

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 43, No. 3 - Septiembre de 2023, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



Portada: Primer puesto, Categoría I - Fotografía vegetal o animal, Concurso Fotografía Biomédica 2022

Victoria amazonica

Nikon Coolpix L340

Carlos Fernando Grillo-Ardila, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 43, No. 3 - Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre 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 JOSÉ MORENO-MONTOYA Fundación Santa Fe de Bogotá Bogotá, D.C., Colombia LEONARD MUNSTERMANN Yale University School of Medicine New Haven, CT, Estados Unidos	ERIKA SANTAMARÍA Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia OMAR SEGURA Federación Médica Colombiana Bogotá, D.C., Colombia ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia MAGDALENA WIESNER 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

DIANA A. LONDOÑO
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN
Mercadeo digital

LUZ ÁNGELA SALGADO
Diagramación

© Instituto Nacional de Salud

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

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

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

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

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

Contenido

Editorial

Retos de la inteligencia artificial y sus posibles soluciones desde la perspectiva de un editorialista humano <i>Diego M. López</i>	309
--	-----

Presentación de caso

Artefactos histológicos asociados a gingivectomía con láser y electrobisturí: serie de casos <i>Jennifer Orozco, David Rico, Lía Barrios, Vivi Hoyos, Pilar Blanco</i>	315
Bacteriemia por <i>Vibrio cholerae</i> no-O1/no-O139: descripción de un caso y revisión de la literatura <i>José Y. Rodríguez, Carolina Duarte, Gerson J. Rodríguez, Lucy Angeline Montaña, Miguel A. Benítez-Peñuela, Paula Díaz, Olga López, Carlos A. Álvarez-Moreno</i>	323

Artículo original

Seropositividad de <i>Chlamydia psittaci</i> en trabajadores expuestos a aves y revisión de la literatura: evidencia de circulación en Antioquia <i>Ana Claudia Ossa-Giraldo, Xiomara Úsuga-Perilla, Jhon Sebastián Correa, Juan A. Segura</i>	330
Dosis de radiación por radiografías y factores asociados en neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia <i>Diana Ramírez, Víctor Ramos, Sandra Navarro, Adriana Montealegre, Julia Arciniegas</i>	343
Caracterización molecular del dominio de la hélice del gen <i>k13</i> de <i>Plasmodium falciparum</i> en muestras de comunidades nativas de Condorcanqui, Amazonas, Perú <i>Julio Sandoval-Bances, Milagros Saavedra-Samillán, Sonia Huyhua-Gutiérrez, Luis M. Rojas, Sonia Tejada-Muñoz, Rafael Tapia-Limonchi, Stella M. Chenet</i>	352
Factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes previamente tratados en Cali, Colombia, en el periodo 2015-2019 <i>Liddy Varela, Jimena Ortiz, Pamela K. García, Lucy Luna, José F. Fuertes-Bucheli, Robinson Pacheco</i>	360
Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos colombianos de <i>Salmonella enterica</i> no tifoidea de 1997 a 2022 <i>Edna Caterin Rodríguez, Sandra Yamile Saavedra, Lucy Angeline Montaña, Diana Patricia Sossa, Francia Patricia Correa, Jireh Alejandra Vaca, Carolina Duarte</i>	374
Factores determinantes sociodemográficos y de mortalidad en recién nacidos prematuros en población de medianos y bajos ingresos en Colombia, 2017-2019 <i>Javier Torres-Muñoz, Daniel Alberto Cedeño, Jennifer Murillo, Sofía Torres-Figueroa, Julián Torres-Figueroa</i>	385
Respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de mama <i>HER2</i> positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante en Colombia <i>Mauricio Rodríguez, Diego M. González, Farah El-Sharkawy, Mileny Castaño, Jorge Madrid</i>	396
Pruebas funcionales en esclerosis múltiple y su comparabilidad con los valores de administración autónoma: estudio piloto <i>Laura Estefanía Arenas-Vargas, Lorena López-Reyes, Simón Cárdenas-Robledo</i>	406

Contents

Editorial

Challenges of artificial intelligence and its possible solutions from a human editorialist point of view <i>Diego M. López</i>	309
---	-----

Case presentation

Histological artifacts associated with laser and electroscalpel gingivectomy: Case series <i>Jennifer Orozco, David Rico, Lía Barrios, Vivi Hoyos, Pilar Blanco</i>	315
Bacteremia by non-O1/non-O139 <i>Vibrio cholerae</i> : Case description and literature review <i>José Y. Rodríguez, Carolina Duarte, Gerson J. Rodríguez, Lucy Angeline Montaña, Miguel A. Benítez-Peñuela, Paula Díaz, Olga López, Carlos A. Álvarez-Moreno</i>	323

