provincial Hospital, bordering Colombia (2017-2021). Demographic, epidemiological and clinical variables, and condition at hospital discharge, were obtained from the epidemiological file of the *Ministerio de Salud Pública*.

Results: In 5 years, 147 patients (29.4 per year) were hospitalized with no mortality. They corresponded to 26, 34, 32, 29 and 26 cases, in 2017, 2018, 2019, 2020 and 2021, respectively. Men with 99 (67.3%), aged 21-30 years with 28, mixed race with 94 cases, students, and farmers, were the most affected. The most affected (99; 67.3%) were men, people 21 to 30 years-old (28; 19.0%), mestizos (94; 63.9%), students, and farmers. The median age was 28 (range: 4-81) years. Prevalence was higher in April, June, and September. All accidents were caused by Viperidae snakes. Twenty (13.6%) cases were

Recibido: 24/05/2022

Aceptado: 10/01/2023

Publicado: 04/03/2023

Citación:

Calvopiña M, Guamán-Charco E, Ramírez K, Dávalos F, Chilliuinga P, Villa-Soxó S, *et al*. Epidemiología y características clínicas de las mordeduras de serpientes venenosas en el norte de la Amazonía del Ecuador (2017-2021). *Biomédica*. 2023;43:93-106.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6587>

Correspondencia:

Manuel Calvopiña, One Health Research Group, Facultad de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador
manuel.calvopiña@udla.edu.ec; manuelcalvopiña@gmail.com

Contribución de los autores:

Manuel Calvopiña: mentor de la investigación, obtención de las aprobaciones del Comité de Ética y del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, revisión y edición final del artículo

Elías Guamán-Charco: obtención, análisis estadístico e interpretación de los datos

Karen Ramírez, Sergio Villa y René Oña: recolección de datos en la provincia de Sucumbíos

Felipe Dávalos y Paola Chilliuinga: recolección, análisis de datos y redacción del artículo

Daniel Romero-Álvarez: diseño de las figuras, análisis de los datos, revisión y edición del artículo

Financiación:

No se recibió ninguna.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

mild, (61.2%) were moderate and 37 (25.2%) were severe. The feet with 45 were the most bitten. Pre-hospitalization anti-venom serum was received by 53.1% and tourniquet by 19.8% patients. Median hospital arrival time was 5 (range 1-192) hours, mostly between 2-3 hours with 41 cases. No statistically significant differences were found considering the severity.

Conclusions: A high prevalence of snakebites was evidenced in the north of the Amazon in Ecuador, with a higher incidence in the rainy season and all by Viperidae species. It is important to highlight the null mortality. Information campaigns on prevention and first aid, such as discouraging the use of tourniquets, especially among vulnerable groups.

Key words: Snake bites/epidemiology; animals, poisonous; Amazonian ecosystem; Ecuador

Las mordeduras de serpientes son un importante problema de salud pública en el mundo, incluido el Ecuador. La Organización Mundial de la Salud (OMS) les considera como una de las 20 enfermedades tropicales olvidadas, cuya incidencia es mayor en África, Asia y Latinoamérica. Las mayores incidencias se presentan en países y regiones donde los sistemas de salud son débiles, principalmente, en comunidades tropicales remotas, poco desarrolladas y políticamente marginadas (1,2).

Ecuador está ubicado al noroeste de Suramérica, bordeado por el océano Pacífico al oeste. Por su situación geográfica en la zona tórrida, es atravesado por la línea ecuatorial, el clima es subtropical y tropical, y las ecorregiones Costa y Amazonía presentan abundante biodiversidad (3).

Ecuador tiene gran diversidad de serpientes venenosas (~36 especies) y una de las más altas prevalencias de accidentes ofídicos en el continente americano, concentradas en áreas con altitudes menores de los 2.500 m.s.n.m. (4-6). Dos familias son de interés médico: Viperidae (víboras) con 17 especies y Elapidae (corales y marinas) con 18 especies. En la Amazonía ecuatoriana, las especies venenosas que predominan son *Bothrops atrox* y *B. bilineatus smaragdinus*, conocidas popularmente como “equis o pitalala” y “lorito machacui”, respectivamente (6,7). Las mordeduras por serpientes del género *Micrurus* “corales” son raras (4,6,8).

En el Ecuador, las mordeduras de serpientes son de reporte epidemiológico obligatorio en el Subsistema de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública (SIVE-ALERTA-MSP). Estas se reportan principalmente en las regiones tropicales de la Amazonía y la Costa; según su gravedad, pueden requerir hospitalización (6).

Según los datos oficiales obtenidos del Instituto Nacional de Censos y Estadísticas Vitales (INEC), entre los años 2014 y 2019, la tasa de mortalidad fue de 0,07 (rango: 0,03-0,10) por 100.000 habitantes (9-11). La región con la tasa más alta de incidencia es la Amazonía, con 55-78 casos por 100.000 habitantes (4,9). El SIVE-ALERTA-MSP, durante el periodo 2016-2020, registró 7.569 casos con un promedio anual de 1.514 casos. Para el 2020 se reportaron 1.438 casos, de los cuales 532 (37 correspondieron a la región amazónica (12).

La Amazonía del Ecuador tiene una altitud bajo los 750 m.s.n.m. y comprende 116.588,10 km² (45,5 %) del territorio continental. La población que vive en esta región son 956.699 (5,5 %) del total de la población ecuatoriana, 54 % reside en las áreas rurales (13) y está dividida políticamente en 6 provincias, siendo Sucumbíos la norteña que colinda con la Amazonía de Colombia y Perú; tiene clima tropical húmedo durante todo el año.

En la Amazonía ecuatoriana residen poblaciones autoidentificadas como indígenas (achuar, andoa, cofán, kichwa, secoya, siona, shiwar, shuar, sapara y waorani) que corresponden al 33,1 % del total de su población;

el resto son colonos mestizos y afroecuatorianos (14). Más del 45 % de los waoraníes han experimentado, al menos, una mordedura de serpiente; el 95 % de sus hombres adultos han sido mordidos en una ocasión y, aproximadamente, la mitad han sido mordidos más de una vez (15). En la Amazonía se han identificado, al menos, tres comunidades rurales densamente pobladas con alto riesgo de mordedura de serpientes (4).

Según la gravedad de la sintomatología, el protocolo “Manejo clínico del envenenamiento por mordeduras de serpientes venenosas y picaduras de escorpiones” del Ministerio de Salud Pública (6) clasifica a los accidentes ofídicos en leves, moderados y graves; además, enlista los signos y síntomas como manifestaciones clínicas locales, sistémicas, complicaciones y secuelas.

Las serpientes de la familia Viperidae producen sintomatología hematotóxica y miotóxica, mientras que, con las Elapidae, la sintomatología es neurotóxica (6). A nivel nacional, para el periodo 2015 a 2017 con un total de 4.661 casos, el promedio de gravedad se registró en el 52,5 %, el 34,6 % y el 13 % para casos leves, moderados y graves, respectivamente (6). Para el año 2020, 232 (16,13 %) casos se consideraron graves (12). El 99 % de las mordeduras fueron causadas por serpientes Viperidae, y afectaron mayoritariamente al sexo masculino y los grupos etarios de niños y adultos jóvenes de 20 a 49 años. Las ocupaciones más afectadas incluyeron a los agricultores, los cazadores y los jornaleros (6,16,17).

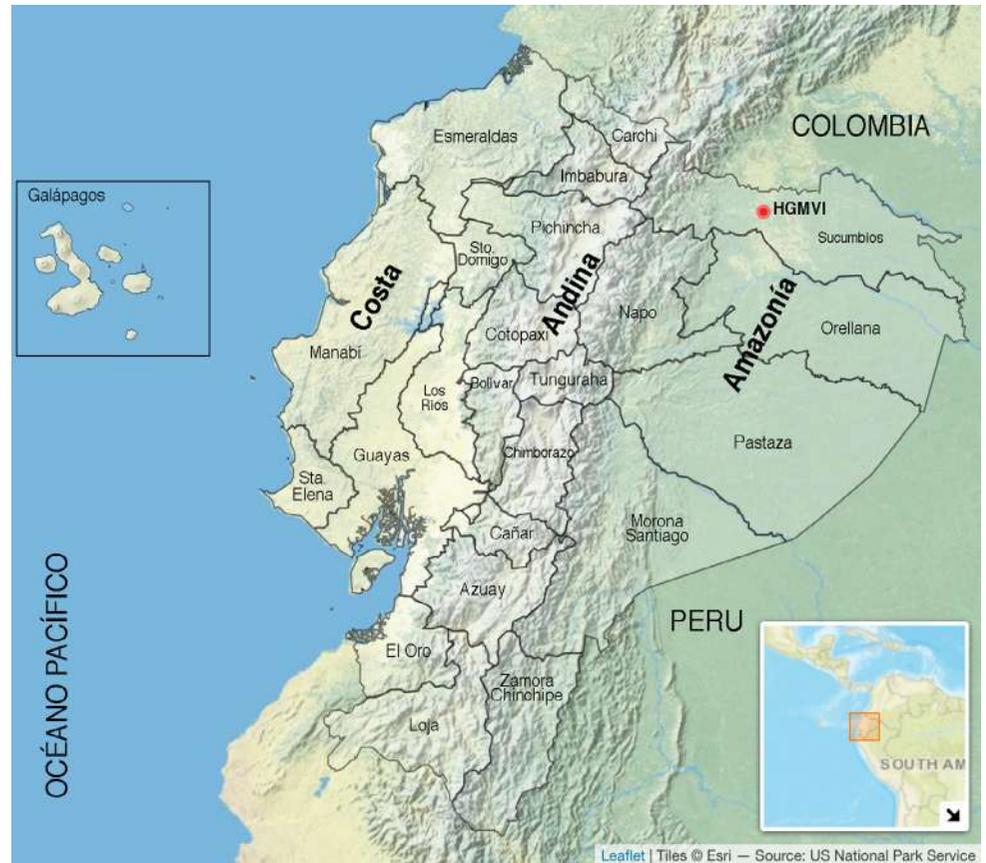
Según el Protocolo del Ministerio de Salud Pública (2017), el suero antiofídico es el único medicamento biológico recomendado para su tratamiento. Este es polivalente para serpientes de la familia Viperidae y producido en Costa Rica; el número de frascos por administrar depende de la gravedad del cuadro clínico. El Ministerio de Salud Pública recomienda evitar prácticas inadecuadas, como torniquetes, hielo local, electricidad, uso de hidrocarburos y emplastos, calor local, incisiones en el sitio de la mordedura, succión, etc. Las medidas de primeros auxilios deben limitarse a la inmovilización de la extremidad y al traslado rápido del paciente al hospital (6). La mayoría de los grupos indígenas creen en la medicina tradicional a base de brebajes preparados con hidrocarburos, yerbas y plantas medicinales, ofrecidas por curanderos y chamanes (5,10,18).

En el presente trabajo, reportamos los resultados, recomendaciones y conclusiones del análisis de las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas, registradas en las fichas epidemiológicas de 147 pacientes ingresados en el hospital provincial ubicado en la noroesteña provincia de Sucumbíos, en la Amazonía del Ecuador, durante el periodo de cinco años de 2017 a 2021.

Materiales y métodos

Sitio y población de estudio

El Hospital General “Marco Vinicio Iza” es un centro de salud público de nivel dos, perteneciente al Ministerio de Salud Pública del Ecuador, ubicado en la ciudad de Nueva Loja (latitud norte: 0.081861, longitud oeste: -76.886017) capital de la provincia de Sucumbíos, situado a 275 km de Quito. El hospital ofrece atención permanente y gratuita, y su cobertura incluye el noreste de la región amazónica del Ecuador (figura 1). Esta región se caracteriza por un clima lluvioso durante todo el año, más intenso de marzo a julio, seguidos de septiembre y octubre; los meses menos lluviosos son de diciembre a febrero (19).



Mapa elaborado con el paquete en Rstudio y Adobe Photoshop Elements.

Figura 1. Mapa del Ecuador. Se diferencian las tres macrorregiones continentales: Costa, Andina y Amazonía, además de las islas Galápagos en el océano Pacífico. El mapa muestra las 24 provincias del país y la ubicación del Hospital General "Marco Vinicio Iza" (HGMVI, punto rojo) en la ciudad de Nueva Loja, provincia de Sucumbíos, limitando y continuando al norte y al este con la selva amazónica de Colombia y Perú, respectivamente.

Para este estudio, se incluyeron todos los pacientes que fueron hospitalizados con el Código Internacional de Enfermedades CIE-10 T63.0, que solo incluye mordeduras por serpientes venenosas (20). Los datos obtenidos y analizados corresponden al periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021 (cinco años). Se consideraron pacientes de cualquier edad, sexo, etnia y nacionalidad, que se hospitalizaron con el código antes mencionado.

Fuente de información

Los datos se obtuvieron retrospectivamente de la "Ficha clínico-epidemiológica por mordeduras de serpientes" mantenidas en el departamento de estadística del Hospital General "Marco Vinicio Iza". La ficha clínico-epidemiológica es completada por el médico que recibe al paciente en emergencias y registra la fecha, los datos geográficos y demográficos, el tiempo de llegada al hospital, los primeros auxilios recibidos (succión, inmovilización, frío local, torniquete, incisiones, suero antiofídico o ninguno), el lugar del accidente y el de la residencia. Además, registra la especie de serpiente agresora: equis o pitalala (*Bothrops* spp., *Bothriopsis* o *Lachesis* spp.), lorito machacui (*B. bilineatus*) o coral (*Micrurus* spp.), el sitio anatómico de la mordedura, la gravedad, las manifestaciones clínicas locales, sistémicas y complicaciones, y la condición (vivo o muerto) al egreso hospitalario.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos locales y sistémicos obtenidos de la ficha clínico-epidemiológica, permiten clasificar el accidente en tres grupos según su gravedad de acuerdo con los criterios del Ministerio de Salud Pública (6).

El primero, accidente leve, incluye edema de un segmento del miembro afectado, con un aumento menor de 4 cm en el diámetro del miembro afectado en comparación con el contralateral, con equimosis o sin ella, y sangrado escaso o nulo; el segundo, accidente moderado, incluye edema de dos a tres segmentos del miembro afectado, aumento del diámetro en el área afectada de más de 4 cm en comparación con el lado no afectado, equimosis, escasas flictenas y sangrado local; en el tercero, accidente grave, las mordeduras son en cabeza o cuello, el edema involucra más de 3 segmentos del miembro afectado, hay síndrome compartimental, áreas de necrosis local y flictenas, y las mordeduras causadas por *Lachesis* spp.

Las complicaciones y secuelas varían dependiendo de la gravedad, y comprenden celulitis, absceso en el sitio de mordedura, fasciotomía por síndrome compartimental, amputación, discapacidad física, deterioro neurológico o reacciones alérgicas. Además, se ha registrado hemorragia, lesión renal aguda, plaquetopenia, anemia, choque y coagulación intravascular diseminada. Las manifestaciones clínicas locales incluyen dolor, edema, equimosis, hematoma, flictenas, hemorragia por el sitio de la mordedura y necrosis; mientras que las manifestaciones sistémicas son: epistaxis, hematemesis, melena, gingivorragia, hematuria, mareos, síncope, sudoración, sialorrea, trismo, diplopía, hipotensión, oliguria, anuria, hipertensión arterial sistémica, náusea, vómito, taquicardia, fasciculaciones y visión borrosa (6).

Análisis estadístico

Dos investigadores, de manera independiente, introdujeron los datos o variables en Excel 2013™. El análisis estadístico se realizó con el programa Jamovi (21). Se conformaron grupos etarios por décadas. Se estimó la frecuencia de cada variable y se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas y cuantitativas. Se usó la prueba de ji al cuadrado para determinar si existe una diferencia según año de reporte, sexo, lugar de la mordedura o gravedad de la lesión, aceptándose un valor de p menor de 0,05 como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Esta investigación es parte del proyecto nacional “Estudio retrospectivo sociodemográfico, factores de riesgo, clínica y tratamiento de los accidentes ofídicos en el Ecuador, período 2017-2020”, aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Humanos de SOLCA (Autorización N° 2.084.630). Se obtuvo la autorización escrita de la dirección del hospital. No se anotaron datos de identificación personal, sino que se utilizó un código numérico codificación numérica para cada paciente.

Resultados

Durante los cinco años del estudio (2017-2021), se registraron 147 hospitalizaciones. De los 147, 99 (67,3 %) eran hombres y 48 (32,7 %) mujeres, con una mediana de 28 años de edad (rango: 4-81). El grupo de edad más afectado fue el de 21 a 30 años, con 28 (19 %) casos. Seis (4,1 %) pacientes eran de nacionalidad colombiana, y el resto, ecuatorianos. Ningún paciente falleció. Las dos ocupaciones más afectadas fueron los estudiantes,

con 46 (31,3 %) casos, y los agricultores, con 43 (29,3 %) casos. Según los grupos étnicos, hubo 94 (63,9 %) mestizos, 50 (34 %) indígenas, 2 (1,4 %) afrodescendientes y 1 (0,7 %) mulato. La mediana de tiempo de llegada al hospital fue de 5 horas (rango: 1-192), y lo más frecuente fue entre 2 y 3 horas en 41 (27,9 %) casos (cuadro 1). Todos los pacientes provenían de zonas rurales del norte de la Amazonia.

En el cuadro 2, se registra el tipo de serpiente involucrada. La “Equis” de la familia fue identificada por 69 (46,9 %) pacientes, no hubo ninguna coral del género *Micrurus* y, en 66 (44,9 %) casos, no identificaron la serpiente. Veinte (13,6 %) casos fueron registrados como leves, 90 (61,2 %) como moderados y 37 (24,2 %) como graves.

Las manifestaciones clínicas locales más comunes fueron dolor en 142 (96,6 %) casos, edema en 139 (94,6 %) y eritema en 94 (63,9 %). Por otro lado, 110 (74,8 %) casos no tuvieron manifestaciones sistémicas. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes fueron náuseas en 14 (9,5 %) casos, gingivorragia en 11 (7,5 %), vómito en 11 (7,5 %) y mareo en 10 (6,8 %). En 88 (59,9 %) casos no se observó ninguna complicación; las más frecuentes fueron anemia en 21 (17,4 %) casos, seguida del absceso en el sitio de la mordedura en 18 (14,9 %) y celulitis en 14 (11,6 %). En relación con los primeros auxilios, la aplicación de suero antiofídico en 78 (53,1%) casos y el uso del torniquete en 29 (19,7 %), fueron las maniobras más usadas; en 48 (32,7 %) casos no se brindaron primeros auxilios.

En el cuadro 3, se puede observar que el mayor número de ampollas de suero antiofídico administradas fue de 16 para casos moderados y graves, y que el mayor número de casos, 34, se registraron en el 2018.

Las mordeduras de serpientes ocurrieron con mayor frecuencia durante los meses de abril, con 18 (12,2 %) casos, de junio, con 18 (12,2 %), y de septiembre, con 19 (12,9 %) (figura 2). Según su localización, las mordeduras fueron más frecuentes en los pies, con 45 (30,6 %) registros, seguidos de las manos con 41 (27,9 %) y las piernas con 39 (26,5 %) (figura 3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas (cuadro 3).

Discusión

Las 29,4 hospitalizaciones anuales durante los últimos cinco años en el Hospital General “Marco Vinicio Iza”, demuestran que las mordeduras de serpientes en esta región del norte amazónico del Ecuador son endémicas y constituyen un problema de salud pública. Pocos y desactualizados son los estudios en la Amazonía ecuatoriana (7-10,15,22,23).

Es importante enfatizar que los casos analizados en este estudio son de pacientes sintomáticos hospitalizados por mordedura de serpientes venenosas. Los asintomáticos y la mayoría de los casos leves son manejados en los centros de salud de nivel uno que se encuentran distribuidos en las zonas rurales periféricas de la provincia de Sucumbíos. Los estudios a nivel nacional ubican a la región amazónica como la más afectada, con 55 a 78 casos por 100.000 habitantes (9). Siendo este un hospital ubicado cerca de la frontera con Colombia, se hospitalizaron 6 (4,1 %) ciudadanos colombianos.

Cuadro 1. Características demográficas de los 147 pacientes registrados con el código CIE-10 T63.0 en el Hospital General “Marco Vinicio Iza” (2017-2021)

Variables	n	(%)
Nacionalidad		
Ecuatoriano	141	95,9
Colombiano	6	4,1
Sexo		
Masculino	99	67,3
Femenino	48	32,7
Edad (años)		
≤10	26	17,7
11-20	26	17,7
21-30	28	19,0
31-40	22	15,0
41-50	19	12,9
51-60	13	8,8
>60	13	8,8
Ocupación		
Estudiante	46	31,3
Agricultor	43	29,3
Ama de casa	27	18,4
Empleado	15	10,2
Obrero	7	4,8
Artesano	1	0,7
Conductor	1	0,7
Desempleado	1	0,7
Profesor	1	0,7
Ninguno	3	2,0
Tercera edad	2	1,4
Grupo étnico		
Mestizo	94	63,9
Indígena	50	34,0
Afrodescendiente	2	1,4
Mulato	1	0,7
Tiempo de llegada al hospital (horas)		
≤1	17	11,6
2-3	41	27,9
4-5	23	15,6
6-11	34	23,1
12-23	11	7,5
≥24	21	14,3

Cuadro 2. Serpientes identificadas, características clínicas, complicaciones, secuelas y primeros auxilios recibidos por los pacientes hospitalizados por mordedura de serpiente venenosa en el Hospital General "Marco Vinicio Iza" (2017-2021)

Variables	n	(%)
Tipo de serpiente (N=121)		
<i>Bothrops</i> spp. "equis o pitalala"	69	46,9
Sin identificar	66	44,9
<i>Bothriopsis</i> "lorito machacui"	11	7,5
<i>Lachesis</i> "verrugosa"	1	0,7
Gravedad (N=147)		
Leve	20	13,6
Moderado	90	61,2
Grave	37	25,2
Manifestaciones locales (N=147)		
Dolor	142	96,6
Edema	139	94,6
Eritema	94	63,9
Sangrado	27	18,4
Equimosis	26	17,7
Flictenas	12	8,2
Necrosis	7	4,8
Parestesias	7	4,8
Manifestaciones sistémicas (N=147)		
Ninguno	110	74,8
Náuseas	14	9,5
Gingivorragia	11	7,5
Vómito	11	7,5
Mareo	10	6,8
Hematemesis	4	2,7
Sudoración	4	2,7
Hipotensión	3	2,0
Visión borrosa	3	2,0
Hipertensión	2	1,4
Epistaxis	1	0,7
Hematuria	1	0,7
Complicaciones y secuelas (N=147)		
Ninguna	88	59,9
Anemia	21	17,4
Absceso localizado	18	14,9
Celulitis	14	11,6
Reacción alérgica al suero antiofídico	10	8,3
Síndrome compartimental	5	4,1
Hemorragia	2	1,7
Lesión renal aguda	2	1,7
Plaquetopenia	5	4,1
Choque	2	1,7
Amputación	1	0,8
Discapacidad física	1	0,8
Deterioro neurológico	1	0,8
Primeros auxilios (N=147)		
Suero antiofídico	78	53,1
Ninguno	48	32,7
Torniquete	29	19,7
Succión	11	7,5
Otros	9	6,1
Inmovilización	6	4,1
Incisión en sitio de mordedura	5	3,4
Chamán o curandero	2	1,4

Cuadro 3. Análisis estadísticos entre gravedad (leve, moderado o grave), año de reporte, sexo y lugar anatómico de la mordedura. Porcentajes calculados con el total de cada fila. Las filas con valores de 0 fueron descartadas para el análisis (*). Las comparaciones entre leve Vs. moderado, leve Vs. grave y moderado Vs. grave, no mostraron resultados estadísticamente significativos (datos no presentados).

Variables	Leve (n, %)	Moderada (n, %)	Grave (n, %)	Total (n, %)	GL	χ^2	p
Año (N=147)							
2017	5 (19,2)	13 (50)	8 (30,8)	26 (100)	4	8,16	0,23
2018	7 (20,6)	22 (64,7)	5 (14,7)	34 (100)			
2019	11 (34,4)	15 (46,9)	6 (18,8)	32 (100)			
2020	10 (34,5)	17 (58,6)	2 (6,9)	29 (100)			
*2021	0 (0)	18 (69,2)	8 (30,8)	26 (100)			
Sexo (N=147)							
Femenino	8 (16,7)	30 (62,5)	10 (20,8)	48 (100)	2	1,04	0,59
Masculino	12 (12,1)	60 (60,6)	27 (27,3)	99 (100)			
Lugar de la mordedura (N=147)							
*Cabeza	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)	6	4,51	0,61
*Torax	1 (25)	3 (75)	0 (0)	4 (100)			
Brazo	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)			
Antebrazo	0 (0)	3 (60)	2 (40)	5 (100)			
Mano	5 (12,2)	29 (70,7)	7 (17,1)	41 (100)			
*Muslo	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)			
Pierna	4 (10,3)	24 (61,5)	11 (28,2)	39 (100)			
Pie	9 (20)	26 (57,8)	10 (22,2)	45 (100)			
Número de ampollas de suero antiofídicos aplicadas* (N=133)	2 a 4 (11,1)	4 a 16 (44,4)	4 a 16 (44,4)	36 (100)			

El perfil epidemiológico de los hospitalizados en este estudio corresponde a hombres agricultores que viven en zonas rurales, económicamente activos (21 a 40 años), con la mayoría de las mordeduras en los miembros inferiores, perfil similar al reportado en otros estudios de la Amazonía ecuatoriana y en otros países de la región (5,7,9,10,24). Sin embargo, en este estudio, los estudiantes (46; 31,3 %) y las amas de casa (27; 18,4 %) siguieron en frecuencia a los agricultores, poblaciones no registradas como importantes en estudios previos. Potencialmente, esto se debe a las largas distancias que caminan los estudiantes por senderos en la selva para llegar a las unidades educativas. Además, en la cultura indígena de la Amazonía, las actividades de agricultura en el cuidado de la “chacra” (cultivos de yuca, plátano, maíz, etc.) se encomiendan a las mujeres.

Ambos grupos poblacionales deberán incluirse entre aquellos con factores de riesgo para mordedura de serpientes y deberían tomarse en cuenta para programas de educación y prevención. Asimismo, sugerimos que la actividad agrícola debería considerarse un factor de riesgo ocupacional para los accidentes ofídicos.

El 61,2 % de los pacientes hospitalizados fueron catalogados como casos moderados y, el 25 %, como graves. Los casos leves son tratados en los centros de salud de atención primaria ubicados en los cantones periféricos, que no tienen suficientes sueros antiofídicos para tratar casos moderados, graves o con complicaciones, por lo que son transferidos a este hospital provincial. Es por este motivo que los 13,6 % casos leves contrastan con los datos a nivel nacional, donde predominan con el 52,5 %, mientras que el número de casos graves reportados en este estudio (25,2 %) es superior al reportado a nivel nacional (13 %) (6,25).

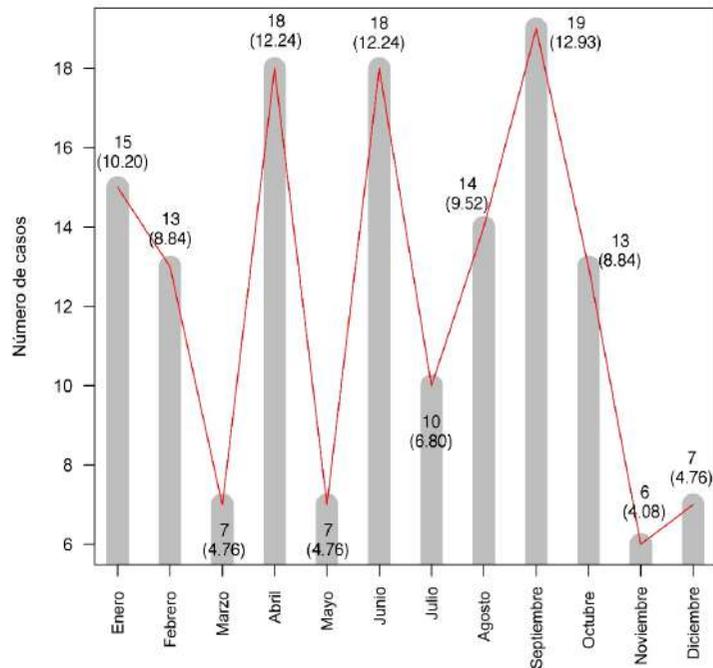


Figura 2. Frecuencia mensual de las 147 mordeduras de serpientes reportadas en el Hospital General “Marco Vinicio Iza” entre 2017 y 2021. Los números representan el número de casos por mes con el porcentaje entre paréntesis.

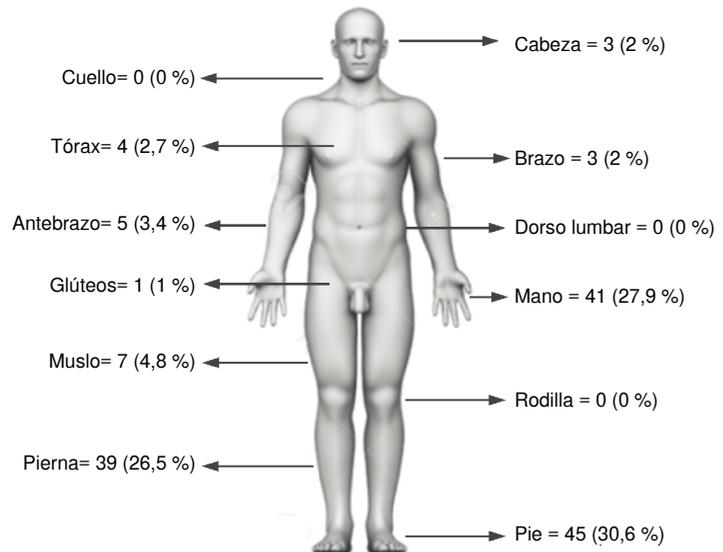


Figura 3. Distribución anatómica de las mordeduras de serpientes en los 147 pacientes ingresados en el Hospital General “Marco Vinicio Iza” (2017-2021)

Entre las discapacidades registradas en este estudio están la amputación, la discapacidad física y neurológica que se presentaron en un caso cada una, confirmando así que esta enfermedad tropical puede dejar secuelas permanentes (26). Además, las complicaciones más frecuentes fueron anemia, abscesos en el sitio de la mordedura y celulitis. Tanto las complicaciones como las secuelas pueden atribuirse al retraso en acudir a un centro de atención de referencia. Aquí, 21 (14,3%) pacientes acudieron a las 24 y hasta las 96 horas después de la mordedura. Cabe mencionar que un manejo inadecuado de las mordeduras, realizado en casa por familiares

y vecinos o por curanderos y chamanes debido a las creencias culturales, especialmente en el caso de la población indígena, podría también contribuir a la presentación de complicaciones y secuelas.

En el presente estudio, la mortalidad fue del 0 %, lo que coincide con la menor letalidad reportada a nivel nacional. Así, entre los años 2001 y 2007, el INEC notificó 61 muertes que representan una tasa de letalidad del 0,62 %, mientras que, entre 2014 y 2016, bajó a 0,058 muertes por 100.000 habitantes (5), aunque la región amazónica registró el mayor número de muertes por 100.000 habitantes (9). En estudios anteriores de los años 1991 y 2003 en hospitales de las provincias del sur de la Amazonía, corroboran que la tasa de mortalidad era alta, con el 5,4 % y el 2,9 %, respectivamente (10,11).

Consideramos que la mortalidad nula reportada aquí y baja a nivel nacional se debe a que el Ministerio de Salud Pública ha demostrado particular interés en la compra y provisión de suficiente número de sueros antiofídicos para los hospitales y centros de salud de atención primaria ubicados en las áreas rurales, y en la difusión del protocolo obligatorio de buenas prácticas de manejo de mordeduras de serpientes (6).

En este estudio, corroboramos que el 53,1 % de los pacientes llegaron a este hospital provincial con 4, 8 y 12 ampollas de suero antiofídico inyectadas como primeros auxilios recibidos en centros de salud periféricos. Además, la instauración de la cátedra de Medicina Tropical en la carrera de Medicina de algunas universidades y la buena práctica médica de los profesionales de la salud con experiencia en el manejo del accidente ofídico, han contribuido a que la atención de urgencia y el manejo hospitalario sean oportunos y eficaces, lo cual permite evitar muertes y complicaciones.

La mortalidad 0 registrada en el Hospital (2017-2021) se alinea con los objetivos planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), específicamente, de reducir las muertes y la discapacidad por mordeduras de serpiente en un 50 % antes del 2030 (2). Sin embargo, algunos autores consideran que en la Amazonía sí hay muertes y que posiblemente hay subregistro de las mismas en los datos del Ministerio de Salud Pública (10,16,22). Una de las razones es la creencia en la medicina tradicional y en la "cura" con chamanes, especialmente, de los grupos indígenas que reemplazan la atención clínica y, por tanto, las muertes ocurren en la comunidad. Este fenómeno puede ser acrecentado por las grandes distancias para llegar a los centros de atención médica (5,18). En el presente estudio, solo 2 (1,4 %) pacientes acudieron al chamán o al curandero, ambos indígenas kichwas.

Las mordeduras se presentaron con mayor frecuencia en los meses de abril, junio y septiembre, precisamente los meses más lluviosos en esta región (19); esta tendencia se corrobora en otros estudios regionales (10). Creemos que esta tendencia se mantendrá o aumentará en el tiempo por las características ecológicas de la Amazonía: exuberante vegetación tropical, hábitat ideal para las serpientes venenosas, además de la migración humana hacia áreas selváticas en búsqueda de tierras para cultivo.

El mayor número de casos en la estación lluviosa se correlaciona con el periodo de reproducción de las serpientes y la mayor disponibilidad de presas, puesto que el incremento de agua en los ríos y pantanos determina que las serpientes y sus presas abandonen las madrigueras, incrementando así el encuentro con los humanos, quienes también incrementan las actividades agrícolas y cacería en estas épocas (24).

En concordancia con la distribución de las serpientes (6) y coincidiendo con los estudios anteriores realizados en la región amazónica tanto de Ecuador como de otros países (24), en este estudio, encontramos a la familia Viperidae, género *Bothrops* como la más frecuentemente implicada en los envenenamientos ofídicos. Así, *Bothrops* spp. fue identificada en el 46,9 %. Sin embargo, en el 44,9 % de los casos no se identificó la serpiente agresora, similar a lo evidenciado en el estudio de Sucua, al sur de la Amazonía ecuatoriana (10).

Un solo paciente identificó al género *Lachesis* spp. como causante de la mordedura. El envenenamiento por *Lachesis* spp. debe ser manejado y tratado como de máxima gravedad (6). No se reportó ningún caso por *Micrurus* (corales) de la familia Elapidae, lo cual concuerda la rareza de estos accidentes según datos del Ministerio de Salud Pública (6) y esto fue confirmado clínicamente sin sintomatología de neurotoxicidad. Sin embargo, existen reportes anecdóticos de mordeduras y la presencia de especies como *Micrurus helleri* en la región amazónica (6,7,8). Las especies de la familia Viperidae implicadas está acorde con las que predominan en la Amazonía ecuatoriana, *Bothrops atrox* y *B. bilineatus smaragdinus* (6,7).

El predominio de mordeduras en los pies, con 45 (30,6 %) casos, y en las piernas, con 39 (26,5 %), reportado en este y otros estudios (7,27), hace notar la relevancia de la educación sobre la importancia de usar botas de caucho o zapatos altos durante las caminatas y actividades agrícolas, como medida preventiva. Sin embargo, las mordeduras en regiones más altas del cuerpo, como las manos (n=41; 27,9 %), podrían estar asociadas con la presencia de *B. bilineatus smaragdinus* que, por su color verde, se camuflan en las hojas de plantas como el café y que pueden agredir durante la cosecha.

Es importante notar que 81 (55,1 %) pacientes acudieron al hospital en las primeras cinco horas después de la mordedura, un tiempo corto, que puede deberse a la disponibilidad de ambulancias aéreas y marítimas, y a la mejor infraestructura terrestre y telefonía celular en la región, factores que también creemos que influyeron en la ausencia de mortalidad. Sin embargo, 21 (14,3) pacientes arribaron después de 24 horas; esta demora pudo presentarse en casos provenientes de las áreas selváticas más remotas y los referidos de centros de salud básicos ubicados en los cantones del interior de la selva, y son los dos indígenas que acudieron a los chamanes o curanderos. Por lo tanto, sugerimos incrementar la divulgación de información sobre mordeduras de serpientes en regiones rurales y, tal vez, en el lenguaje propio de los indígenas.

La falta de información y educación sobre mordeduras de serpientes en los pobladores de esta región se reflejó en este estudio: se usó el torniquete en 29 casos, y la incisión y succión en 5 de los 147 casos. Solo en 6 pacientes se empleó la inmovilización, una estrategia que si está recomendada en las guías del Ministerio de Salud Pública (6). Se debería informar que el uso del torniquete, los cortes o la succión, aumenta el riesgo de síndrome compartimental, isquemia, necrosis, hemorragia e infección, terminando en cirugías y amputaciones (28).

Recomendamos la difusión de medidas correctas y el acudir pronto a los centros de salud que sí disponen de sueros antiofídicos. Esto debería divulgarse por los medios de comunicación masivos, como la radio y televisión locales. Además, los médicos y enfermeras rurales deberían reforzar los conocimientos durante las consultas o en reuniones comunitarias.

Aunque no existen estudios controlados sobre su eficacia, el suero antiofídico recomendado y empleado en todo el Ecuador es el liofilizado, importado desde Costa Rica. Este lo distribuye gratuitamente el Ministerio de Salud Pública a todos los centros de salud y hospitales de áreas endémicas, es polivalente para las serpientes de la familia Viperidae, pero no es antídoto para las Elapidae (por ejemplo, las corales), que también están presentes en Ecuador, tanto en la Amazonía como en la Costa (6).

En 1995, en un estudio en la Amazonía ecuatoriana se determinó que el suero antiofídico del Laboratorio Butantan (Brasil), seguido del producido en Ecuador (Instituto Izquieta Pérez, Guayaquil), presentaban mayor eficacia (23). Infortunadamente, el Ecuador dejó de producir este suero desde hace 10 años. Recomendamos retomar la producción nacional con venenos de serpientes locales que, incluso, disminuiría los costos de importación y aseguraría tanto la oportuna disposición como el abastecimiento en todo el país (29). Se presentaron reacciones alérgicas a este suero antiofídico en 10 (8,3 %) pacientes, pero sin fallecimientos gracias al cumplimiento de los protocolos de manejo recomendadas por el Ministerio de Salud Pública (6) y la disposición oportuna de los fármacos.

En conclusión, los resultados del análisis de las 147 mordeduras de serpientes venenosas en el Hospital General “Marco Vinicio Iza” evidencian que el accidente ofídico es prevalente y de preocupación en esta región amazónica del Ecuador. Además, junto con los grupos de riesgo identificados (agricultores, amas de casa y jóvenes estudiantes) justifican la implementación de programas de educación en primeros auxilios a través de medios de comunicación masiva, y continuar con la provisión suficiente y oportuna de los sueros antiofídicos por las autoridades de salud, pero también, el potencial beneficio de producir sueros antiofídicos localmente.

Referencias

1. World Health Organization. Snakebite envenoming. Fecha de consulta: 12 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
2. Williams DJ, Faiz MA, Abela-Ridder B, Ainsworth S, Bulfone TC, Nickerson AD, *et al.* Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13:1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007059>
3. Varela AL, Ron SR. Geografía y clima. Fecha de consulta: 14 de enero de 2022. Disponible en: <https://bioweb.bio/faunaweb/amphibiaweb/GeografiaClima/>
4. Yáñez-Arenas C, Díaz-Gamboa L, Patrón-Rivero C, López-Reyes K, Chiappa-Carrara X. Estimating geographic patterns of ophidism risk in Ecuador. Neotropical Biodiversity. 2018;4:55-61. <http://doi.org/10.1080/23766808.2018.1454762>
5. Chippaux JP. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11:1-39. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005662>
6. Ministerio de Salud Pública. Manejo clínico de pacientes con mordeduras de serpientes venenosas y picaduras de escorpiones. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Prevención y Control y Dirección Nacional de Normatización; 2017. p. 1-113.
7. Smalligan R, Cole J, Brito N, Laing GD, Mertz BL, Manock S, *et al.* Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: Randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. Br Med J. 2004;329:1-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7475.1129>
8. Manock SR, Suárez G, Graham D, Ávila-Aguero ML, Warrell DA. Neurotoxic envenoming by South American coral snake (*Micrurus lemniscatus helleri*): Case report from eastern Ecuador and review. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102:1127-32. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.03.026>

9. Ochoa-Avilés A, Heredia-Andino OS, Escandón SA, Celorio-Carvajal CA, Arias-Peláez MC, Zaruma-Torres F, et al. Viperidae snakebites in Ecuador: A review of epidemiological and ecological aspects. *Toxicon X*. 2020;7:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100051>
10. Praba-Egge AD, Cone SW, Araim O, Freire IL, Paida G V, Escalante JT, et al. Snakebites in the rainforests of Ecuador. *World J Surg*. 2003;27:234-40. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6552-9>
11. Kerrigan KR. Venomous snakebite in eastern Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:93-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1991.44.93>
12. Ministerio de Salud Pública-Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Efectos tóxicos año 2020. Fecha de consulta: 21 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/01/Toxicos-y-quimicos-SE-53.pdf>
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Estadísticas. Fecha de consulta: 12 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
14. López V, Espíndola F, Calles J, Ulloa J. Atlas "Amazonía Ecuatoriana Bajo Presión". Quito: EcoCiencia; 2013. p. 1-56. Fecha de consulta: 12 de enero de 2022. Disponible en: https://www.amazoniasocioambiental.org/wp-content/uploads/2017/01/AmazoniaEcuatoriana_bajo_presion.pdf
15. Larrick JW, Yost JA, Kaplan J. Snake bite among the Waorani indians of Eastern Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1978;72:542-3. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(78\)90184-0](https://doi.org/10.1016/0035-9203(78)90184-0)
16. González-Andrade F, Chippaux JP. Snake bite envenomation in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104:588-91. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.05.006>
17. Creagh I, Pérez Y, Gámez D, Dueñas O. Características clínico epidemiológicas de los accidentes ofídicos. Ecuador, 2014. *IntraMed Journal*. 2017;6:7.
18. Giovannini P. Medicinal plants of the Achuar (Jivaro) of Amazonian Ecuador: Ethnobotanical survey and comparison with other Amazonian pharmacopoeias. *J Ethnopharmacol*. 2015;164:78-88. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.038>
19. Gobierno Autónomo Descentralizado de la Provincia de Sucumbíos. Actualización Plan de Desarrollo y Ordenamiento Territorial, 2015. Fecha de consulta: 12 de enero de 2020. Disponible en: [http://app.sni.gob.ec/sni-link/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdocumentofinal/2160000210001_PDyOT%20Sucumbios%20-%202015%20\(actualizaci%C3%B3n\)_17-08-2015_18-31-36.pdf](http://app.sni.gob.ec/sni-link/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdocumentofinal/2160000210001_PDyOT%20Sucumbios%20-%202015%20(actualizaci%C3%B3n)_17-08-2015_18-31-36.pdf)
20. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, 2016. Fecha de consulta: 21 de marzo de 2020. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
21. The Jamovi project. Jamovi. 2019. Fecha de consulta: 12 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.jamovi.org>
22. Means R, Cabrera J, Moreno X, Amiri R. Remote South American snakebite with extensive myonecrosis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1:47-9. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2016.11.31220>
23. Theakston RDG, Laiug GD, Fielding CM, Lascano AF, Touzet JM, Vallejo F, et al. Treatment of snake bites by *Bothrops* species and *Lachesis muta* in Ecuador: Laboratory screening of candidate antivenoms. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:550-4. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(95\)90105-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(95)90105-1)
24. Da Silva AM, Colombini M, Moura-Da-Silva AM, De Souza RM, Monteiro WM, Bernarde PS. Epidemiological and clinical aspects of snakebites in the Upper Juruá River Region, Western Brazilian Amazonia. *Acta Amaz*. 2020;50:90-9. https://www.amazoniasocioambiental.org/wp-content/uploads/2017/01/AmazoniaEcuatoriana_bajo_presion.pdf
25. Valverde-Muñoz G, Romero-Álvarez D. Measuring the epidemiological uncertainty in snakebite case reports in 2016 Ecuador. *Int J Infect Dis*. 2018;73:211. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.3894>
26. Warrell DA. Guidelines of management of snake bite. *Lancet*. 2010;375:77-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61754-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61754-2)
27. Oliveira FN, Brito MT, Morais ICO de, Fook SML, Albuquerque HN. Accidents caused by *Bothrops* and *Bothropoides* in the State of Paraíba: Epidemiological and clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:662-7. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600012>

Artículo original

Epidemiology and healthcare resource utilization in atopic dermatitis in Colombia: A retrospective analysis of data from the National Health Registry from 2015 to 2020

Ángela María Londoño¹, Juan Raúl Castro-Ayarza², Amira Kronfly³, Diana Camila Buitrago⁴, Daniel Felipe Samacá⁴

¹ Departamento de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

² Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Abbvie, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ IQVIA Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Received: 22/07/2022

Accepted: 31/01/2023

Published: 06/03/2023

Citation:

Londoño AM, Castro-Ayarza JR, Kronfly A, Buitrago DC, Samacá DF. Epidemiology and healthcare resource utilization in atopic dermatitis in Colombia: A retrospective analysis of data from the National Health Registry from 2015 to 2020. *Biomédica*. 2023;43:107-20.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6666>

Corresponding author:

Ángela María Londoño, Torre Salud y Servicios Ciudad del Río, Calle 19ª 44-25, consultorio 2107, Medellín, Colombia
Phone number: (312) 850 0638
alonga77@gmail.com

Author's contributions:

All authors contributed to the acquisition of data and the analysis and interpretation of results. Ángela María Londoño-García and Daniel Felipe Samacá drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding:

The design, study conduct, and financial support for the study were provided by Abbvie. Abbvie participated in the interpretation of data, review, and approval of the publication. IQVIA and BIOPRESS served as consultants to Abbvie and received research financial support from Abbvie for this work. No honoraria or payments were made for authorship.

Conflicts of interest:

Juan Raúl Castro-Ayarza has received consulting and conference funding fees from Abbvie, Amgen, Lilly, Fresenius, Janssen, and Novartis. Ángela María Londoño has received consulting and conference funding fees from Abbvie, Amgen, Biopass, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and Sanofi. Amira Kronfly works for Abbvie. Diana Camila Buitrago and Daniel Felipe Samacá work for IQVIA, which was a consultant for the protocol design, data analysis, and interpretation of the results on behalf of Abbvie. None of the authors' employers had any influence during the development of this study (other than the consulting role described above) or in the presentation of the results.

Introduction: Atopic dermatitis, also known as eczema or atopic eczema, is a chronic inflammatory skin disorder characterized by the presence of pruritus accompanied by itching. In Colombia, epidemiological and healthcare resource utilization information regarding this pathology is limited.

Objective: To describe atopic dermatitis epidemiological characteristics and healthcare resource utilization patterns in Colombia.

Material and methods: A retrospective database study using real-world data obtained from the national claims database SISPRO (*Sistema de Información para la Protección Social*) for the 2015-2020 period was carried out. Sociodemographic (age, and health services delivery), epidemiological (incidence, prevalence, and comorbidities), and healthcare resource utilization data were extracted from the SISPRO database.

Results: The epidemiological results showed increased incidence and prevalence of atopic dermatitis in Colombia in the 2018-2019 period compared to 2015-2017. Accordingly, the number of medical consultations (particularly with specialists), the number of procedures, and the number of hospitalizations of patients with atopic dermatitis increased. Topic and systemic corticoids were the most frequently prescribed drugs.

Conclusions: Diagnoses of atopic dermatitis in Colombia increased with a concomitant increase in healthcare resource utilization during 2015-2020, which was possibly slowed down by the arrival of the Covid-19. This study may help physicians gaining a better understanding of the disease, improving atopic dermatitis patient management.

Keywords: Dermatitis, atopic/epidemiology; drug therapy; COVID-19; utilization review; Colombia.

Epidemiología y uso de recursos de salud en dermatitis atópica en Colombia: análisis retrospectivo de datos del Registro Nacional de Salud de 2015 a 2020

Introducción. La dermatitis atópica, también conocida como eczema o eczema atópico, es un trastorno inflamatorio crónico de la piel caracterizado por la presencia de prurito acompañado de picor. En Colombia, la información epidemiológica y de utilización de recursos sanitarios sobre esta enfermedad es limitada.

Objetivo. Describir las características epidemiológicas y los patrones de utilización de recursos sanitarios para la dermatitis atópica en Colombia.

Material y métodos. Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se utilizan datos de la práctica clínica real obtenidos del registro nacional SISPRO (Sistema de Información para la Protección Social) en el período 2015-2020. Se extrajeron datos sociodemográficos (incluida la edad y la prestación de servicios de salud), epidemiológicos (incluidos la incidencia, la prevalencia y las comorbilidades) y los correspondientes a la utilización de los recursos sanitarios.

Resultados. Los resultados epidemiológicos han demostrado un aumento de la incidencia y prevalencia de la dermatitis atópica en Colombia en el periodo 2018-2019, en comparación con el periodo 2015-2017. Aumentó el número de consultas médicas (particularmente, con especialistas) de pacientes con dermatitis atópica, el de procedimientos y el de hospitalizaciones. Los corticoides tópicos y sistémicos fueron los medicamentos más prescritos.

Conclusiones. Los diagnósticos de dermatitis atópica en Colombia aumentaron con un incremento concomitante en la utilización de recursos sanitarios durante 2015-2020, que posiblemente se vio atenuado por la llegada del Covid-19. Este estudio puede ayudar a los médicos a tener un mejor conocimiento de la enfermedad y, por lo tanto, mejorar el tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica.

Palabras clave: dermatitis atópica/epidemiología; tratamiento farmacológico; COVID-19; revisión de utilización de recursos, Colombia.

Atopic dermatitis, also known as eczema or atopic eczema, is a chronic inflammatory skin disorder characterized by pruritus accompanied by itching (1). Its development is believed to involve complex interactions between genetic and environmental factors (2). Atopic dermatitis has been linked with several types of skin barrier dysfunctions related to mutations in skin protein genes, alterations in the immune response, and IgE-mediated hypersensitivity (3).

This pathology usually begins during infancy, with a prevalence peak of 15 to 20% in early childhood (4-6). Even though atopic dermatitis often subsides by late childhood in most patients, it can persist into adolescence and even adulthood, with an estimated prevalence ranging from 2 to 5% (4-7). Most patients have mild disease and experience intermittent flare-ups with spontaneous remissions. However, about 40% of adults who suffer atopic dermatitis have a moderate to severe disease (8), with symptoms that can significantly impact their quality of life and rarely decrease without treatment (9-12).

Currently, there is no cure for atopic dermatitis and therapies focus on reducing the duration of symptoms to keep the patient in remission and avoid relapse (1). Treatments can be topical and/or systemic and aim to control the maintenance of the skin barrier function and modulate the excessive immune response characteristic of the clinical picture (13,14). Topical treatments are the mainstay of eczema therapy, including tar, sulfur, and emollients. However, moderate to severe atopic dermatitis treatment includes other therapeutic approaches that have changed dramatically over the last decades (15). Corticosteroids—both topic and systemic—have been used since the 1950s (16), whereas other forms of systemic therapy, including cyclosporine, started being used between the 1970s and 1990s (17-19). Dupilumab is, since 2017, the only approved biological therapies for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (20), even though multiple biologic therapies have been proposed as treatment alternatives during the last two decades (21,22).

The discomfort caused by atopic dermatitis symptoms, which are not always alleviated due to the limited treatment options, cause a high impact on quality of life, reaching the highest rates among skin diseases (23). Moreover, although it is difficult to estimate, atopic dermatitis is associated with a significant impact on healthcare resource utilization, with high associated costs incurred by patients, caregivers, and healthcare systems (24-26).

Due to the characteristics of this disease, understanding the epidemiological characteristics and healthcare resource utilization patterns of atopic dermatitis is of great importance to developing healthcare strategies. In Colombia, few studies have investigated the landscape of atopic dermatitis and additional evidence regarding treatment decisions, potential unmet medical needs, and outcomes are needed (27,28).

This retrospective real-world study aimed to describe the epidemiological characteristics and healthcare resource utilization patterns of atopic dermatitis in the Colombian public healthcare system during the 2015-2020 period using a comprehensive publicly available database collecting information from all healthcare providers in the public healthcare system.

Material and methods

Study design and population

This was a retrospective database study employing real-world data to describe the epidemiological and healthcare resource utilization characteristics associated with atopic dermatitis diagnosis in Colombia. Patients from all age groups were included, having at least one registered health claim associated with three ICD-10 codes: L20.0 (Besnier's prurigo), L20.8 (Other atopic dermatitis), and L20.9 (Atopic dermatitis, unspecified), which are assumed to represent the entire population of atopic dermatitis in the country. Data was retrieved from ISPRO (*Sistema de Información para la Protección Social*), a national claims database, for a 5-year period (2015-2020). The Colombian *Ministerio de Salud y Protección Social* uses SISPRO to collect healthcare system information, including all healthcare providers in the national public healthcare system (*Sistema General de Seguridad Social en Salud*, SGSSS), covering about 96% of the Colombian population. This information is public and is available for research purposes.

The SISPRO database is structured in independent modules for inpatient, outpatient, and pharmacy data. Due to different financing sources, pharmacy data are distributed across two different modules within the national database: SUF (*Cubo de Gestión de la Demanda*) and MIPRES (*Mi prescripción*). The SUF module includes information regarding medications covered by the national health benefits package. The study was performed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

Variables

This study included sociodemographic, epidemiological (incidence and prevalence), clinical, and healthcare resource utilization variables. Sociodemographic variables, including age, residence, and health service provider were considered. Prevalence and incidence were extracted from the number of atopic dermatitis claims per year and the number of new individuals with atopic dermatitis claims per year reported in the registry, respectively. Specifically, incident cases were identified through two filters available in the RIPS module of SISPRO: new confirmed cases and diagnosis impression. Data were additionally stratified by age groups (0-11, 12-17, 18-29, 30-59, and above 60 years of age). Clinical variables were concomitant diagnosis (i.e., comorbidities) and was a secondary outcome, extracted from the SUF module, with available data up to 2019.

Healthcare resource utilization information included consultations (number and date of outpatient medical visits related to an atopic dermatitis ICD-10 code), hospitalizations (number of registered hospital stays for a patient with an atopic dermatitis ICD-10 code, length of stay, and hospitalization date), procedures (number of inpatient and outpatient procedures performed on a patient with an atopic dermatitis ICD-10 code; the type and date of the procedure were also extracted), laboratory tests (number of laboratory tests performed on a patient with an atopic dermatitis ICD-10 code; the type and date of the test were also extracted) and medication (units of medication given to a patient with an atopic dermatitis ICD-10 code). The total count of patients receiving medication prescriptions of certain drugs of interest was computed by year and age group, and by the specialty prescribing the medicine. The number of procedures and frequency rate per 1,000 patients with atopic dermatitis in a given year was extracted from the database, and the frequency of hospitalization.

Related or unrelated prescription treatments to the ICD-10 code were included, irrespective of coverage by the national health benefits plan. Information about medications dispensed (coded according to ATC classification and a national classification system) and the amount dispensed was extracted from the SUF module of the SISPRO, collecting PBS-covered medications up to 2019. Dupilumab prescription counts are reported in the non-PBS SISPRO module (MIPRES), which reports information from 2017.

The total population count was extracted from the database of enrollees of the SGSSS and DANE (*Departamento Administrativo Nacional de Estadística*) (29).

Statistical analysis

Gathered data were analyzed descriptively, and each point estimator is presented by a dispersion measure where applicable: continuous variables were described with measures of central tendency (means, medians) and dispersion (standard deviation, range), and categorical variables were expressed as absolute numbers and relative frequencies. Ninety-five percent confidence intervals (95%CI) were calculated, where applicable.

Crude rates were adjusted by the total population for each year and by age group as appropriate. Age-standardized rates were calculated from the number of incident or prevalent cases in a specific age group divided by the total number of people in that group, and then weighted by the proportion each age group contributes to the entire population. Incidence and prevalence rates are presented per 100,000 inhabitants.

Results

Incidence and prevalence of atopic dermatitis

Between 2015 and 2020, we identified 1,090,960 new patients with a diagnosis of atopic dermatitis receiving care (L20.0 - Besnier's prurigo, L20.8 - Other atopic dermatitis, and L20.9 - Atopic dermatitis, unspecified). Table 1 summarizes crude and age-standardized incidence and prevalence rates for each year. Incidence rates reported between 2015 to 2017 increased, with rates lower than 370 patients per 100,000 inhabitants, compared to the period between 2018 and 2019 with higher incidence rates: 404.5 and 523.7 per 100,000 inhabitants, respectively. Like the incidence rates, prevalence cases showed higher rates in the last years, especially in 2018 and 2019, compared to the period reported between 2015 and 2017, with the highest number of patients with atopic dermatitis reported in 2019 (659.1 per 100,000 inhabitants) (figure 1).

Table 1. Epidemiology of atopic dermatitis cases (annual incidence rate per 100,000 inhabitants, prevalent cases, and prevalence rate per 100,000 inhabitants) at the indicated years in the Colombian population

Year	New atopic dermatitis cases	Incidence rate* (per-100,000 inhabitants)	Incidence rate age-standardized** (per 100,000 inhabitants)	Atopic dermatitis prevalent cases	Prevalence rate* (per-100,000 inhabitants)	Prevalence rate age-standardized** (per 100,000 inhabitants)
2015	169,786	361.0	367.0	195,862	416.4	423.4
2016	140,519	301.3	301.2	167,927	360.1	359.1
2017	173,556	371.1	367.7	209,176	447.3	441.9
2018	193,610	410.4	404.5	243,747	516.7	506.5
2019	256,390	534.6	523.7		324,769	677.1
2020	157,099	316.8	317.2		210,256	424.0

* Adjusted by the total population for each year

** Age-standardized incidence is calculated from the number of new cases in a specific age group divided by the total number of people in that group and then weighted by the proportion each age group contributes to the entire population.

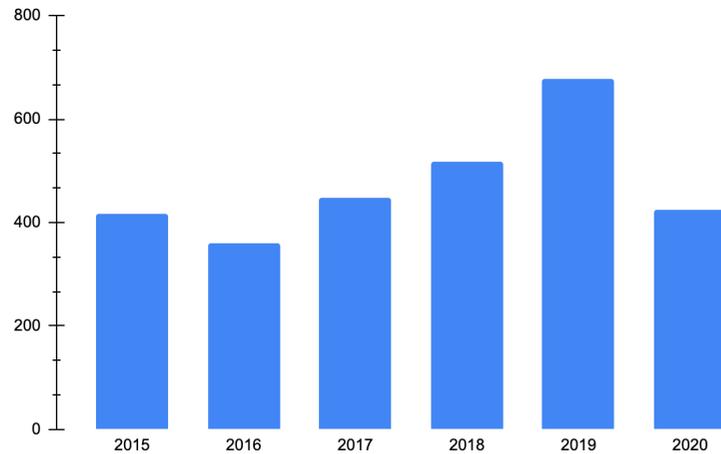


Figure 1. Atopic dermatitis prevalence rate age-standardized adjusted by the total population for each year (per 100,000 inhabitants)

Incidence and prevalence rates by age group are shown in figure 2. The patients with atopic dermatitis who received healthcare between 2015 and 2020 in higher numbers were children of 0-11 years of age, followed by adolescents between 12 and 17 years, and by patients between 30 and 59 years of age and those between 18 and 29 years (figure 2). Adolescents (12 to 18 years old) and older adults (>60) represented a smaller number of cases attended annually during 2015-2020.

Comorbidities of patients with atopic dermatitis

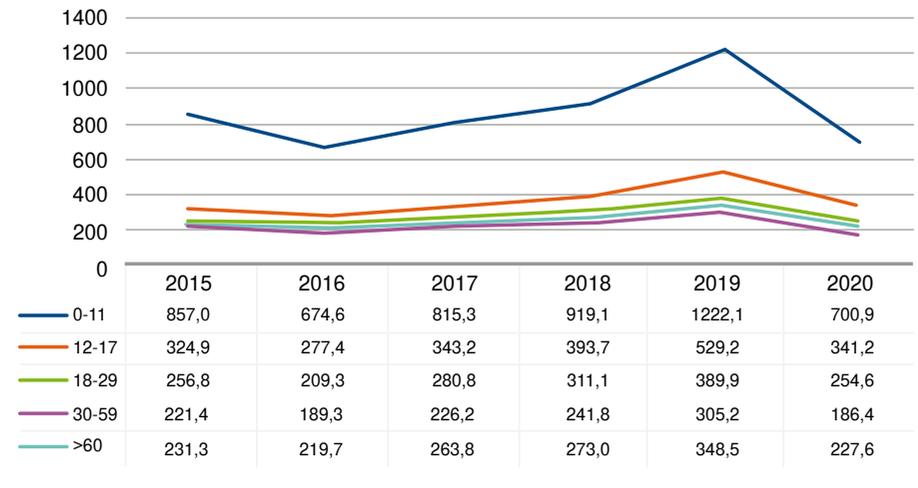
Supplementary table 1 shows the frequency and distribution of atopic dermatitis patients with concomitant diagnoses. The most common secondary diagnosis was skin and subcutaneous tissue diseases, followed by diagnoses related to factors influencing health status and contact with health services. Skin pathologies had the highest percentage, followed by potential health hazards related to communicable diseases, socioeconomic and psychosocial circumstances, family and personal history, certain conditions influencing health status, and persons encountering health services for examination and investigation, in circumstances related to reproduction or specific procedures and health care.

Data on secondary diagnoses according to the age group of the atopic dermatitis patients identified for each year are summarized in supplementary table 2. The age group with the highest number of atopic dermatitis patients with a secondary diagnosis reported between 2015 and 2019 were children between 0 to 11 years old, followed by adults between 30 and 59 years old, which corresponds to the groups with the highest incidence.

Healthcare resource utilization

This study analyzed healthcare resource utilization for patients diagnosed with atopic dermatitis in the SISPRO database. This included the number of consultations per year, the frequency and rate of medication prescriptions for atopic dermatitis treatment, and the frequency of procedures and tests such as phototherapy, skin biopsies, and IgE levels.

A.



B.

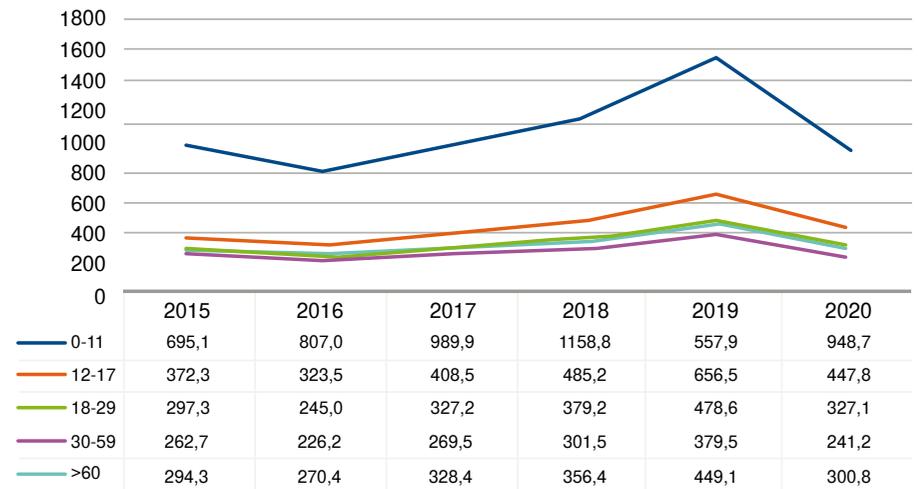


Figure 2. Annual incidence and prevalence rate for atopic dermatitis in the Colombian population by age group

Consultations' patterns

This study evaluated the frequency of visits for patients with atopic dermatitis to primary care physicians and specialists, including dermatologists and allergists. Table 2 shows the number of patients who attended medical consultations each year of the study, including first-time and follow-up visits by specialty.

There was an increase in the number of atopic dermatitis patients seeking healthcare between 2018 and 2019, reflected in both first-time and follow-up consultations with primary care physicians and specialists. The absolute increase in primary care physician consultations between 2018 and 2019 was close to 30%, while the absolute increase in specialists was greater than 40%, indicating higher demand for specialty care such as dermatology and allergology. However, a low percentage of patients received specialist care, whether for the first time or follow-up.

Table 2. Number of patients with consultations related to atopic dermatitis classified according to primary care physician and specialist each year in the Colombian population

Consultation type	2015	2016	2017	2018	2019	2020
First-time consultation with primary care physician	92,034	77,875	88,563	95,603	121,158	72,594
Control or follow-up consultation with primary care physician	45,397	37,576	58,480	72,679	103,235	61,137
First-time consultation by a specialist with a dermatologist	7	2,210	10,531	18,247	26,835	18,087
Control or follow-up consultation with a dermatologist	12	620	2,871	4,347	7,171	5,571
Consultation (second opinion) with a dermatologist	-	3	34	70	81	66
First-time consultation by a specialist with an allergist	-	496	1,167	2,166	3,340	2,401
Control or follow-up consultation with an allergist	5	7	148	466	1,225	905
Consultation (second opinion) with an allergist	-	-	3	3	8	3
Total	135,817	116,933	156,209	185,613	251,122	153,532

Table 3. Hospitalization rate of patients admitted with atopic dermatitis as primary diagnosis per 100,000 atopic dermatitis patients

Age group (years)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0-11	245.9	169.3	159.1	261.5	263.1	179.7
12-17	146.4	132.3	115.6	182.8	185.1	142.7
18-29	152.6	187.4	129.3	200.7	194.7	164.3
30-59	152.6	164.4	165.0	250.6	246.5	230.8
>60	186.1	129.6	117.8	243.7	218.9	161.1
Total	196.9	163.5	148.0	240.2	237.4	182.3

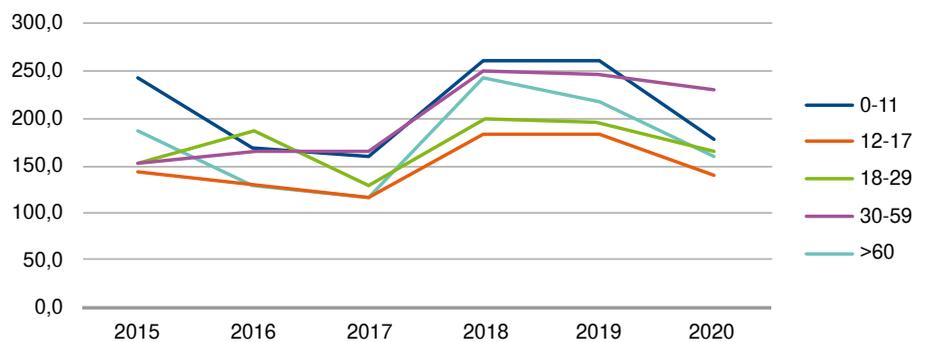


Figure 3. Hospitalization rate of patients (per 100,000) admitted with atopic dermatitis as primary diagnosis

Hospitalization patterns

Hospitalization rates for atopic dermatitis increased in 2018 and 2019 but decreased moderately in 2020 (table 3 and figure 3). The highest hospitalization rates per 100,000 atopic dermatitis patients were found in patients between 0 and 11 years of age and adults between 30 and 59 years of age in 2018 and 2019. However, older adults had the highest peak between 2017 and 2018, with 117.8 and 243.7 hospitalized patients per 100,000 atopic dermatitis patients respectively in 2017 and 2018. Despite the differences in hospitalization rates among the different age groups, the overall rates were similar, suggesting that the causes of hospitalization were generally related to the severity of the disease across all age groups.

Table 4. Percentages of patients with a registered medication prescription per 100 atopic dermatitis patients by study year

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dupilumab	-	-	-	-	0.19	0.48
Cyclosporine	0.04	0.06	0.06	0.07	0.19	-
Systemic corticosteroids	27.06	4.60	4.11	3.58	2.46	-
Topical corticosteroids	33.03	35.76	29.96	15.50	34.37	-
Methotrexate	0.06	0.04	0.04	0.03	0.03	-
Azathioprine	0.04	0.07	0.07	0.06	0.03	-
Mycophenolate mofetil	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-

Table 5. Number of dupilumab syringes per patient by age group and by year of study

Age group (years)	2019			2020		
	Patients*	Syringes	Syringes per patient	Patients*	Syringes	Syringes per patient
0-11				8	68	8.5
12-17	22	302	13.7	32	499	15.6
18-29	248	4,298	17.3	432	8,972	20.8
30-59	259	4,770	18.4	390	8,453	21.7
>60	40	558	14.0	66	1,248	18.9
Total	569	9,928	17.4	928	19,240	20.7

* Patients with atopic dermatitis-related diagnosis and prescription of dupilumab

Drug utilization

The prescription patterns for atopic dermatitis revealed that topical corticosteroids were the most used treatment, with a rate of 35.76 patients per 100 atopic dermatitis patients in 2016 (table 4). However, the prescription rate for these drugs decreased significantly in 2018 to 15.5 patients per 100 atopic dermatitis patients and remained low in subsequent years. The second most frequently prescribed treatment was systemic corticosteroids, but their prescription rate also decreased significantly from 27.06 per 100 atopic dermatitis patients in 2015 to no more than five per 100 atopic dermatitis patients. Additionally, the prescription rate for cyclosporine increased from 0.07 to 0.19 patients per 100 atopic dermatitis patients between 2018 and 2019. Phototherapy, which is considered a procedure, was not included in this analysis, but its ordering rate was found to be higher than that of cyclosporine and other non-steroidal immunomodulators, indicating that it is a commonly used first-line prescription therapy.

Table 5 summarizes the number of patients with atopic dermatitis who received dupilumab prescriptions between 2019 and 2020, the total number of syringes prescribed during these years, and the average number of syringes prescribed per patient. It is important to note that the number of syringes prescribed per patient may vary according to the treating physician's criteria.

Regarding dupilumab prescriptions from 2019 to 2020, the results indicate a rise in the number of patients with atopic dermatitis who received them (Supplementary table 3). Dermatologists and allergist specialists were the primary providers of these prescriptions, followed by primary care physicians.

Procedures and test prescription patterns

The frequency of the main procedures and laboratory tests related to a diagnosis of atopic dermatitis were calculated by comparing the number of procedures or tests each year to the total number of atopic dermatitis patients in the same year. The rates varied significantly over the years, particularly for skin biopsies (0.71-1.73 per 100 patients per year). However, the overall trend showed an increase in the frequency rates from 2015 to 2020 for

phototherapies, skin biopsies, and IgE tests, from 0.18 to 0.74, 1.05 to 1.73, and 4.38 to 6.95 respectively.

Discussion

The present study is the first investigation aimed at estimating atopic dermatitis epidemiology and healthcare resource utilization in Colombia through a retrospective analysis of the national claims database SISPRO. The epidemiological results showed an increase in the incidence and prevalence of atopic dermatitis in Colombia in the 2015-2017 period compared to the 2018-2019 period. Regarding healthcare resource utilization, consultation and hospitalization patterns increased during 2018-2019, and topic and systemic corticoids appeared as the most frequently prescribed drugs. Unexpectedly, skin and subcutaneous tissue diseases were the most common comorbidity.

Regarding the incidence, this study reported an inferior value (0.36-0.67%) compared to previous published works on other countries (2-5%) (4-7). This discrepancy may be due to the different methodology used, in this case utilizing a national claims database registry, which may result in lower diagnosis of atopic dermatitis.

The epidemiological information showed an increase in the incidence rate for 2015-2017 compared to 2019, with incidence rates up to 523.7 per 100,000 inhabitants, indicating a substantial increase in the number of patients who received healthcare and had a new diagnosis of atopic dermatitis. The highest incidence rates were found in the subgroups of children and adolescents, consistent with previous studies on atopic dermatitis showing that approximately 60% of patients develop the disease in the first year of life and 90% within the first five years (4-6). Likewise, almost 20% of children with atopic dermatitis will have persisting symptoms of the disease before two years, and only 16.8% of adults with atopic dermatitis experience onset after adolescence, according to several studies (2,4-6).

Like incidence rates, prevalence rates raised, showing a consistent increase in the individuals who received healthcare between 2015 and 2020, especially for 2019. In this regard, the most prevalent atopic dermatitis cases in 2019 belonged to the group of children (0-11 years of age) and accordingly, was the age group with most medical visits. These results are consistent with other observational studies showing that, regardless of disease severity, participants sought out their healthcare provider less frequently as they aged (2,30). This behavior raises the need to strengthen the strategies to guarantee the continuous treatment of patients of older ages. Furthermore, the observed increased atopic dermatitis prevalence and incidence rates may result from an improved registry, due to the mandatory reporting.

The epidemiological data for atopic dermatitis collected in this study is consistent with the ISAAC study, the most extensive investigation of the disease with close to two million children included in 100 countries (31). This study showed that, although atopic dermatitis has been stable in countries such as the United Kingdom and New Zealand, its prevalence has increased in Latin-American countries, particularly for young children of 6 and 7 years of age (31). In Colombia, the TECCEMA study (27) focused on children, described how the onset of the disease occurred in 47% of cases before 2 years of age, followed by 37% in children between 3 to 5 years, and 16% after 5 years. These data are consistent with the findings of this study. The increased incidence in 2019 and 2020 may be due to the increased number of

people who received healthcare and had a new diagnosis of atopic dermatitis, likely reflecting the response to the awareness campaigns carried out when dupilumab was approved as a new drug for the management of the disease.

Even though studies on healthcare resource utilization in atopic dermatitis are scarce, a study conducted in the United States in 2013 through the US National Health and Wellness Survey, with 75,000 responders nationwide, found that, compared to non-atopic dermatitis patients, patients with atopic dermatitis used significantly more healthcare resources, particularly emergency visits and hospitalizations, which were more than twice that of non-atopic dermatitis controls (25).

Although our study did not compare atopic dermatitis patients with healthy controls, we identified an increase in the number of patients who received healthcare between 2018 and 2019, with up to 251,122 patients reporting consultations in 2019. Furthermore, this study results show that most of atopic dermatitis patients are managed in primary care, indicating that probably only the most severe ones are referred to the dermatologist. Therefore, it would be necessary to reinforce the education and training of primary care professionals on atopic dermatitis, so that they can offer the best health services to these patients.

Our results showed that topical and systemic corticosteroids were the most frequent treatments prescribed in this population. These data indicate the follow-up of the clinical guidelines' recommendations by the clinicians and is in agreement with other studies (32-34).

Other treatments such as cyclosporine and dupilumab were not among the most prescribed options, but their frequency rate increased in the last years. This result might be related to an increased proportion of moderate-severe atopic dermatitis patients or an increased failure of topical or systemic treatments.

However, the lack of stratification of the epidemiological information by disease severity and the unavailability of information regarding previous treatments' outcomes precluded further analysis to confirm these possibilities. The proportional increases in moderate-severe atopic dermatitis patients and the treatment failure may explain the increased number of biopsies performed in recent years. In this regard, the increased number of biopsies may reflect the need for diagnostic confirmation before starting high-cost treatments such as biological therapies as indicated in the atopic dermatitis management Colombian guidelines (32). Unlike corticosteroids, the prescription of mycophenolate was infrequent. Perhaps, its consideration as a treatment for atopic dermatitis in the guidelines could be reviewed (32), first because there are better alternatives, as indicated by clinicians' prescribing patterns, and secondly, due to the lack of (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*, INVIMA) approval for its prescription.

The hospitalization patterns for atopic dermatitis patients showed increased hospitalization rates between 2018 and 2019, consistent with the epidemiological findings. Additionally, a moderate decrease was identified in the number of patients hospitalized in 2020. One possible explanation of these results could be related to the impact of the COVID-19 emergency on health services since March, 2020. To respond to the global health emergency, health providers allocated the available resources to prevent and treat COVID-19 and neglected the care of the chronic conditions (35,36),

likely explaining the decreased healthcare resource utilization for patients with atopic dermatitis in Colombia identified in this study. In this regard, dermatology consultations were the third most affected service during the pandemic in the United States, with a 73% and 37% reduction of medical visits and a 55% and 28% reduction in allergists' visits by April and May, 2020, respectively (37).

Similarly, another report showed that the hospital admissions dropped to 69.2% of predicted admissions during the week ending April 4, 2020, with a second decline again in November, 2020, showing that people once again were delaying or forgoing healthcare due to the emergency or the hospital capacity, delaying treatment of non-COVID-19 conditions (38). Moreover, this report shows that admissions for patients age 65 and older were 53.4-63.0% of predicted levels in April 2020, compared to 68.6-75.1% of predicted levels for younger patients (38), suggesting that older patients with a higher risk of severe illness or death due to COVID-19 were more hesitant than younger patients to enter a hospital if not necessary. This is consistent with our findings for hospitalized older patients with atopic dermatitis during 2019 and 2020 and could explain the results of this study regarding hospitalizations. Before the pandemic, the hospitalized rate for patients older than 60 years old was 218.9 per 100,000 atopic dermatitis patients, while in 2020, the same group reported a hospitalized rate of 161.1 per 100,000 atopic dermatitis patients, showing a higher decrease than the observed in younger patients.

Some limitations for this study should be considered. First, the databases used in this study rely on administrative claims data for clinical detail. Health databases are subject to data coding limitations, data entry errors, and incomplete or inconsistent information (39,40). Nevertheless, they are also a good data source for epidemiological studies since they collect large amounts of data with quality controls that otherwise would be very difficult to obtain. Moreover, there are precedents with the use of SISPRO in the literature (41-43).

In addition to the limitations of health claims databases, this study may be underestimating the economic burden of atopic dermatitis because it only considered direct healthcare resource utilization, and excluded the indirect consequences of the disease, such as absenteeism from work, limitation in physical activities, and decreased productivity. Furthermore, the significant decrease in the quality of life of patients living with atopic dermatitis was not considered and is an important aspect of patients' care (2). For this reason, other consequences associated with atopic dermatitis in Colombia should be considered in future studies from the healthcare systems and patients' perspectives.

Another possible limitation of the study is the possible changes that have occurred in the SISPRO registry during the study period with the mandatory registry of atopic dermatitis cases, impacting on the reported incidence and prevalence rates.

In conclusion, to our knowledge, this is the first study to report the epidemiological information and healthcare resource utilization for atopic dermatitis in Colombia and brings together a large amount of data that is useful to increase the body of knowledge about the disease. The number of medical consultations (particularly with specialists), the number of procedures, and the number of hospitalizations of patients with atopic dermatitis increased, indicating an increased number of patients diagnosed with atopic dermatitis who received healthcare in 2019. Healthcare for atopic dermatitis patients

during 2020 in Colombia suffered the impact of COVID-19, causing a decrease in the medical care of patients diagnosed with atopic dermatitis.

This work sets the grounds for future research with other methodologies that will allow a more accurate calculation of the prevalence of atopic dermatitis in Colombia. The present study can be helpful for physicians to gain a better understanding of the disease and improve atopic dermatitis patient management.

Acknowledgments

The authors would like to thank i2e3 Biomedical Research Institute for providing medical writing support.

References

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (Atopic eczema). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
2. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23:S115-23. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.79>
3. Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3
4. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, *et al.* Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:125-38. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70536-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70536-1)
5. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284-93. <https://doi.org/10.1111/all.13401>
6. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:681-7.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>
7. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl.1):8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
8. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM, *et al.* Atopic dermatitis in America Study: A cross-sectional study examining the prevalence and disease burden of atopic dermatitis in the US adult population. *J Invest Dermatol*. 2019;139:583-90. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028>
9. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:175-80. <https://doi.org/10.2340/00015555-3065>
10. Li JC, Fishbein A, Singam V, Patel KR, Zee PC, Attarian H, *et al.* Sleep disturbance and sleep-related impairment in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study. *Dermatitis*. 2018;29:270-7. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000401>
11. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:433-6. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4265>
12. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
13. Chong M, Fonacier L. Treatment of eczema: Corticosteroids and beyond. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:249-62. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8486-7>
14. Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg J-M. Therapy of atopic eczema. *GMS Health Technol Assess*. 2006;2:Doc19.
15. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35:344-8. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.005>

16. Das A, Panda S. Use of topical corticosteroids in dermatology: An evidence-based approach. *Indian J Dermatol.* 2017;62:237-50. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_169_17
17. Denby KS, Beck LA. Update on systemic therapies for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:421-6. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283551da5>
18. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:429-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.049>
19. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, *et al.* Systemic treatment of adult atopic dermatitis: A review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:1-23. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0170-1>
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves. Accessed: December 10, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-eczema-drug-dupixent>
21. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological therapies for atopic dermatitis: A systematic review. *Dermatology.* 2021;237:542-52. <https://doi.org/10.1159/000514535>
22. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for treatment of atopic dermatitis: Current status and future prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1053-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.034>
23. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, *et al.* The global burden of atopic dermatitis: Lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol.* 2021;184:304-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.19580>
24. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35:283-9. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.002>
25. Drucker AM, Qureshi AA, Amand C, Villeneuve S, Gadkari A, Chao J, *et al.* Health care resource utilization and costs among adults with atopic dermatitis in the United States: A claims-based analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1342-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.024>
26. Igarashi A, Fujita H, Arima K, Inoue T, Dorey J, Fukushima A *et al.* Health-care resource use and current treatment of adult atopic dermatitis patients in Japan: A retrospective claims database analysis. *J Dermatol.* 2019;46:652-61. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14947>
27. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Particular characteristics of atopic eczema in tropical environments. The Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment (TECCEMA) cohort study. *An Bras Dermatol.* 2017;92:177-83. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175140>
28. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, *et al.* Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
29. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Proyecciones de población. Accessed: December 10, 2021. Available at: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
30. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:390-401. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.035>
31. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:947-54.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.004>
32. Cortés A, Mendoza L, Cañón- Betancourt A, Vivas-Martínez J, Díaz-Ortega M, Pinzón-Florez E. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.* 2020. Accessed: December 13, 2021. Available at: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/1508>
33. Singh P, Silverberg J. Real-world outpatient prescription patterns for atopic dermatitis in the United States. *Dermatitis.* 2019;30:294-9. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000520>
34. Alexander T, Maxim E, Cardwell LA, Chawla A, Feldman SR. Prescriptions for atopic dermatitis: Oral corticosteroids remain commonplace. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:238-40. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1365112>

35. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, Coles B, Davies MJ, Seidu S, *et al.* Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:965-7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.042>
36. Danhieux K, Buffel V, Pairen A, Benkheil A, Remmen R, Wouters E, *et al.* The impact of COVID-19 on chronic care according to providers: A qualitative study among primary care practices in Belgium. *BMC Fam Pract.* 2020;21:255. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01326-3>
37. Kaiser Family Foundation. The Commonwealth Fund. The impact of the COVID-19 pandemic on outpatient visits: A rebound emerges. Accessed: December 13, 2021. Available at: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/impact-covid-19-outpatient-visits>
38. Kaiser Family Foundation. Trends in overall and non-COVID-19 hospital admissions. Accessed: December 13, 2021. Available at: <https://www.kff.org/health-costs/issue-brief/trends-in-overall-and-non-covid-19-hospital-admissions/>
39. Bello A, Hemmelgarn B, Manns B, Tonelli M. Use of administrative databases for health-care planning in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl.3):iii12-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs163>
40. Boffa DJ, Rosen JE, Mallin K, Loomis A, Gay G, Palis B, *et al.* Using the National Cancer Database for Outcomes Research: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3:1722-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6905>
41. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez-Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: Data from the national health registry 2012-2016. *Lupus.* 2019;28:1273-8. <https://doi.org/10.1177/0961203319864168>
42. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalence of polymyalgia rheumatica in Colombia: Data from the national health registry 2012-2016. *Rheumatol Int.* 2019;39:1631-5. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04387-5>
43. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Parra MJ, Rincón DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalence of osteoporosis in Colombia: Data from the National Health Registry from 2012 to 2018. *Reumatol Clin.* 2021;17:570-4. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2020.07.009>

Original article

Outbreak report of SARS-CoV-2 infection by airborne transmission: Epidemiologic and molecular evidence

María-Cristina Navas¹, Juan D. Cerón², Wbeimar Aguilar-Jiménez², María T. Rugeles², Francisco J. Díaz²

¹ Grupo Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introduction: It has been shown that the transmission of SARS-CoV-2 occurs mainly by air, and the risk of infection is greater in closed spaces.

Objective: To describe the epidemiology, virology and molecular characterization of a COVID-19 outbreak at a closed vaccination point during the third wave of SARS-CoV-2 in Colombia.

Materials and methods: Diagnostic tests, interviews, sampling, cell cultures and viral sequencing were carried out, the latter being molecular characterization and lineage identification.

Results: Seven workers were positive for SARS-CoV-2; among these, 3 samples were analyzed, plus an additional sample belonging to the mother of the presumed index case; all samples were identified with lineage B.1.625, with a maximum of 2 nucleotides difference between them.

Conclusions: Variant B.1.625 was identified as the cause of the COVID-19 outbreak, and a co-worker was also identified as the index case. Unexpectedly, attending a vaccination day became a risk factor for acquiring the infection.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; disease outbreaks; vaccination; Colombia.

Reporte de un brote de infección por SARS-CoV-2 por transmisión aérea: evidencia epidemiológica y molecular

Introducción. Se ha demostrado que la transmisión de SARS-CoV-2 se produce principalmente por vía aérea y el riesgo de infección es mayor en espacios cerrados con alta concentración de personas; este último factor se presentó en algunos de los puestos de vacunación de la ciudad de Medellín.

Objetivo. Describir la epidemiología, virología y caracterización molecular de un brote de COVID-19 en un punto de vacunación cerrado durante la tercera ola de SARS-CoV-2 en Colombia.

Materiales y métodos. Se realizaron test diagnósticos, entrevistas, toma de muestras, aislamiento viral y secuenciación genómica. Con esta última, se hizo la caracterización molecular y se identificó el linaje.

Resultados. Siete trabajadores fueron positivos para SARS-CoV-2, y de estos, tres muestras fueron secuenciadas, más una muestra adicional perteneciente a la madre del presunto caso índice. Todas las muestras fueron identificadas con el linaje B.1.625, con un máximo de dos nucleótidos de diferencia entre ellas.

Conclusiones. Se identificó la variante B.1.625 como la causante del brote de COVID-19, y también un compañero de trabajo fue identificado como el caso índice. De forma imprevista, asistir a una jornada de vacunación se convirtió en un factor de riesgo para adquirir la infección.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; brotes de enfermedades; vacunación; Colombia.

In Colombia, the first Coronavirus Infectious Disease 19 (COVID-19) case was detected and confirmed on March, 2020, on a person traveling from Italy. The country has since then experienced several waves of SARS-CoV-2 infections. Since the beginning of the pandemic, more than five million cases and 129,487 fatal cases had been reported by the Colombian *Ministerio de Salud y Protección Social* by the end of 2021 (1,2). The third wave that occurred from April to July, 2021, was the more severe in Colombia, with the highest incidence and deaths reported up to date (3).

The analysis of the genomic surveillance during the third wave demonstrated that the variant of interest (VOI) μ was the country's most

Received: 12/08/2022

Accepted: 08/02/2023

Published: 04/03/2023

Citation:

Navas MC, Cerón JD, Aguilar-Jiménez W, Rugeles MT, Díaz FJ. Outbreak report of SARS-CoV-2 infection by airborne transmission: Epidemiologic and molecular evidence. *Biomédica*. 2023;43:121-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6695>

Corresponding author:

Francisco J. Díaz, Calle 70 N°52-21, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Telephone number: (57) (604) 219 6484; fax: (57) (604) 219 6482
francisco.diaz@udea.edu.co

Author's contributions:

María Cristina Navas: Formal analysis, methodology, conceptualization and investigation
Juan D. Cerón: Investigation, software and visualization
Wbeimar Aguilar-Jiménez: Formal analysis, investigation and methodology
María T. Rugeles: Conceptualization and project administration
Francisco J. Díaz: Formal analysis, investigation and supervision
All authors participated in the writing and review of the manuscript.

Funding:

This study was funded by the Universidad de Antioquia (CODI 2020-34194 and "sostenibilidad" grants).

Conflicts of interest:

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

important lineage of the SARS-CoV-2 (4). Indeed, the Colombian *Instituto Nacional de Salud* characterized the emergence of the B.1.621 lineage in January, 2021, which was identified as the VOI Mu by the World Health Organization (WHO). Furthermore, the characterization has shown that mutations in the spike protein, such as E484K, N501Y, and P681H, could be related to the disease burden and its epidemiological impact (3).

The pandemic mostly affected the low-to-middle-income population because of its economic impact. Since the country has had long periods of lockdowns and travel restrictions, the government needed to reopen many restricted activities. Overall, the economic reopening, the progressive erosion of biosafety and insulation standards and the emergence of the mu variant could have been the most important factors related to the strength of the third wave in the country.

During the third wave, a group of co-workers presented signs and symptoms associated with SARS-CoV-2 infection. They had previously been appointed at the same time for the first dose of vaccine against COVID-19 in Medellín (the capital of the department of Antioquia, Colombia). The facilities and conditions of the vaccination room did not allow strict compliance with the regulations of distancing, ventilation and waiting time.

These conditions, added to the evidence of the transmission of SARS-CoV-2 mainly by aerosols and small droplets during close contacts, and the time between the vaccination and the onset of symptoms in the group of workers, makes us to suspect that they acquired the infection in the vaccination room due to the aforementioned conditions (5,6). A study was designed with the aim of characterizing epidemiologically, virologically and molecularly this outbreak of COVID-19.

Materials and methods

This was a retrospective, descriptive, transversal study.

Sample collection and analysis

We interviewed 24 co-workers who attended the appointment for their first vaccination dose. Demographics and clinical data from the people involved in the study were obtained through social networks and virtual meetings with the workmates.

After the vaccination and the suspected contagion, 13 out of 24 co-workers underwent COVID-19 diagnostic testing (antigen and/or RT-qPCR) in different health institutions in Medellín (table 1). Furthermore, nasopharyngeal swabs samples were obtained from four co-workers and a family member of the index case, five to eleven days after the vaccination, for additional SARS-CoV-2 studies, including further antigen/RT-qPCR testing, viral isolation and sequencing. Informed consent was obtained from each participant.

For the qualitative detection of SARS-CoV-2, samples were tested using a rapid immunochromatographic assay for the viral nucleocapsid antigen, standard Q Covid-19 Ag test (SD Biosensor).

For the molecular detection viral RNA extraction was performed from samples using the QIAamp Viral RNA Mini Kit™ (Qiagen, Hilden, Germany). For molecular detection, the RNA extracts were amplified using qScript XLT 1-Step RT-qPCR Tough Mix™ (Quantabio Beverly, MA, USA) and the SARS-CoV-2 N1 primers of the US Centers for Disease Control (CDC) RT-PCR protocol (IDT, Coralville, IW, USA (7)).

Table 1. Epidemiological, clinical and laboratory data of co-workers attending the indoor vaccination appointment

Person	Mask type and other protection	Age/Sex	Antigen test	qPCR	Date of onset of symptoms	Symptoms and Evolution
# 5	One layer cloth mask	49/Female	ND*	Negative	NA**	No symptoms
# 6	Three layer cloth mask	63/Female	ND	Positive	12-04-21	Fever, cough, chills, sweating, myalgias, fatigue, dyspnea, pneumonia
# 10	One layer cloth mask and safety glasses	ND	Negative	ND	NA	No symptoms
# 12	N95	54/Male	ND	Positive	10-04-21	Fatigue, headache, rhinorrhea, dysesthesias in legs and scapular area
# 13	Three layered cloth mask	56/Female	Positive	ND	11-04-21	Fever, cough, chills, fatigue, headache, anosmia, ageusia, diarrhea
# 14	Surgical mask and safety glasses	56/Female	ND	Positive	12-04-21	Fatigue, headache, back pain, cough, anosmia, ageusia
# 15	cloth mask	48/Female	Positive	ND	09-04-21	Headache, fatigue, fever, cough, anosmia
# 16	Three layer cloth mask	42/Female	Positive	ND	16-04-21	Fever, cough, chills, fatigue, headache
# 17	N95 and safety glasses	ND	ND	Negative	NA	No symptoms
# 18	Surgical mask and safety glasses	ND	ND	Negative	NA	No symptoms
# 20	Surgical mask	ND	ND	Negative	NA	No symptoms
# 23	Surgical mask	63/Male	ND	Positive	12-04-21	Fever, cough, chills, fatigue, headache, respiratory distress, severe bacterial pneumonia
# 24	N95 and surgical mask	ND	ND	Negative	NA	No symptoms

* ND: Not done/no data

** NA: Not applicable

For viral isolation, Vero-E6 cells were seeded 24 hours before and a fraction of the nasopharyngeal samples (100 μ l diluted in 250 μ l DMEM) were inoculated over 75% confluent monolayers. Inoculum and cells were incubated at 37° C in 5% CO₂ atmosphere for 90 minutes with gentle shaking every 30 minutes. The inoculum was removed and replaced with 1,5 ml DMEM medium containing 2% FBS and 1% penicillin-streptomycin. Cultures were monitored daily under the microscope to visualize the cytopathic effect (8). Viral RNA was extracted from supernatants, and the presence of SARS-CoV-2 on cultures was confirmed using qRT-PCR as explained above (9). This process was carried out to increase the number of viral particles per sample, improving the completeness of sequencing.

For the genomic characterization of the virus, next-generation sequencing was performed following the ARTIC protocol (10) at Corpogen Laboratories, Bogotá, Colombia. Briefly, amplicons were quantified and labeled with the Native Barcoding Kit EXPNBD104™ (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) and pooled in an equimolar amount. Genomic libraries were prepared with the SQK-LSK109™ 1D ligation kit (Oxford Nanopore Technologies) and sequenced using a FLO-MIN106-R9.4™ flow cell and the MinION™ instrument (Oxford Nanopore Technologies). Bases were identified using Guppy, version 3.2.2™ (Oxford Nanopore Technologies). The processed reads were aligned with the SARS-CoV-2 reference genome (GenBank NC_045512.2) using the BWA-MEM 14 algorithm and the BMap (11) to generate the consensus sequence. The viral lineage was classified using PANGOLIN (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages) (12).

For the phylogenetic analysis, the complete sequences associated with the outbreak and other 19 sequences from unrelated COVID-19 patients from Medellín were aligned with reference sequences of the original Wuhan 2019 isolate, variants of concern (VOC) and VOIs. Sequences identified as lineages B.1.111 and B.1.625 from the GISAID database [<https://www.gisaid.org/>] were also included because these lineages were highly prevalent in Medellín during 2021 (4).

A total of 204 sequences were analyzed (dataset available from the authors upon request). The alignment by the MUSCLE algorithm and the selection of the substitution model by the Bayesian information criterion were carried out with MEGA 11 software (13). Phylogenetic analysis was performed by the maximum likelihood method on the IQ-TREE web server (14) with the GTR + G + I substitution model and an ultrafast bootstrap of 5,000 replicates. The resulting tree was visualized on the iTOL website (15).

This study was designed and conducted according to the Declaration of Helsinki and the Colombian legislation (Colombian *Ministerio de Salud Resolution* 008430, 1993). All subjects signed an informed consent. The collected biological material and demographic data were codified to ensure the privacy of the study participants.

Statistical analyses

The secondary attack rate was estimated as the number of COVID-19 cases diagnosed divided by the total number of people at risk, and 95% confidence intervals were calculated using the binomial exact method.

Results

The vaccination appointment of the co-workers was scheduled for April 8, 2021, in a meeting room enabled for that purpose. Due to the logistics and requirements of vaccination, the workers stayed about an hour in the room, which had an area of 105 m². That room did not have air conditioning, and its ventilation was limited to a system of windows and lattices. The distribution of the workers and the health personnel, the distance between rows and chairs, and the location of the index case are presented in figure 1. Everyone in the room wore a mask, although of different type and quality, such as cloth masks (one, two or three layers), surgical masks or N95 (table 1). There was an active conversation among most of the attendees, but physical contact was avoided.

Seven out of 24 co-workers attending the SARS-CoV-2 vaccination session developed COVID-19 clinical symptoms, four to ten days after the exposure. Symptoms included headaches, fever, chills, myalgia, cough and anosmia. Clinical evolution and virological data of the seven cases were variable, but symptomatology related to COVID-19 lasted around 14 days in most cases. Two cases presented with pneumonia, and one required hospitalization (table 1). The diagnosis was confirmed by antigen or viral genome detection in all cases; indeed, the secondary attack rate was 25% (95%CI: 9.8-46.7%). Subsequently, COVID-19 cases, one of them fatal, occurred in five relatives who had contact with two cases of the outbreak. The other six co-workers who underwent SARS-CoV-2 testing were negative for viral genome detection by RT-qPCR, and none of them presented symptoms (table 1).

The index case, and presumed source of this outbreak, was a female that was asymptomatic at the vaccination date but presented headache the next day; her mother had developed headache the day before the co-workers'

vaccination but it was assumed as a side effect of the COVID-19 vaccination that she received 96 hours before. Moreover, a niece of the index case also developed symptoms. The diagnosis of COVID-19 was laboratory confirmed in the index case and her family members 7 to 11 days after the mother's vaccination (figure 2).

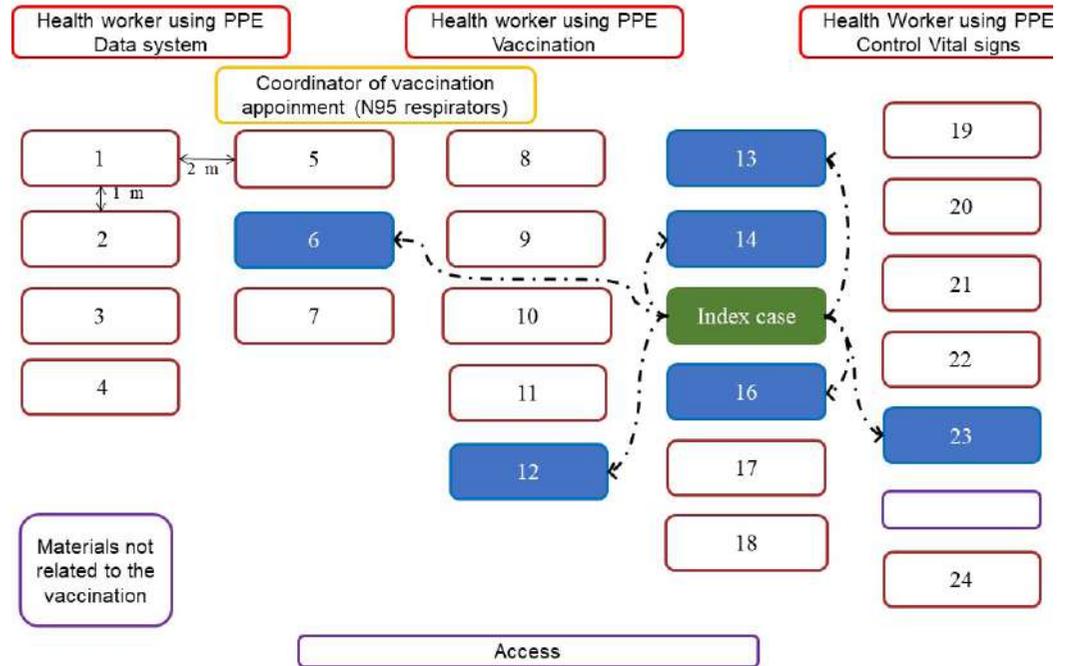


Figure 1. Schematic diagram of vaccination appointment location. The distribution of the study population during the vaccination appointment, the distance between rows and chairs, and the location of the index and source person are presented in this figure. The rectangles correspond to each one of the people present in the room: health personnel highlighted in red, coordinator of vaccination appointment in yellow, index case in green, co-workers who were infected in this outbreak in blue and other co-workers in brown. The double arrows indicate the distance between each attendee and the dotted arrows indicate the contagion link between index case and those affected.

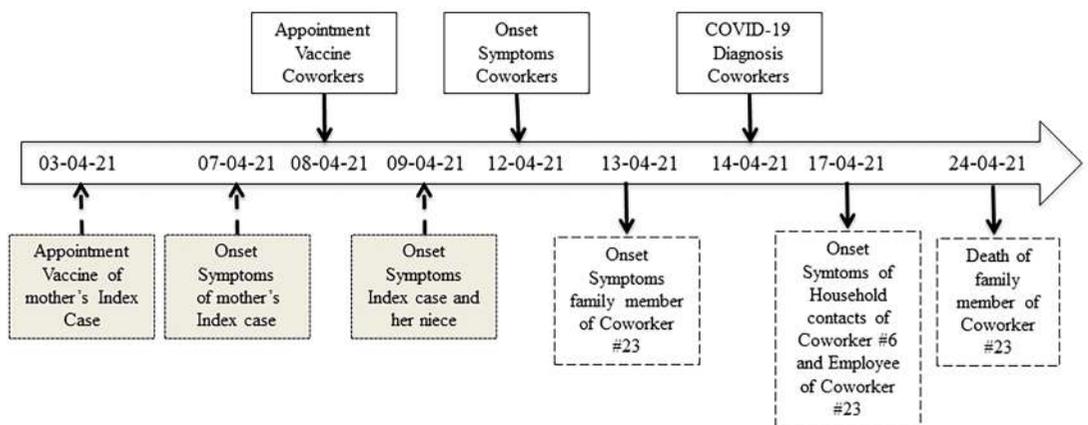


Figure 2. Contagion timeline of the indoor vaccination appointment outbreak in Medellín, Colombia. The timeline describes the most important events associated with the viral outbreak, the data was collected through interviews as described in the materials and methods section.

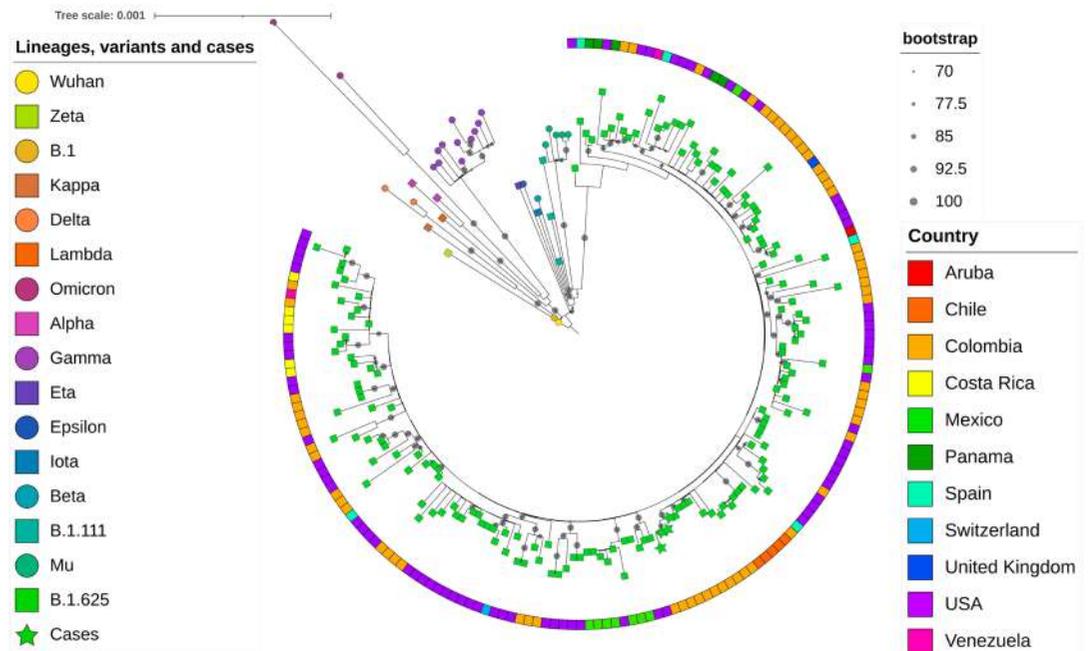


Figure 3. Phylogenetic tree of the sequences obtained in this study and other reference sequences. The different variants, lineages and cases were colored according to the key in the left panel. The four sequences associated with the outbreak are indicated as green stars. The sequence B.1 corresponds to the first isolation of SARS-CoV-2 in Colombia (8). The size of the gray circles indicates the strength of the branch support according to the upper right panel. The boxes on the outside of the circle indicate the country of origin according to the colors in the lower right panel. The analysis was performed by the maximum likelihood method in the IQ-Tree server.

Positive viral isolation for SARS-CoV-2 was obtained from four of the workmates and additionally from the mother of the index case. These isolates were subjected to whole genome sequencing. All genome sequences were preliminarily identified as lineage B.1.625 on the Nextclade web server tool (16). One of these genomes (case # 6) had low coverage (<50%) and was not included in the final analysis. The remaining four viral genome sequences from cases #13, #16, #23 and from the mother of the index case, are in GISAID database with access codes EPI_ISL_13902608, EPI_ISL_13902607, EPI_ISL_13902609 and EPI_ISL_13902610, respectively. All had coverage greater than 81%; three of them were identical to each other, and the fourth (case #16) differed in only two positions.

In the inferred phylogenetic tree (figure 3), a clear differentiation of the lineage B.1.625 was observed; the four genomes associated with the outbreak formed a monophyletic group within the B.1.625 clade with bootstrap support of 100. These sequences showed the characteristic spike mutations of this lineage, including del69-70, T95I, del144, F157L, N440K, E484K, D614G, D950N and V1228L. Other sequences were obtained from patients attending health institutions in Medellín, but not associated with the outbreak, grouped with sequences of variants alpha, gamma, mu, delta, B.1.111 or B.1.625 in the phylogenetic analysis.

Discussion

We described the epidemiology, virology and molecular characteristics of an indoor SARS-CoV-2 outbreak. We identified seven cases of COVID-19 among the 24 co-workers attending a vaccination session, corresponding to a secondary attack rate of 25% (95% CI: 9.8-46.7%). The diagnosis of COVID-19 was also confirmed in five household contacts of two co-workers

and two family members (mother and niece) of the index case. According to the contagion timeline, 13 cases were related to the mother of the index case. In turn, this 75-year-old woman may also have been infected during her vaccination that occurred in an overcrowded place five days before the vaccination of co-workers. Still, the details of this contagion were communicated informally and not thoroughly investigated (figure 2).

The logistics and biosecurity conditions of the vaccination sessions of the workmates were not appropriate to prevent the transmission of SARS-CoV-2, a respiratory virus usually transmitted by large respiratory droplets and aerosols. First of all, the vaccination session of co-workers was performed in a room with biosafety limitations such as suboptimal ventilation; the distance between rows was around two meters, but the distance between the chairs of the same row was only around one meter (figure 1). Moreover, the number of persons at the appointed place, the time spent in the room (30 to 90 minutes) and the active conversation among some attendees during the appointment, including the index case, could have facilitated the airborne transmission.

All vaccination attendees wore face masks at all times, however these were uneven in quality, ranging from single-layer cloth mask to N95s (table 1). The low number of exposed and infected individuals does not allow to draw conclusions about the relative efficacy of the various types of mask but it was notorious that infections occurred in people wearing all kinds of masks. Notwithstanding the foregoing, there is ample evidence that the N95 provides the best protection.

Although droplet and fomite transmission of SARS-CoV-2 were considered the most frequent modes for contagion at the beginning of the pandemic, several studies support the relevance of SARS-CoV-2 aerosol transmission. Evidence include super-spreading events, virions detection on the air, differences between outdoor and indoor transmission, detection of the virus in filters and ducts, cases in health workers despite using personal protection equipment that prevent droplet but not aerosol exposure and animal infection located in separately cages, among others (6). Indeed, virions of SARS-CoV-2 have been detected in aerosols (17-20), and a half-life of one to three hours of the virions in aerosols was estimated (21). Moreover, WHO and the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recognize the airborne transmission of SARS-CoV-2 at short and long ranges (22,23).

Aerosols are particles (liquid, solid or semisolid) less than 5 μm in size that could stand suspended in the air for a while. These particles are normally generated during breathing, talking, laughing, singing, shouting, sneezing and coughing from individuals with or without respiratory infections. Furthermore, the conditions related to virus transmission by aerosols include the viral load, stability of the virions, size distribution of particles, electric charge, air/liquid interfacial properties and the composition of aerosols such as electrolytes, proteins and surfactants (6).

Variables to be considered for the route transmission by aerosol inhalation in this outbreak are the average temperature (21.5 °C) and relative humidity (63-73%) of Medellín (24), the indoor environment with suboptimal ventilation, the number of people per square meter, the time spent at the room, the distance between chairs and rows, and the active conversation among persons. Although other routes of transmission, such as transmission by direct contact or by fomites, cannot be ruled out, their probability would be very low since direct contact was limited and objects were not shared during the appointment.

The high nucleotide identity and the monophyletic grouping of the sequences of the three co-workers (cases # 16, # 13 and # 23) and the mother of the index case support a common source of contagion in this outbreak. The phylogenetic analysis of the viral sequences demonstrated the B.1.625 lineage of SARS-CoV-2. The Colombian *Instituto Nacional de Salud* described this variant for the first time in January, 2021 (<https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/93>). Afterward, this variant was reported in countries such as Venezuela, Dominican Republic, Mexico, Aruba, USA, Germany, Spain and England (GISAID sequences up to 2021-05-25) (25).

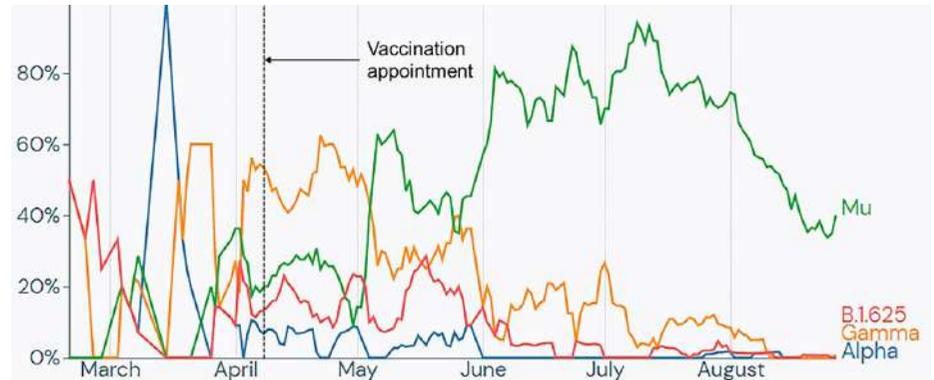
In addition to the D614G mutation at the virion spike, exhibited in most circulating variants, and associated with greater infectivity, other spike substitutions and deletions (del) present in the sequences of this outbreak have been associated with some phenotypic trait: del 69-70, located at the N-terminal domain (NTD) is associated with greater transmissibility. Del 144, located at an NTD epitope formed by amino acids 140-156, is potentially related to immune escape. Two other observed mutations, N440K and E484K, are located at the receptor binding domain and potentially affect the affinity or the antigenicity of the virus; in particular, E484K has been associated with immune escape and increased affinity to the human ACE2 receptor (26). The substitution E484K has also been characterized in VOCs such as beta and gamma (27,28).

The Colombian genomic surveillance network for SARS-CoV-2 led by the *Instituto Nacional de Salud* reinforced the monitoring since January, 2021, because of the high probability of importation of circulating VOCs and VOIs. The approach was sequencing and genomic characterization of a probabilistic sample of COVID-19 cases from all regions of the country. The first sampling batch was performed between April 15th to June 15th, 2021, which coincided with the third and most severe wave of SARS-CoV-2 infection in Colombia.

A total of 1,630 samples from 27 regions/departments of Colombia were processed. Finally, 1,101 sequences were available in GISAID database. The phylogenetic analysis demonstrated the predominance of mu VOI (52,7%), followed by the gamma VOC (23.3%), B.1.625 variant (8.6%), and alpha VOC (5.7%).

This result indicated that variant B.1.625, causing the outbreak described in the present study, was a minority but still a circulating variant during the third epidemic wave in Antioquia. Interestingly, variant B.1.625 disappeared in the countrywide sampling carried out from September 15th to October 30th, 2021 (figure 4).

In summary, we provide epidemiological and molecular evidence of an outbreak of infection by SARS-CoV-2 variant B.1.625 acquired during an indoor vaccination session. Although we emphasize that the contagion occurred in an activity that, paradoxically, was intended to prevent the disease, we are not suggesting that vaccination is a risky practice by itself. Vaccination has been shown to be highly effective in reducing severity and mortality, as reported in the technical report number 3 “COHORTE ESPERANZA” presented by the Colombian *Ministerio de Salud y Protección Social*. Vaccination is a safe practice provided that appropriate biosafety measures are strictly followed during epidemic situations.



Source: <https://outbreak.info/>.

Figure 4. Frequency of the reported genomes of the alpha, gamma and mu variants and the B.1.625 lineage in Antioquia from February to September 2021. Frequency is based on genomes reported on the GISAID platform, the time frame corresponds to the first and last reported date of lineage B.1.625, and the frequencies of alpha, gamma and mu variants were added as they are the most reported during the time frame. The dotted line indicates the date of the outbreak.

Acknowledgments

The authors thank the co-workers for their collaboration in documenting the contagion.

References

1. Ministerio de Salud y Protección Social. CORONAVIRUS (COVID-19). Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid.aspx>
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map. Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, *et al.* Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2021;95:105038. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105038>
4. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia. Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>
5. Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluyssen PM, Boerstra A, Buonanno G, *et al.* How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimized? *Environ Int.* 2020;142:105832. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105832>
6. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jiménez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, *et al.* Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021;373:eabd9149. <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Real-time RT-PCR primers and probes for COVID-19. Colombia. Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>
8. Díaz FJ, Aguilar-Jiménez W, Flórez-Álvarez L, Valencia G, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, *et al.* Isolation and characterization of an early SARS-CoV-2 isolate from the 2020 epidemic in Medellín, Colombia. *Biomédica.* 2020;40:S148-58. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5834>
9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance.* 2020;25:2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.200004510>
10. Farr B, Rajan D, Betteridge E, Shirley L, Quail M. COVID-19 ARTIC v4.1 Illumina library construction and sequencing protocol-tailed method V.2. 2022. Available from: <https://www.protocols.io/view/covid-19-artic-v4-1-illumina-library-construction-j8nlk4b36g5r/v2>
11. Bushnell B. BBMap: A fast, accurate, splice-aware aligner. Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.osti.gov/biblio/1241166>

12. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, *et al.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020;5:1403-7. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
13. Tamura K, Stecher G, Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis, version 11. *Mol Biol Evol.* 2021;38:3022-7. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>
14. Trifinopoulos J, Nguyen LT, von Haeseler A, Minh BQ. W-IQ-TREE: A fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:W232-5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw256>
15. Letunic I, Bork P. Interactive tree of life (iTOL) v5: An online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Nucleic Acids Res.* 2021;49:W293-6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab301>
16. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, *et al.* NextStrain: Real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics.* 2018;34:4121-3. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>
17. Lednicky JA, Lauzardo M, Alam MM, Elbadry MA, Stephenson CJ, Gibson JC, *et al.* Isolation of SARS-CoV-2 from the air in a car driven by a COVID patient with mild illness. *Int J Infect Dis.* 2021;108:212-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.063>
18. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, *et al.* Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020;582:557-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
19. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, *et al.* Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1583-91. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
20. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SW, Gum M, Lau SK, *et al.* Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun.* 2020;11:2800. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16670-2>
21. Smither SJ, Eastaugh LS, Findlay JS, Lever MS. Experimental aerosol survival of SARS-CoV-2 in artificial saliva and tissue culture media at medium and high humidity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1415-7. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1777906>
22. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
23. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 transmission. Accessed: November 19, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
24. Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM). Características climatológicas de ciudades principales y municipios turísticos. Accessed: November 19, 2021. Available at: <http://www.ideam.gov.co/documents/21021/418894/Caracter%C3%ADsticas+de+Ciudades+Principales+y+Municipios+Tur%C3%ADsticos.pdf/c3ca90c8-1072-434a-a235-91baee8c73fc>
25. Oh C, Sashittal P, Zhou A, Wang L, El-Kebir M, Nguyen TH. Design of SARS-CoV-2 variant-specific pcr assays considering regional and temporal characteristics. *Appl Environ Microbiol.* 2022;88:e0228921. <https://doi.org/10.1128/aem.02289-21>
26. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:409-24. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
27. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, *et al.* SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. *Lancet Microbe.* 2021;2:e283-4. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9)
28. Kullappan M, Mary U, Ambrose JM, Veeraraghavan VP, Surapaneni KM. Elucidating the role of N440K mutation in SARS-CoV-2 spike – ACE-2 binding affinity and COVID-19 severity by virtual screening, molecular docking and dynamics approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2023;41:912-29. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2014973>

Artículo original

El programa del manejo integrado de vectores en el marco de la pandemia por COVID-19 en Medellín, Colombia

Raúl A. Rojo-Ospina¹, Marcela Quimbayo-Forero^{1,2}, Arley Calle-Tobón^{1,2}, Sindy C. Bedoya-Patiño¹, Maribel Gómez¹, Astrid Ramírez¹, Johnny Sánchez¹, Juan F. Silva-Alzate¹, Carlos J. Montes-Zuluaga¹, Jorge M. Cadavid^{1,2}, Enrique A. Henao-Correa¹

¹ Programa de Control de Vectores, Secretaría de Salud, Alcaldía de Medellín, Medellín, Colombia

² Grupo Entomología Médica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La pandemia por COVID-19 presionó los sistemas de salud para mantener alerta y activos los programas de control y prevención de las enfermedades transmitidas por vectores, y generó cambios en las estrategias de control vectorial en áreas urbanas afectadas por el dengue, el Zika y el chikunguña.

Objetivo. Describir las adaptaciones del programa de vigilancia y control de vectores en Medellín durante la contingencia sanitaria por COVID-19.

Materiales y métodos. Iniciada la emergencia sanitaria, se elaboraron protocolos de bioseguridad. Se fortaleció la vigilancia entomológica institucional en lugar de las viviendas. La información se recolectó en Medellín durante los años 2018 a 2021, en las actividades del programa de vigilancia y control de vectores, que incluyen la vigilancia epidemiológica y entomo-viroológica, el levantamiento de los índices entomológicos, el monitoreo de ovitrampas, la movilización social y comunitaria, la búsqueda y eliminación de criaderos, y el control químico; estas acciones se adaptaron o incrementaron para favorecer, de una parte, el autocuidado de las comunidades en confinamiento total y parcial, y de desarrollar las acciones de prevención y control.

Resultados. Se incrementó en un 40 % la vigilancia del mosquito mediante ovitrampas, la vigilancia entomo-viroológica presentó un incremento de 34,4 % en el 2020 respecto al 2019, y se utilizaron herramientas virtuales para mantener y mejorar el contacto con la comunidad.

Conclusión. La pandemia por COVID-19 causó gran impacto en los programas de prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores. Medellín adaptó rápidamente las actividades de vigilancia entomo-viroológica, las acciones de control y la comunicación con la comunidad durante la pandemia, y esto permitió mantener activo el programa del manejo integrado de vectores en la ciudad.

Palabras clave: *Aedes*; dengue; enfermedades transmitidas por vectores; COVID-19; arbovirus.

Integrated vector management program in the framework of the COVID-19 pandemic in Medellín, Colombia

Introduction: The COVID-19 pandemic pressured health care systems to remain alert and active in their vector-borne disease control and prevention programs, leading to changes in vector control strategies in urban areas affected by dengue, Zika and chikungunya.

Objective: To describe the adaptations made to the vector control and surveillance program in Medellín during the COVID-19 health emergency.

Materials and methods: Once the health emergency started, biosecurity protocols were developed. Entomological surveillance was strengthened from the institutional environment instead of homes. Data was collected in Medellín from 2018 to 2021 during the vector control and surveillance program activities, which included epidemiological and entomovirological surveillance, entomological index survey, ovitrap monitoring, community mobilization, search and elimination of mosquito breeding sites, and chemical control. These actions were adapted and/or increased to promote self-care among communities in total and partial confinement, and to develop prevention and control measures.

Results: Mosquito monitoring was increased by 40% using ovitraps, entomological-virological surveillance showed an increase in 2020 of 34.4% compared to 2019 and virtual media was used to keep and improve contact with the community.

Conclusion: The COVID-19 pandemic had a significant impact on arbovirus prevention and control programs. The city of Medellín quickly adapted its entomovirological surveillance activities, control measures, and the contact with the community during the pandemic, which allow the Integrated Vector Management program to remain active in the city.

Keywords: *Aedes*; dengue; COVID-19; vector borne diseases; arbovirus.

Recibido: 11/08/2022

Aceptado: 08/02/2023

Publicado: 08/03/2023

Citación:

Rojo-Ospina RA, Quimbayo-Forero M, Calle-Tobón A, Bedoya-Patiño SC, Gómez M, Ramírez A, et al. El programa del manejo integrado de vectores en el marco de la pandemia por COVID-19 en Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2023;43:131-44. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6679>

Correspondencia:

Raúl A. Rojo-Ospina, Programa de Control de Vectores, Secretaría de Salud, Alcaldía de Medellín, Medellín, Colombia
raul.rojo@medellin.gov.co

Contribución de los autores:

Raúl A. Rojo-Ospina: conceptualización y diseño del análisis; escritura del manuscrito
Marcela Quimbayo-Forero, Sindy C. Bedoya-Patiño, Jorge M. Cadavid, Juan F. Silva-Alzate: revisión de literatura y escritura del manuscrito
Arley Calle-Tobón: sistematización y análisis de resultados; revisión de literatura y escritura del manuscrito
Maribel Gómez: análisis de resultados y escritura del manuscrito
Astrid Ramírez, Johnny Sánchez: obtención de los datos de movilización social
Carlos J. Montes-Zuluaga: sistematización y análisis de datos epidemiológicos
Enrique A. Henao-Correa: conceptualización y revisión del manuscrito

Financiación:

Este proyecto fue financiado por la Secretaría de Salud de Medellín mediante el programa de gestión integral para la prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores y zoonosis con recursos del sistema general de participación y recursos propios del municipio de Medellín.

Conflicto de intereses:

Los autores manifestamos que no existe ningún conflicto de intereses relacionado con los resultados presentados en este documento.

El síndrome respiratorio agudo grave por COVID-19 fue identificado y reportado por primera vez en Wuhan, China, en el año 2019, siendo el virus SARS-CoV-2 (Coronaviridae) su agente etiológico (1). La enfermedad se propagó de forma exponencial, generando rápidamente una amenaza global, por lo cual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia en marzo de 2020 y, en Colombia, se hizo la declaración el 12 de marzo de 2020 (2). Esta emergencia sanitaria obligó a los países de Latinoamérica a enfrentar dos desafíos de riesgo simultáneo, la concurrencia de la pandemia desencadenada por la COVID-19 y las enfermedades infecciosas preexistentes en la región transmitidas por vectores de alto impacto en la salud pública, como dengue, Zika y chikunguña (3).

Las enfermedades causadas por arbovirus, como el dengue, para las cuales aún no existe vacuna o medicamentos, son controladas desde el enfoque ambiental, con el apoyo de información epidemiológica, dirigiendo los esfuerzos a la estrategia de manejo integrado de vectores como la herramienta disponible y efectiva para evitar la transmisión de estas enfermedades (4).

Diferentes directrices fueron publicadas en el año 2020 por la OMS en conjunto con la Organización Panamericana de la salud (OPS), que pretendieron unificar criterios y brindar directrices para mantener y adaptar los programas del manejo vectorial en el escenario de la pandemia:

- I) estratificación de dengue;
 - II) caracterización de los criaderos de mosquitos vectores;
 - III) manejo de los criaderos más frecuentes;
 - IV) implementación de control del vector adulto, y
 - V) cuidado y protección del agente de salud durante la visita domiciliaria.
- Estas directrices favorecieron la continuidad adecuada del control de las enfermedades transmitidas por vectores (5-7).

Para el caso de Colombia, estas directrices fueron adoptadas e impartidas por el Ministerio de Salud y Protección Social, que pretendió establecer las orientaciones generales para la operación de los equipos territoriales encargados del manejo de las enfermedades transmitidas por vectores, garantizando la continuidad de las acciones necesarias de promoción, prevención y control de enfermedades como el dengue y la malaria a nivel nacional, departamental y municipal, en el marco de la pandemia por COVID-19 (8,9).

En este trabajo, se describen los retos, las adaptaciones y la intensificación de las acciones del programa de vigilancia y control de vectores de Medellín (Colombia), escenario histórico de circulación viral para dengue, Zika y chikunguña, ante la contingencia sanitaria desencadenada por la COVID-19.

Materiales y métodos

Área de estudio

La ciudad de Medellín se encuentra situada a 75° 34' 05" LO y 6° 13' 55" LN, tiene una extensión de 376,2 km² y es atravesada de sur a norte por el río Aburrá-Medellín. La topografía de la ciudad es un plano inclinado que desciende desde los 1.800 a los 1.500 m.s.n.m, con clima subtropical subhúmedo y una temperatura en la zona urbana que oscila entre los 16 y los 28 °C (10). Según el censo del DANE 2018, la población es de 2.427.129

habitantes (11). La ciudad se encuentra dividida en 21 comunas, con circulación de los virus del dengue, del Zika y de chikunguña en 19 de ellas.

Las actividades del programa de control del dengue en Medellín se han diseñado bajo las cinco líneas claves de la estrategia de manejo integrado de vectores de la OPS (12).

Estas actividades se fundamentan en la información obtenida de los datos epidemiológicos, e incluyen el levantamiento de índices entomológicos, vigilancia de ovitrampas, vigilancia entomo-virológica, inspección de factores de riesgo, y movilización social y comunitaria que, de manera integral, permiten la planificación de las acciones de promoción, prevención y control.

Actividades de vigilancia

Datos epidemiológicos

La vigilancia epidemiológica para el seguimiento de los casos de las enfermedades transmitidas por vectores se realiza de manera permanente mediante la notificación en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), implementado en el 100 % de las instituciones prestadoras de servicios de salud encargadas de garantizar la atención oportuna a las personas y su notificación. La información obtenida de este sistema fue analizada para la identificación de brotes, la caracterización de la población en riesgo, la tendencia del evento, la identificación de alertas epidemiológicas y la determinación de los sitios por intervenir con acciones de control.

Levantamiento de índices entomológicos

Esta actividad tiene por objeto cuantificar el riesgo entomológico de enfermar por alguna de las arbovirosis transmitidas en la ciudad. Para ello, se hicieron encuestas en viviendas, establecimientos educativos (primaria, secundaria, tecnológicos y universitarios) y establecimientos de salud. Su objetivo fue obtener datos de los potenciales criaderos, los criaderos positivos (presencia de larvas), los establecimientos positivos (con criaderos positivos) y la presencia de mosquitos adultos. Esta información fue utilizada para obtener los índices de Breteau, de depósitos, de adultos y de viviendas (6).

A partir de la declaratoria de emergencia sanitaria por la pandemia por COVID-19 (marzo del 2020) y ante la imposibilidad de realizar actividades de levantamiento entomológico dentro de las viviendas en Medellín, la Secretaría de Salud realizó los siguientes ajustes en el desarrollo de esta actividad:

- i. suspensión de las actividades de levantamiento de índices entomológicos dentro de las viviendas y en los establecimientos de salud, y
- ii. fortalecimiento de las actividades de levantamiento de índices a partir de la red de establecimientos educativos de la ciudad y la utilización de estos como sensores de riesgo entomológico comunitario.

La modificación planteada para llevar a cabo el levantamiento entomológico a nivel institucional tuvo por objeto usar la información obtenida a nivel institucional como sensor de los territorios vigilados, y generar alertas para la identificación y el manejo oportuno de depósitos crípticos y comunes a nivel institucional (tanques de almacenamiento, cunetas, canoas, aparatos sanitarios, material en desuso y sumideros, entre otros). Una vez el gobierno nacional levantó las medidas de confinamiento, se retomaron gradualmente las actividades de levantamiento de índices dentro de las viviendas (septiembre de 2020).

Actividades de vigilancia entomológica

Monitoreo de ovitrampas

Las ovitrampas están constituidas por una tarrina de color negro con capacidad de 2 litros, a la cual se adiciona un litro de agua limpia y se sumerge una tablilla de balsa de 22 x 4x 0,2 cm y se ubica formando un ángulo de 45°, en la cual ovipositan las hembras de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) y las de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894). Las tablillas se recogieron semanalmente y se llevaron al insectario para el conteo de huevos; las tablillas positivas, con presencia de huevos, se sumergieron en agua para obtener los adultos y hacer la identificación de especie.

Vigilancia entomo-virológica

La vigilancia entomo-virológica tiene como objetivo detectar oportunamente la infección natural con los virus del dengue, del Zika o de chikunguña, en mosquitos recolectados en campo. Para obtener las muestras, se hicieron capturas utilizando una red entomológica y aspiradores bucales, en los diferentes espacios de las instituciones. Los mosquitos fueron transportados vivos al insectario, donde se identificaron mediante claves morfológicas (13). Se seleccionaron los especímenes de *A. aegypti*, *A. albopictus* y *Culex quinquefasciatus* (Say, 1826) (Diptera:Culicidae) para detectar los virus del dengue, del Zika y chikunguña, empleando el protocolo previamente descrito (14-16).

Actividades de promoción, prevención y control

Estrategia de movilización social y comunitaria

Esta estrategia fue empleada para crear mecanismos de comunicación por medio del fortalecimiento de grupos sociales mediante la movilización comunitaria, en la que se impartieron instrucciones que conducen al desarrollo de acciones de promoción y prevención de enfermedades transmitidas por vectores. Durante la emergencia sanitaria por COVID-19, el contacto con la comunidad se llevó a cabo mediante el uso de plataformas virtuales como WhatsApp, Zoom, Google Meet y Microsoft Teams. Mediante este mecanismo, se pudo mantener la comunicación y realizar encuentros sincrónicos virtuales con líderes comunitarios y grupos de estudiantes de educación básica y media de instituciones educativas de Medellín, que hacen parte de la estrategia de comités estudiantiles antidengue.

El desarrollo de las acciones de movilización social conjugó la epidemiología y las condiciones socioeconómicas de la ciudad, y fundamentó su trabajo en:

- i. programar capacitaciones virtuales y jornadas especiales de sensibilización en torno al conocimiento y la prevención de las enfermedades transmitidas por vectores;
- ii. mantener y actualizar las bases de datos y el contacto permanente con las organizaciones involucradas en los procesos de información, educación y comunicación;
- iii. realizar trabajo conjunto con instituciones aliadas que permitieron construir mapas de riesgo para priorizar acciones de control de enfermedades transmitidas por vectores;

- iv. diseñar piezas gráficas físicas y digitales con mensajes educativos, que permitan a la comunidad identificar, prevenir, eliminar o controlar los factores de riesgo inherentes a las enfermedades transmitidas por vectores, y
- v. hacer encuestas virtuales empleando las redes sociales de la Alcaldía de Medellín.

Búsqueda y eliminación de criaderos

Debido a la contingencia sanitaria, esta actividad en las viviendas fue adaptada a la estrategia de búsqueda y eliminación de criaderos durante la pandemia de COVID-19 con enfoque educativo, sin ingresar a las viviendas. La actividad se enfocó en que el funcionario orientara desde el exterior a los miembros del hogar para identificar y eliminar los posibles criaderos de mosquitos, desarrollar prácticas preventivas, y reconocer la enfermedad, sus síntomas y sus señales de alarma. La estrategia de búsqueda y eliminación de criaderos se llevó a cabo, principalmente, en viviendas y establecimientos educativos, de salud o comerciales.

Control químico

Siguiendo las directrices del Ministerio de Salud, la aspersión de insecticidas se realizó con el objeto de reducir la población de mosquitos en aquellos lugares donde se presentaron casos reportados en el SIVIGILA, se detectaron virus en los análisis entomo-virológicos, o gran productividad, positividad o ambas en las ovitrampas, y en última instancia, por los resultados de los índices entomológicos.

En el desarrollo de las acciones de control químico, se emplearon dos técnicas:

- i. Aspersión de insecticida (Malatión®) con máquinas termonebulizadoras dentro de las viviendas, los establecimientos educativos de primaria, secundaria, universitarios o tecnológicos, y en áreas comerciales.
- ii. Aspersión de insecticida (Malatión®) con máquina ULV (*Ultra Low Volume*) montada en un vehículo en vías públicas de fácil circulación.

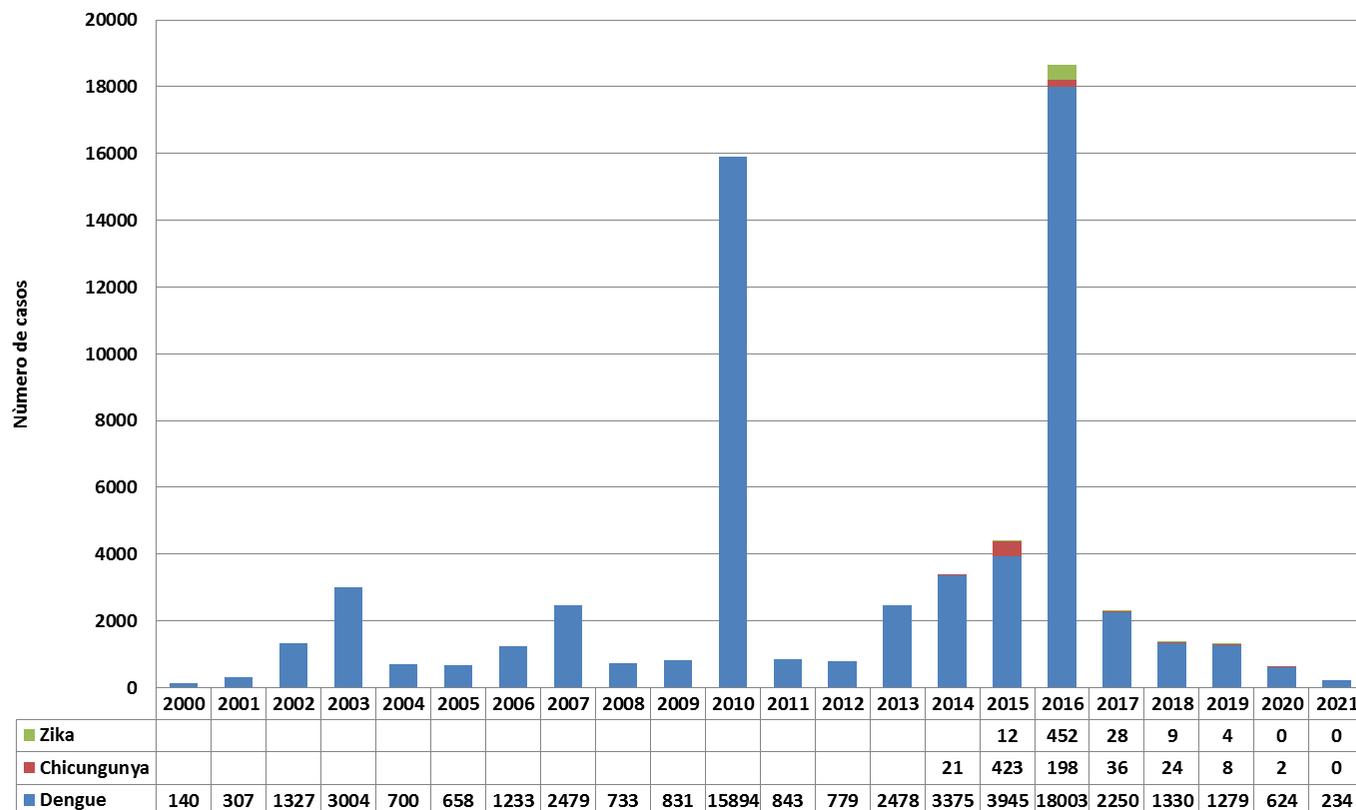
Resultados

El desarrollo de la emergencia sanitaria por COVID-19 conllevó, en primera instancia, la elaboración y aprobación de protocolos de bioseguridad por parte del operador del programa, ajustados a las especificaciones trazadas desde el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, y al cumplimiento de las directrices formuladas desde esta misma instancia para el desarrollo de las acciones del programa de control de vectores.

Situación epidemiológica

Durante los últimos cinco años, en Medellín, se presentó una disminución constante en el número de casos de arbovirosis; particularmente, el 2021 fue el periodo con menor número de casos reportados en los últimos 20 años (figura 1), distribuidos en todas las comunas de Medellín.

En la emergencia sanitaria derivada por la pandemia de COVID-19, las autoridades nacionales de salud no realizaron ninguna modificación ni ajustes a la captación, búsqueda y notificación de eventos relacionados con las enfermedades transmitidas por vectores.



Fuente: SIVIGILA, Secretaría de Salud de Medellín

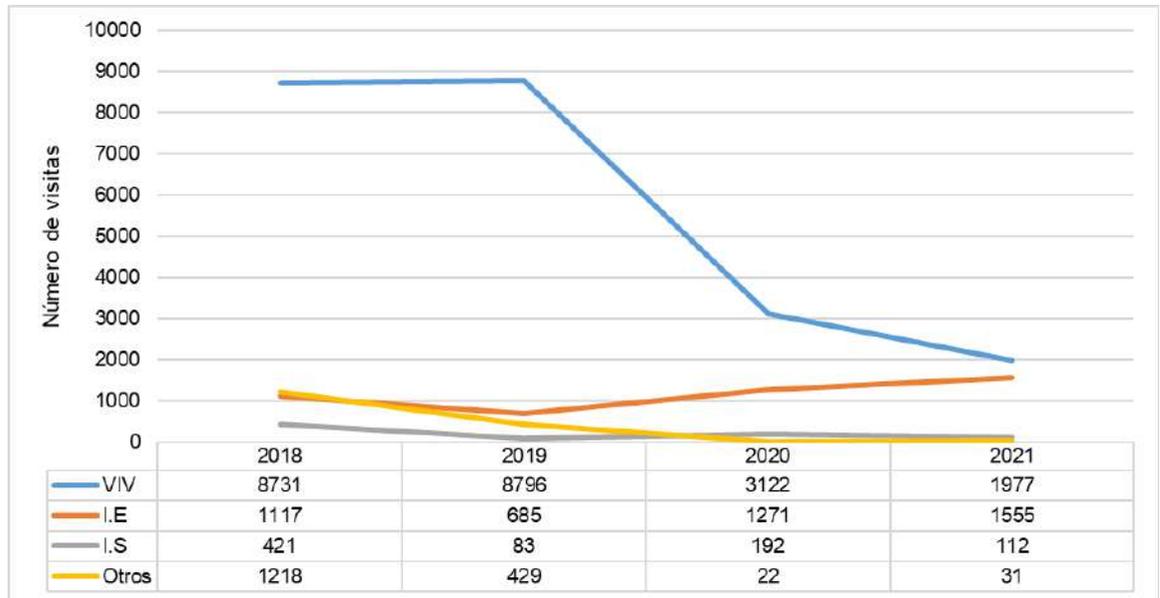
Figura 1. Número de casos de dengue, Zika y chikunguña en Medellín, Colombia, entre el 2000 y el 2021

Levantamiento de índices entomológicos

Durante el 2018 y el 2019, años pre-pandémicos, se realizaron 11.487 y 9.993 visitas para levantamientos de índices entomológicos en la ciudad, respectivamente. El 81,5 % de las visitas fueron realizadas en viviendas, el 8,4 % en instituciones educativas, el 2,3 % en instituciones de salud y el restante en otro tipo de predios, como áreas comerciales, parques públicos y construcciones (figura 2). Durante el 2020, se presentó una disminución en las visitas realizadas, para un total de 4.607; el 67,7 % fueron inspecciones en viviendas, mientras que las visitas en instituciones educativas correspondieron al 26,6 %. En 2021, las visitas a viviendas e instituciones educativas fueron del 52,4 % y el 42,3 %, respectivamente, de un total de 3.675 visitas durante ese año.

Monitoreo de ovitrampas

Durante los años 2018 y 2019, la red de monitoreo de ovitrampas para la vigilancia de las poblaciones de *A. aegypti* y *A. albopictus* en Medellín estaba constituida por 250 trampas distribuidas uniformemente en la ciudad, las cuales estaban ubicadas en viviendas, instituciones educativas, instituciones de salud y otros (cuadro 1). Al momento de la declaración de emergencia por COVID-19, ante la imposibilidad de realizar actividades entomológicas en las viviendas y con el propósito de fortalecer el sistema de vigilancia, se hizo una redistribución de las ovitrampas ante el cierre de algunos establecimientos educativos y se incrementó la red a 352 (incremento del 40,8 %). Se contó con el apoyo de la Secretaría de Educación y algunos establecimientos de educación privada que garantizaron el acceso de los funcionarios para hacer el seguimiento.



VIV: viviendas; IE: instituciones educativas de primaria, secundaria, tecnológicas y universitarias; IS: instituciones de salud; Otros: áreas comerciales, parques, construcciones, etc.

Figura 2. Tipo y cantidad de predios inspeccionados para el levantamiento de índices entomológicos entre el 2018 y el 2021 en Medellín

Cuadro 1. Número de ovitrampas activas entre 2018 y 2021 por tipo de predio en Medellín, Colombia

Tipo de establecimiento	2018	2019	2020				2021
			Semestre 1	Desinstaladas por COVID	Semestre 2	Desinstaladas por COVID	
Viviendas	12	14	0	0	0	0	0
Instituciones educativas de primaria y secundaria	194	187	210	11	313	0	312
Instituciones de salud	8	9	12	0	13	1	13
Tecnológicos y universidades	10	10	10	2	13	0	12
Otros	26	30	18	3	13	0	15
Total	250	250	250	16	352	1	352

Otros: áreas comerciales, parques, construcciones, etc.

La vigilancia con ovitrampas mantuvo la línea base establecida en años anteriores, y focalizó las nuevas ovitrampas para cubrir y densificar todo el territorio municipal, con mayor concentración de estas donde históricamente el comportamiento de las arbovirosis ha presentado una mayor incidencia (figura 3).

Vigilancia virológica

El procesamiento de muestras de mosquitos para detectar los virus del dengue, del Zika y del chikunguña, hace parte de la vigilancia rutinaria del programa de manejo integrado de vectores de Medellín. Durante el 2018, se procesaron 1.579 *pools* de mosquitos, de los cuales el 9 % resultó positivo para la presencia de alguno de estos arbovirus (cuadro 2). El 87,7 % de los *pools* positivos fueron de *A. aegypti*. El virus del Zika fue el de mayor circulación en este periodo (54,4 %), principalmente en *A. aegypti*, pero también, se encontró en *A. albopictus* y *C. quinquefasciatus*. Durante el 2019, se procesaron 1.163 *pools*: se encontró 5,8 % de positividad y el virus del dengue fue el más abundante, registrándose en las tres especies de mosquitos evaluados (cuadro 2).

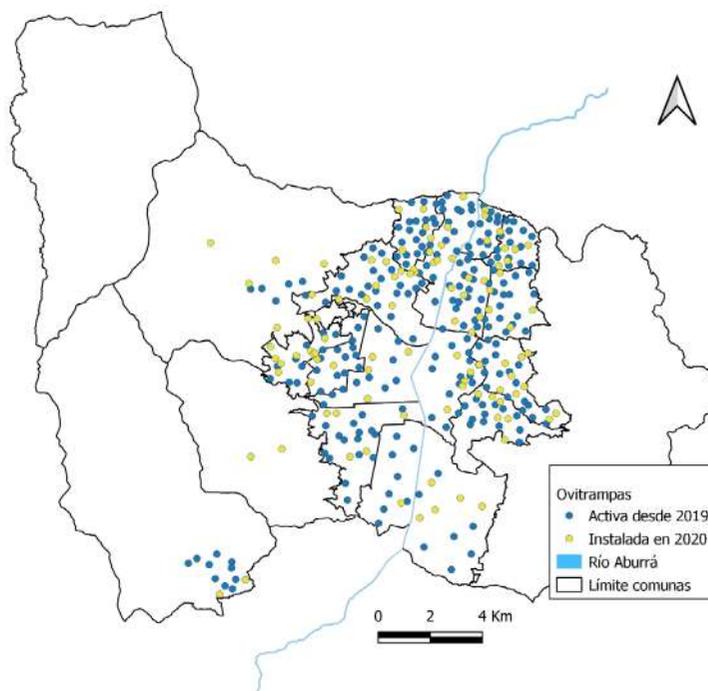


Figura 3. Distribución del sistema de ovitrampas en Medellín. En azul se muestran las ovitrampas activas desde 2019 y, en amarillo, las ovitrampas instaladas como adaptación a la emergencia sanitaria por COVID-19.

Cuadro 2. Cantidad de pools de mosquitos evaluados para la detección de los virus del dengue, del Zika y el chikunguña entre los años 2018 y 2021 en Medellín, Colombia

Año	Pools procesados			Pools positivos								
	<i>A. aegypti</i>	<i>A. albopictus</i>	<i>C. quinquefasciatus</i>	<i>A. aegypti</i>			<i>A. albopictus</i>			<i>C. quinquefasciatus</i>		
				DENV	ZIKV	CHIKV	DENV	ZIKV	CHIKV	DENV	ZIKV	CHIKV
2018	1298	88	193	49	80	0	5	4	0	0	6	3
2019	940	90	133	11	1	1	2	1	0	1	0	1
2020	1207	222	134	109	3	3	12	0	0	7	0	0
2021	954	256	211	10	0	0	2	2	0	1	0	0

Cuadro 3. Número y tipo de predios inspeccionados para la búsqueda y eliminación de criaderos entre 2018 y 2021 en Medellín, Colombia

Año	VIV	IE	IS	Otros	BEC bajo Covid-19
2018	43.499	65	8	604	0
2019	41.379	320	65	734	0
2020	16.839	426	68	142	1.248
2021*	6.872	204	30	47	1.090

VIV: viviendas; IE: instituciones educativas de primaria, secundaria, tecnológicas y universitarias; IS: instituciones de salud; Otros: áreas comerciales, parques, construcciones, etc.

* Interrupción contractual de actividades para el periodo del segundo semestre de 2021.

Debido a la emergencia sanitaria por COVID-19 en el 2020, se suspendieron las capturas dentro de las viviendas y se concentró la captura de mosquitos en establecimientos educativos; esto permitió conformar y evaluar 1.563 *pools*, lo que reflejó un incremento del 34,4 % de muestras analizadas respecto al año inmediatamente anterior y arrojó una positividad del 8,3 %. En este año, se registró una gran circulación del virus del dengue, con registros en las tres especies de mosquitos, mientras que, del Zika y del

chikunguña se tuvieron tres *pools* de *A. aegypti* positivos. En el año 2021, se registró la positividad más baja del periodo de estudio: del 1,1 % en un total de 1.421 *pools* de mosquitos evaluados. En este periodo, se encontró circulación del virus del dengue en las tres especies de mosquitos y, del virus del Zika, sólo en *A. albopictus* (cuadro 2).

Estrategias de control

Búsqueda y eliminación de criaderos

Esta actividad se llevó a cabo principalmente en las viviendas. En el 2018 y el 2019, se inspeccionaron cada año más de 40.000 viviendas (cuadro 3). Sin embargo, durante el 2020, esta actividad se realizó en 16.839 viviendas, las cuales fueron visitadas durante el primer y el último trimestre de ese año. Mediante la estrategia de búsqueda y eliminación de criaderos durante la pandemia de COVID-19, se realizó la capacitación en 1.248 viviendas durante el 2020, la mayoría de estas durante el segundo y el tercer trimestre del año. Esta actividad continuó implementándose durante el 2021, lográndose en ese año capacitar los habitantes de 1.090 hogares, aunque ya el ingreso a las viviendas estaba permitido.

Control químico

La ejecución de actividades de control químico en el 2018 y el 2019, no presentó diferencias significativas en el número de predios intervenidos, con 36.923 y 37.303, respectivamente. Durante el 2020, bajo la contingencia por COVID-19, esta actividad presentó un incremento del 65 % en la cantidad de predios en comparación con los dos años anteriores, por lo cual se hizo control químico en 61.578 predios. Este incremento obedeció a la contabilización de la actividad tomando viviendas, locales comerciales o ambos, ubicados en el primer piso en las que abrieron las puertas y ventanas para el ingreso del insecticida mediante la aspersión desde el exterior, en las áreas señaladas de control. En el 2021, la cantidad de predios fumigados fue 3.622, una cantidad 17 veces menor en comparación con el 2020, debido a la interrupción de los procesos contractuales, la escasa circulación de arbovirus en mosquitos (cuadro 2) y la baja tasa de incidencia de la enfermedad (figura 1).

Movilización social y comunitaria

Las actividades de movilización social que se realizaron de forma presencial, como reuniones, charlas educativas, conversatorios y capacitaciones en los años 2018 y 2019, permitieron sensibilizar 12.800 y 15.750 personas, respectivamente, en torno a la biología, transmisibilidad y epidemiología de enfermedades transmitidas por vectores; en cambio, en el primer trimestre de 2020, se sensibilizaron 4.807 personas. Después de decretada la emergencia por COVID-19 en Colombia, a partir de julio del 2020, se implementaron estrategias de comunicación virtual con población docente y estudiantil mediante el uso de plataformas digitales. Se concertó, planeó y coordinó con cinco instituciones educativas de la ciudad, con el propósito de reactivar los comités estudiantiles antidengue. Finalmente, esto permitió, llevar a cabo 56 encuentros sincrónicos con 28 grupos estudiantiles en los que participaron alrededor de 1.100 escolares, de los grados 3° a 11°. Así, se desarrollaron experiencias dirigidas virtualmente que permitieron abordar temas sobre el conocimiento de la enfermedad y actividades de campo en los lugares de residencia.

Además, se estableció comunicación telefónica con organizaciones de base y líderes comunitarios, con el propósito de difundir información relevante respecto al dengue y las especies vectoras, y hacer la coordinación social para desarrollar acciones en el territorio.

De otra parte, se logró implementar una encuesta virtual a través de las redes sociales de la Alcaldía de Medellín, la cual permitió la participación de 925 personas que manifestaron la presencia o ausencia de mosquitos en sus viviendas, arrojando como resultado que las comunas de Belén, Laureles, Buenos Aires y Robledo tenían una mayor proliferación de mosquitos.

Discusión

Colombia es uno de los países de Latinoamérica con mayor incidencia de enfermedades transmitidas por vectores (17). Dentro del país, Medellín ha sido una de las ciudades que aporta un importante número de casos de arbovirosis, particularmente de dengue, con picos epidémicos en los años 1998, 2003, 2007, 2010 y 2016 (figura 1); estos dos últimos se destacan como los años de mayor incidencia, con cerca de 18.000 casos reportados (18). Este comportamiento ha sido promovido por condiciones ambientales y socioculturales que propician una importante presencia de *A. aegypti* en todos los barrios de la ciudad (19). Además, se suma la presencia del mosquito *A. albopictus* que fue reportado en el 2011 (20), especie que ha sido encontrada infectada naturalmente con los virus del dengue y del Zika (14,16,21). A partir del 2017, la incidencia de dengue en Medellín ha presentado una continua disminución, posiblemente favorecida por el fortalecimiento de las actividades de vigilancia y prevención orientadas por el programa del manejo integrado de vectores.

Entre el 2019 y principios de 2020, Colombia afrontó una epidemia de dengue; sin embargo, tras la declaratoria de la emergencia sanitaria por COVID-19, se presentó un rápido descenso en el número de casos reportados (3). Medellín no fue la excepción pues, según el comportamiento epidemiológico del dengue observado a partir del año 2020, su número ha sido el más bajo en los últimos 20 años y se ha mantenido una tendencia al descenso en los reportes de casos.

En algunas regiones se reportó un comportamiento similar, y se ha planteado la discusión sobre si el descenso de casos correspondió a una disminución en la incidencia del dengue *per se* o a un subregistro de casos (22,23). Para comprender ese comportamiento epidemiológico de descenso en el número de casos, se deben considerar diversos factores involucrados, como lo es el confinamiento de las personas por la contingencia de la COVID-19, el cual redujo la movilidad de las personas y, por ende, la circulación viral (24).

No obstante, la posible infestación del vector dentro de las viviendas, que podría aumentar la exposición y el riesgo de las personas, se controló mediante un incremento en las acciones de control químico en las viviendas, como se detalla más adelante. Por otra parte, están factores como la prioridad del diagnóstico de COVID-19, el encarecimiento de los insumos para las pruebas diagnósticas, la concentración de actividades de atención personalizada en las instituciones de salud para los casos de COVID-19, el temor de las personas para acudir a centros asistenciales a consultar, y la congestión en las líneas de atención, entre otros, se suman al impacto directo e indirecto en la captación y el reporte de casos. Ante esta situación, la OPS estableció un conjunto de recomendaciones para continuar y adaptar

los programas del manejo integrado de vectores en la región, los cuales se tuvieron en cuenta para llevar a cabo las acciones de control (25).

Ante el inicio de las medidas de confinamiento y distanciamiento social el 25 de marzo de 2020 en Colombia, la Secretaría de Salud de Medellín ajustó su programa de manejo integrado de vectores para continuar con las campañas de vigilancia, prevención y control, para acoplarse a las nuevas condiciones de operatividad que le permitieron dar continuidad al desarrollo de las acciones y a la disminución constante de los factores de riesgo. Para esto, se suspendieron las actividades de vigilancia y control dentro de las viviendas e instituciones de salud, y se incrementó el número de actividades en establecimientos educativos, a los cuales no estaban asistiendo los estudiantes.

Para mejorar la vigilancia de las densidades poblacionales de mosquitos, se incrementó en un 41 el número de ovitrampas en la ciudad y se incrementó el número de muestras obtenidas mediante levantamientos de índices. Las ovitrampas se utilizaron para el análisis entomo-viológico, con un aumento del 34 % en comparación con el 2019; se lograron identificar 134 puntos en la ciudad con circulación de arbovirus en mosquitos, lo cual permitió focalizar las acciones de control.

Cabe resaltar que nuestra experiencia operativa de adaptación en las acciones de control y reajuste del manejo integrado de vectores, se suma a los trabajos realizados en otras ciudades, como Yogyakarta en Indonesia, y en Malasia, los cuales modificaron y ajustaron las medidas de control y prevención de vectores durante la pandemia, asumiendo retos similares en cuanto a la planeación, modificación y reajuste de actividades de fumigación, distribución de ovitrampas y acoplamiento de actividades comunitarias (26,27).

Durante el 2020, se registró un incremento en el número de muestras positivas para dengue, en comparación con los años 2018 y 2019, lo cual sugiere que en este periodo se presentó un aumento en la circulación de esta enfermedad en Medellín; sin embargo, las condiciones derivadas de la emergencia sanitaria limitaron la capacidad de los sistemas de salud para identificar los casos (28).

Con el objetivo de reducir la circulación viral en mosquitos que pudiera darse a partir de la aparición de nuevos casos en la ciudad o por la obtención de resultados positivos en las muestras para análisis viológico de los mosquitos capturados en campo, la Secretaría de Salud, atendiendo la directriz impartida desde el Ministerio de Salud (8), durante 2020 intensificó el control químico en la ciudad en 60,5 % con respecto al 2019, esto permitió cortar o reducir el avance de la enfermedad.

Es importante resaltar que las actividades de control químico con termonebilizadoras realizadas durante el primer trimestre de 2020, se llevaron a cabo en el interior de las viviendas, en las zonas de intervención que cumplían los criterios según los lineamientos del programa establecidos por el Ministerio de Salud, además de la positividad de los resultados viológicos en mosquitos y la determinación de riesgo entomológico por ovitrampas, las demás intervenciones realizadas en el resto del año 2020 y en el 2021 se efectuaron desde el exterior de las viviendas y se contabilizaban todas aquellas (primeros y segundos pisos) que abrían sus puertas y ventanas. De igual manera, es importante destacar que durante el año 2021 el programa no operó durante varios meses debido a interrupciones en los procesos contractuales.

El temor al contagio por COVID-19 de los moradores de las viviendas de los sectores priorizados de intervención, sumado a la restricción de ingreso a las mismas, fueron determinantes para realizar cambios en la estrategia de búsqueda y eliminación de criaderos al interior de las viviendas. Esta situación se reflejó finalmente en una reducción del 60,3 % de las actividades ejecutadas durante el año 2019, lo cual llevó a enfocar la realización de la actividad, respetando la distancia de seguridad con las personas, a suprimir la entrega de material educativo y a implementar estrategias de comunicación asertiva en los encuentros voz a voz con el propósito de brindar información sobre la enfermedad, sus síntomas, señales de alarma, sitios de reproducción y las medidas de prevención al interior de las edificaciones, entre otros.

Las acciones de movilización social que se desarrollaban de forma presencial, telefónica y por medio de canales digitales previo a la pandemia, se fortalecieron con el diseño e implementación de una metodología virtual que permitiera acercarnos a la comunidad y especialmente dar continuidad con la estrategia de los comités estudiantiles antidengue en las instituciones educativas, para difundir el mensaje de prevención de las enfermedades transmitidas por vectores. Experiencias similares se han realizado en otros programas de control y proyectos de investigación en localidades como Tolima (Colombia) (29) y Buenos Aires (Argentina) (30).

La estrategia tuvo como propósito mantener un acercamiento y una comunicación directa con grupos de estudiantes, principalmente, para movilizarlos en torno a la prevención y control del dengue; además, que se llevara a la práctica dentro de sus entornos familiares lo aprendido durante los encuentros virtuales sincrónicos. Esta estrategia virtual se convirtió en una prueba piloto que funcionó como alternativa para informar, comunicar y mejorar los conocimientos sobre la transmisión de dichas enfermedades, y propiciar la corresponsabilidad de los estudiantes y sus familias en el control de los factores de riesgo asociados a las arbovirosis. No obstante, hubo dificultades a la hora de hacer seguimiento a las acciones prácticas de los estudiantes dentro de sus entornos y viviendas.

Por otro lado, con las publicaciones de piezas gráficas en las redes sociales de la Alcaldía de Medellín y su difusión por medio de estados, grupos de WhatsApp y correos electrónicos institucionales, se logró dar mayor alcance a la campaña de prevención del dengue, llegando a cientos de personas directa e indirectamente. Sin duda, el uso de herramientas digitales como las redes sociales llega a una gran cantidad de población que se conecta con frecuencia a la virtualidad; sin embargo, resulta necesario hacer análisis más precisos para evaluar cuál es el impacto a mediano plazo sobre las estrategias de movilización social virtual y el uso piezas gráficas para identificar los ajustes para la implementación de esta metodología.

Desafíos y limitaciones de estudios

Durante el desarrollo del trabajo bajo contingencia, el primer obstáculo que enfrentamos fue la seguridad de los trabajadores que ejecutaban labores en campo. Sin embargo, la solución inmediata fue dotarlos con los elementos de protección personal sugeridos por las autoridades de salud. Además, se hicieron capacitaciones sobre el uso de estos elementos, y la seguridad biológica y psicológica brindada por las aseguradora de riesgos laborales.

Un obstáculo que se presentó se debió a la priorización de las vacunas exclusivamente para el personal asistencial en salud (médicos, enfermeras, laboratoristas, etc.); asimismo, hubo vigilancia permanente ante cualquier contacto cercano y manifestación de síntomas. Otros desafíos fueron la adaptación rápida de las actividades de control, el cambio de disposición de ovitrampas en viviendas a instituciones educativas, y la modificación de la estrategia de búsqueda y eliminación de criaderos intradomiciliaria a una forma educativa. Finalmente, no hubo cambios significativos en cuanto a la disposición o limitación de recursos financieros dirigidos para desempeñar las acciones de control.

En conclusión, la Secretaría de Salud de Medellín logró rápidamente adaptar y mantener el programa de manejo integrado de vectores durante la emergencia sanitaria generada por la COVID-19, así como hacer cambios en las estrategias de vigilancia entomológica que permitieron fortalecer la toma de decisiones tempranas para mitigar la ocurrencia de brotes de enfermedades transmitidas por vectores en la ciudad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Secretaría de Educación de Medellín, al Grupo Entomología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, a la Universidad CES y al equipo operativo del programa de manejo integrado de vectores, por su apoyo y trabajo mancomunado en el desarrollo de actividades durante la pandemia de COVID-19, lo cual permitió la continuidad y el fortalecimiento del 'Programa de manejo integrado de vectores' de Medellín.

Referencias

1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab.* 2022;24:183-05. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 51. Geneva: WHO; 2020.
3. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica de dengue, chikungunya y zika en el contexto COVID-19. Washington: OPS; 2021
4. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre entomología y control de vectores 2018-2023. Washington: OPS; 2018.
5. World Health Organization. Global vector control 2017–2030. Geneva: WHO; 2017.
6. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.
7. Organización Panamericana de la Salud. Control del *Aedes aegypti* en el escenario de transmisión simultánea de COVID-19. Directrices provisionales, versión 1. Washington: OPS; 2020.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos y recomendaciones de acciones a implementar para prevenir y controlar dengue y malaria en el marco del COVID-19. Bogotá: Ministerio de Salud; 2020.
9. Organización Panamericana de la Salud. Medidas para asegurar la continuidad de la respuesta a la malaria en las Américas durante la pandemia de COVID-19. Washington: OPS; 2020.
10. Pérez-Pérez J, Sanabria WH, Restrepo C, Rojo R, Henao E, Triana O, *et al.* Virological surveillance of *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes (Stegomyia) albopictus* as support for decision making for dengue control in Medellín. *Biomédica.* 2017;37:155-66. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3467>
11. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas de Colombia. Resultados Censo Nacional de Población y Vivienda 2018. Bogotá: DANE; 2018

12. Nurlaela L, Mardiyah E. Integrated vector management on mosquito control during the COVID-19 pandemic. Proceedings of the 12th Annual Scientific Meeting, Medical Faculty, Universitas Jenderal Achmad Yani, International Symposium on "Emergency Preparedness and Disaster Response during COVID 19 Pandemic" (ASMC 2021). <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210723.035>
13. Rueda LM. Pictorial keys for the identification of mosquitoes (Diptera: Culicidae) associated with dengue virus transmission. First edition. New Zealand: Magnolia Press; 2004.
14. Calle-Tobón A, Pérez-Pérez J, Rojo R, Rojas-Montoya W, Triana-Chávez O, Rúa-Uribe G, et al. Surveillance of Zika virus in field-caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* suggests important role of male mosquitoes in viral populations maintenance in Medellín, Colombia. *Infec Gen Evol.* 2020;85:104434. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104434>
15. Pérez-Pérez J, Peña-García VH, Calle-Tobón A, Quimbayo-Forero M, Rojo R, Henao E, et al. Entomovirological surveillance in schools: Are they a source for arboviral diseases transmission? *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:6137. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116137>
16. Pérez-Pérez J, Rojo-Ospina RA, Henao E, García-Huertas P, Triana-Chávez O, Rúa-Uribe GL, et al. Natural infection of *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* and *Culex* spp. with Zika virus in Medellín, Colombia. *CES Medicina.* 2019;33:175-81. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.2>
17. 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;29:37:27. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3769>
18. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento dengue, Colombia, hasta el décimo tercer periodo epidemiológico. Bogotá: INS; 2016.
19. Ortiz C, Rúa-Uribe GL, Rojas CA. Conocimientos, prácticas y aspectos entomológicos del dengue en Medellín, Colombia: un estudio comparativo entre barrios con alta y baja incidencia. *Biomédica.* 2018;1:38:106-16. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3957>
20. Rúa-Uribe G, Acosta CS, Londoño V, Sánchez J, Rojo R, Novoa BB. Primera evidencia de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Medellín, Antioquia - Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública Medellín.* 2011;5:89-98
21. Gómez-Palacio A, Suaza-Vasco J, Castaño S, Triana O, Uribe S. *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) infected with the American-Asian genotype of dengue type 2 virus in Medellín suggests its possible role as vector of dengue fever in Colombia. *Biomédica.* 2017;29:37:135. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3474>
22. Instituto Nacional de Salud. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Informe de evento dengue, Colombia. Bogotá: INS; 2019.
23. Valero N, Sánchez K, Yoza J. Dengue y Covid-19: endemia *versus* pandemia. *Dominio de las Ciencias.* 2021;7:1696-717. <https://doi.org/10.23857/dc.v7i3.2353>
24. Brady O, Wilder-Smith A. What is the impact of lockdowns on dengue? *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23:2. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-00744-9>
25. Reiner RC Jr, Stoddard ST, Scott TW. Socially structured human movement shapes dengue transmission despite the diffusive effect of mosquito dispersal. *Epidemics.* 2014;6:30-6. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2013.12.003>
26. Saadatian EM, Alexander N, Möhlmann T, Ariffin FD, Schmitt F, Richardson JH, et al. Addressing the COVID-19 pandemic challenges for operational adaptations of a cluster randomized controlled trial on dengue vector control in Malaysia. *BMC Public Health.* 2022;22:667. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13026-x>
27. Alvira N, Saputri ES, Asmarani FL, Erwanto R, Vidayanti V. Vector control *Aedes* sp. during pandemic COVID-19. *IJPHS.* 2021;10:713. <https://doi.org/10.11591/ijphs.v10i4.20924>
28. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control del dengue durante la pandemia de COVID-19. Washington: OPS; 2020.
29. El Cronista. Estrategia virtual para combatir el dengue, zika y chikungunya en el Tolima. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2022. Disponible en: <https://elcronista.co/actualidad/estrategia-virtual-para-combatir-el-dengue-zika-y-chikungunya-en-el-tolima>
30. García de Souza J, Monti A, Pereyra M, Di Battista C. Estrategias de comunicación para la prevención del dengue en tiempos de COVID-19. *Actas de periodismo y comunicación.* 2020;6:2.

Cartas al editor

Lima, 10 de noviembre de 2022

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Hemos leído con sumo interés la reciente publicación de su prestigiosa revista, donde encontramos el excelente artículo original de Hurtado, *et al.* (1), quienes “validaron la técnica RT-LAMP colorimétrica en muestras de hisopado nasofaríngeo previamente confirmadas por RT-qPCR como prueba de referencia.” En cuanto a ello, nos permitimos resaltar el aporte de los autores, mediante experiencia en un país sudamericano que mostró la precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP, por sus siglas en inglés), para detectar ARN de coronavirus en muestras respiratorias de pacientes.

Conviene subrayar la importancia de esta investigación, ya que propone una técnica molecular estándar para detectar SARS-CoV-2 como alternativa a la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), que es el método más usado a nivel mundial en la actualidad aunque tiene limitaciones, como el tiempo requerido para obtener resultados, que puede ser de dos a tres días, considerando además el transporte de las muestras a un laboratorio con nivel 2 de bioseguridad o superior. En el contexto de una emergencia de salud pública, como la de la COVID-19, esta demora es extremadamente desventajosa; además, los métodos comerciales basados en PCR son caros y dependen de la experiencia del operador (2).

De ahí, que se requiere un diagnóstico rápido de la infección por el virus SARS-CoV-2 y, por ello, se han desarrollado técnicas de amplificación isotérmica para detectar ARN virales como alternativa a la RT-PCR. En su etapa de validación analítica, esta prueba ha demostrado en diferentes estudios, incluida la presente investigación, que es fácil de implementar en un laboratorio clínico de rutina; es una tecnología significativamente rápida, de fácil manejo y no requiere reactivos o instrumentos costosos; de ahí, que sea accesible, barata y factible, lo que permite implementar medidas rápidas y efectivas de vigilancia, prevención y control epidemiológico. Considerando que es una prueba molecular, cuyo método se basa en la amplificación del ácido nucleico empleando ADN polimerasa y un conjunto de cuatro cebadores que reconocen un total de seis secuencias distintas del ADN viral en condiciones isotérmicas, exhibe mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas de RT-PCR (3-5).

Aunque nos permitimos comentar que revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados en los dos últimos años, ponen en duda la calidad de la evidencia sobre la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP desarrolladas en los estudios identificados, debido al alto riesgo de sesgo, imprecisión en los resultados y aplicabilidad incierta. Se requiere, por tanto, examinar otros aspectos intervinientes, como la influencia de la prevalencia de la enfermedad sobre el valor predictivo positivo y negativo, el rol del sitio anatómico donde se recolectó la muestra en las variaciones de la sensibilidad y la especificidad, la carga viral en los afectados, la alta tasa de falsos negativos y la incrementada heterogeneidad de los estudios (6-7).

Finalmente, es conveniente considerar estos aspectos, al momento de elegir métodos de referencia precisos y confiables en el diagnóstico del SARS-CoV-2, lo cual es esencial al evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de detección de ácidos nucleicos.

Atentamente

César Antonio Bonilla-Asalde

Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú
<https://orcid.org/0000-0002-4470-1939>

David Alberto Díaz Robles

Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú
<https://orcid.org/0000-0002-3256-1764>

Edwin César Cieza Macedo

Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú
<https://orcid.org/0000-0002-8766-1412>

Oriana Rivera-Lozada

Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú
<https://orcid.org/0000-0002-6546-3570>

Referencias

1. Hurtado L, Díaz D, Escorcía K, Flórez L, Bello Y, Díaz Y, *et al.* Validación clínica de la prueba RT-LAMP para el diagnóstico rápido del SARS-CoV-2. *Biomédica*. 2022;42(Supl.2):59-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6523>
2. Tanimoto Y, Mori A, Miyamoto S, Ito E, Arikawa K, Iwamoto T. Comparison of RT-PCR, RT-LAMP, and antigen quantification assays for the detection of SARS-CoV-2. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75:249-53. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2021.476>
3. Schmidt J, Berghaus S, Blessing F, Wenzel F, Herbeck H, Blessing J, *et al.* A semi-automated, isolation-free, high-throughput SARS-CoV-2 reverse transcriptase (RT) loop-mediated isothermal amplification (LAMP) test. *Sci Rep*. 2021;11:21385. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00827-0>
4. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataría K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 diagnosis: Current and future techniques. *Int J Biol Macromol*. 2021;193:1835-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016>
5. Desai K, Alfaro K, Mendoza L, Faron M, Mesich B, Maza M, *et al.* Multisite clinical validation of isothermal amplification-based SARS-CoV-2 detection assays using different sampling strategies. *Microbiol Spectr*. 2021;9:e0084621. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00846-21>
6. Pu R, Liu S, Ren X, Shi D, Ba Y, Huo Y, *et al.* The screening value of RT-LAMP and RT-PCR in the diagnosis of COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Virol Methods*. 2022;300:114392. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114392>
7. Böger B, Fachi M, Vilhena R, Cobre A, Tonin F, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>

Barranquilla, 7 de diciembre de 2022

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Respuesta a la carta al editor enviada por los investigadores Bonilla-Asalde, Díaz-Robles, Cieza-Macedo y Rivera-Lozada, de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad San Juan Bautista, Lima, Perú.

De antemano, agradecemos las apreciaciones y el valor científico que se le ha dado al trabajo publicado por Hurtado-Gómez, *et al.* (DOI: 10.7705/biomedica.6523), y también, por los comentarios en cuanto a la utilidad clínica de la técnica RT-LAMP, comentarios que nos permitiremos argumentar a continuación y por qué sugerir la técnica LAMP como una técnica alternativa para diagnóstico de SARS-CoV-2.

Si bien el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de un test no indican la probabilidad de que los resultados obtenidos por RT-LAMP coincidan con la realidad o el estado de salud del paciente, de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra investigación en relación con el momento que atravesaba la enfermedad de COVID-19 en el país, tenemos que el valor predictivo positivo (VPP) para detectar SARS-CoV2 por medio de RT-LAMP empleando el set de cebadores reportado por Broughton, fue de 0,83 y, para el set reportado por Lalli, fue de 0,81, como se muestra en el cuadro 4 (1).

Estos datos sugieren que el SARS-CoV-2 tenía una gran probabilidad de ser encontrado por medio de RT-LAMP en las muestras analizadas, dado que la prevalencia de COVID-19 en las fechas del estudio (junio de 2021 a enero 2022) era bastante alta, coincidente con el periodo entre el primer y el segundo pico de la pandemia en el país. Muy probablemente, estos pacientes con resultados positivos por RT-LAMP estaban realmente enfermos, como se puede inferir también del resultado de la prueba tomada como comparativo: la PCR en tiempo real. Sin embargo, el valor predictivo negativo tuvo valores más altos utilizando ambos sets de cebadores, valores que oscilaron entre 0,97 y 0,94, lo que indica que la RT-LAMP tenía una gran probabilidad de predecir si un paciente con resultado negativo para SARS-CoV-2 realmente estaba sano (cuadro 4) (1).

Cuadro 4. Validación de RT-LAMP para diagnóstico del gen N de SARS-CoV-2. Sensibilidad, especificidad; valores predictivos de muestras positivas y negativas; concordancia por conformidad mediante el índice kappa (κ) con intervalo de confianza del 95 %.

Set de cebadores	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Índice kappa	Po	Pe
Set de Broughton	0,97 (0,85-1,00)	0,81 (0,65-0,92)	0,83 (0,68-0,93)	0,97 (0,83-1,00)	0,778	0,88	0,49
Set de Lalli	0,96 (0,78-1,00)	0,77 (0,55-0,92)	0,81 (0,62-0,94)	0,94 (0,73-1,00)	0,73	0,86	0,50
Sin extracción de ARN	0,95 (0,74-1,00)	0,88 (0,64-0,99)	0,90 (0,68-0,99)	0,94 (0,70;-1,00)	0,83	0,91	0,50

Índice κ : valores de 0 \geq 0,2 mínima concordancia, 0,2 \geq 0,4 escasa concordancia, 0,4 \geq 0,6 moderada, 0,6 \geq 0,8 buena concordancia, 0,8 \geq 1 muy buena concordancia

Otros trabajo han reportado previamente que a medida que aumenta la prevalencia estimada así mismo aumentan los valores predictivos positivos, pero

Los valores predictivos negativos disminuyen (2). Si bien nosotros no tuvimos en cuenta la prevalencia de la COVID-19 al momento de realizar esta investigación, la pandemia por SARS-CoV-2 en Colombia estaba atravesando coincidentalmente por picos altos de contagio.

En cuanto a la variación de la sensibilidad y la especificidad de RT-LAMP en relación con el rol anatómico de la muestra, nuestro estudio incluyó dos tipos de muestras: ARN que provenía de hisopados nasofaríngeos y muestras de hisopado nasofaríngeo sin previa extracción de ARN, en los cuales RT-LAMP arrojó resultados de sensibilidad muy similares (entre el 94 y el 96 %), como se muestra en el cuadro 4. Por otro lado, Bruxvoort, *et al.*, reportaron que la sensibilidad de la técnica RT-LAMP a partir de diferentes tipos de muestra, tales como hisopado orofaríngeo, hisopado nasofaríngeo, y muestras de saliva y narinas, arrojan valores muy similares de sensibilidad independientemente del tipo de muestra obtenida (93,7 %, 87,7 % y 85,4 %, respectivamente), lo que sugiere que, a pesar de existir variaciones naturales en su capacidad analítica, la técnica RT-LAMP es muy sensible para detectar muestras positivas para SARS-CoV-2 (3).

Con relación a la carga viral de la muestra, en el presente estudio sí se tuvo en cuenta la sensibilidad de RT-LAMP en relación con el número de copias virales presentes en la muestra. Además, se evaluó el límite de detección de la técnica. Se determinó que, en muestras con valores de Ct entre 25 y 35 o número de copias entre 21,13 copias/ μ l y 13 copias/ μ l, la sensibilidad para la reacción RT-LAMP fue del 100 %, mientras que muestras con menos 13 copias/ μ l hacían que la técnica RT-LAMP perdiera sensibilidad (1).

Otro factor interviniente en la calidad y la precisión de la técnica RT-LAMP como test diagnóstico, es la alta tasa de falsos negativos. Pu, *et al.*, en su revisión sistemática reportaron que, si bien la RT-LAMP tiene una especificidad alta del 99 %, la sensibilidad fue más baja, 92 %, y la tasa de falsos negativos tuvo un valor de 12 % (2), un porcentaje alto que le resta a la sensibilidad de la técnica. Por el contrario, en nuestro estudio el valor o tasa de falsos negativos fue baja, del 1 % (cuadro 3) (1).

Cuadro 3. Tabla de contingencia RT-LAMP Vs. RT-qPCR correspondiente a los dos sets de cebadores dirigidos contra el gen *N* del SARS-CoV-2, set de Broughton y set de Lalli, y muestras sin extracción de ARN previa

Tabla de contingencia				
	RT-LAMP	RT-qPCR		Total
		Positivos	Negativos	
Set de Broughton	Positivos	34	7	41
	Negativos	1	30	31
	Total	35	37	72
Set de Lalli	RT-LAMP	RT-qPCR		Total
		Positivos	Negativos	
	Positivos	22	5	27
	Negativos	1	17	18
Total	23	22	45	
Sin extracción de ARN	RT-LAMP	RT-qPCR		Total
		Positivos	Negativos	
	Positivos	18	2	20
	Negativos	1	15	16
Total	19	17	36	

A pesar de que los resultados falsos positivos son un problema inherente a cualquier técnica de diagnóstico molecular, en estudios previos se ha reportado que la mayoría de los pacientes con resultados falsos negativos para COVID-19 tienden a presentar manifestaciones clínicas leves, siendo bajo el número de pacientes con resultados falsos negativos que desarrollan una enfermedad crítica con complicaciones (4). Tal como lo reportan Takahashi, *et al.*, las altas tasas de falsos negativos por RT-LAMP pueden deberse a una baja carga viral y a un inadecuado procesamiento de las

muestras, sumado a un diseño inadecuado de cebadores (5). En nuestro estudio, no hubo una alta tasa de falsos negativos, por lo que sugerimos la utilidad diagnóstica de la técnica RT-LAMP para el monitoreo del SARS-CoV-2, incluso con muestras crudas sin previa extracción.

Cordialmente,

Lisandro Pacheco Lugo: Orcid # 0000-0002-9248-4596

Leidy Hurtado Gómez: Orcid # 0000-0001-8371-5121

Diana Díaz Ortiz: Orcid # 0000-0002-2228-3799

Katherine Escorcía Lindo: Orcid # 0000-0002-3135-6101

Laura Flórez Oviedo: Orcid # 0000-0002-8670-8493

Yesit Bello Lemus: Orcid # 0000-0003-1006-0042

Yirys Díaz Olmos: Orcid # 0000-0003-3255-6743

Elkin Navarro Quiroz: Orcid # 0000-0001-7567-6409

Leonardo Pacheco Londoño: Orcid # 0000-0002-5770-3706

Nataly Galán: Orcid # 0000-0002-2096-7900

Ronald Maestre: Orcid # 0000-0002-5858-9829

Antonio Acosta Hoyos: Orcid # 0000-0001-7443-3982

Referencias

1. Hurtado L, Díaz D, Escorcía K, Flórez L, Bello Y, Díaz Y, *et al.* Validación clínica de la prueba RT-LAMP para el diagnóstico rápido del SARS-CoV-2. *Biomédica*. 2022;42(Sup.2):59-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6523>
2. Pu R, Liu S, Ren X, Shi D, Ba Y, Huo Y, *et al.* The screening value of RT-LAMP and RT-PCR in the diagnosis of COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Virol Methods*. 2022;300:114392. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114392>
3. Bruxvoort K, Tenggardjaja CF, Slezak J, Gullett JC, Broder B, Park CH, *et al.* Variation in SARS-CoV-2 molecular test sensitivity by specimen types in a large sample of emergency department patients. *Am J Emerg Med*. 2021;50:381-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.08.034>
4. Promlek T, Thanunchai M, Phumisantiphong U, Hansirisathit T, Phuttanu C, Dongphooyao S, *et al.* Performance of colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification as a diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection during the fourth wave of COVID-19 in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2022;116:133-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.351>
5. Takahashi H, Ichinose N, Okada Y. False-negative rate of SARS-CoV-2 RT-PCR tests and its relationship to test timing and illness severity: A case series. *IDCases*. 2022;28:e01496. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01496>