Original article

<i>Chlamydia psittaci</i> seropositivity in workers exposed to birds and literature review: Evidence of circulation in Antioquia <i>Ana Claudia Ossa-Giraldo, Xiomara Úsuga-Perilla, Jhon Sebastián Correa, Juan A. Segura</i>	330
X-ray radiation dose and associated factors in neonates from the newborn unit of Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia <i>Diana Ramírez, Víctor Ramos, Sandra Navarro, Adriana Montealegre, Julia Arciniegas</i>	343
Molecular characterization of the <i>Plasmodium falciparum</i> <i>k13</i> gene helix domain in samples from native communities of Condorcanqui, Amazonas, Perú <i>Julio Sandoval-Bances, Milagros Saavedra-Samillán, Sonia Huyhua-Gutiérrez, Luis M. Rojas, Sonia Tejada-Muñoz, Rafael Tapia-Limonchi, Stella M. Chenet</i>	352
Factors associated with the antituberculosis treatment lack of success in previously treated patients, Cali (Colombia), 2015-2019 <i>Liddy Varela, Jimena Ortiz, Pamela K. García, Lucy Luna, José F. Fuertes-Bucheli, Robinson Pacheco</i>	360
Characterization of extended spectrum β -lactamases in Colombian clinical isolates of non-typhoidal <i>Salmonella enterica</i> between 1997 and 2022 <i>Edna Caterin Rodríguez, Sandra Yamile Saavedra, Lucy Angeline Montaña, Diana Patricia Sossa, Francia Patricia Correa, Jireh Alejandra Vaca, Carolina Duarte</i>	374
Sociodemographic determinants and mortality of premature newborns in a medium and low-income population in Colombia, 2017-2019 <i>Javier Torres-Muñoz, Daniel Alberto Cedeño, Jennifer Murillo, Sofía Torres-Figueroa, Julián Torres-Figueroa</i>	385
Complete pathological response in patients with <i>HER2</i> positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in Colombia <i>Mauricio Rodríguez, Diego M. González, Farah El-Sharkawy, Mileny Castaño, Jorge Madrid</i>	396
Multiple sclerosis functional tests and their comparability with self-administered values: A pilot study <i>Laura Estefanía Arenas-Vargas, Lorena López-Reyes, Simón Cárdenas-Robledo</i>	406

Editorial

Retos de la inteligencia artificial y sus posibles soluciones desde la perspectiva de un editorialista humano

“La convergencia de la inteligencia artificial (IA) y la salud ha dado lugar a un nuevo paradigma en la atención médica y la investigación biomédica. Las tecnologías de IA, como el aprendizaje automático y el procesamiento del lenguaje natural, están transformando la forma en que los profesionales de la salud diagnostican enfermedades, personalizan tratamientos y mejoran la gestión de datos clínicos (...).

En este editorial, exploraremos las aplicaciones de la inteligencia artificial en el campo de la salud, resaltando sus logros, desafíos y el camino a seguir”.

Bastaría solamente con ingresar, al sitio web de ChatGPT, la instrucción “Escribe una (sic) editorial en español de 1.000 palabras sobre el tema: aplicación de la inteligencia artificial en salud, incluyendo referencias para un journal (sic) científico en biomedicina” y mi objetivo de preparar este editorial podría haberse cumplido.

Seguramente para la mayoría de los lectores, el uso de ChatGPT para elaborar este artículo podría haber pasado inadvertido y la calidad del contenido no sería discutida. El artículo estaría bien escrito, estando incluso sustentado por referencias de la revista *Nature*, aunque no fuesen las más recientes y relevantes, o incluso, inexistentes en otros casos. Sin embargo, además de las afirmaciones y generalizaciones hechas sin una evidencia científica clara, ese potencial manuscrito escrito por ChatGPT presentaría un sesgo importante al declarar principalmente las bondades de la inteligencia artificial, sin ahondar en los riesgos, limitaciones e inmadurez de la tecnología para llegar a impactar de manera efectiva los procesos de atención en salud humana. La inteligencia artificial tampoco hubiese sido capaz de proponer posibles soluciones a todos los retos planteados por ella misma.

En una investigación reciente, se llevó a cabo una revisión de alcance sobre el estado actual del conocimiento sobre la aplicación de la inteligencia artificial, en los países de bajos y medianos ingresos. Se describieron los principales proyectos, las contribuciones tecnológicas, los datos utilizados, el contexto de salud, el tipo de intervenciones de salud en los cuales se ha aplicado la inteligencia artificial, y los retos, brechas y posibles soluciones a los mismos, mediante el uso de esta tecnología (1). En esta revisión, se encontró que la mayoría de las investigaciones propusieron, de manera experimental, modelos de aprendizaje automático (*machine learning*) y, más recientemente, modelos basados en aprendizaje profundo (*deep learning*). Sin embargo, pocos estudios utilizaron los modelos en entornos clínicos reales.

Citation:

López DM. Retos de la inteligencia artificial y sus posibles soluciones desde la perspectiva de un editorialista humano. *Biomédica*. 2023;43:309-14.

¹ Texto generado con ChatGPT (<https://chat.openai.com/>) el 3 de agosto de 2023.

Disponible en: <https://shorturl.at/ADHPV>

En cuanto a la caracterización de las fuentes de datos, aquellos provenientes de los registros electrónicos de salud y las imágenes de radiología, son los tipos de datos más utilizados en los estudios experimentales de *machine learning*. La mayoría de los conjuntos de datos son pequeños, debido al alto costo de recopilar datos locales. Los grupos más grandes de datos corresponden a proyectos u organizaciones internacionales que recopilan información en los países de bajos y medianos ingresos, o proyectos en que se analizan datos abiertos con cohortes de pacientes de estos mismos países.

Con respecto al contexto de salud de las aplicaciones de inteligencia artificial en países de bajos y medianos ingresos, la mayoría de las intervenciones abordaron soluciones para salud materno-infantil, recién nacidos, niños y adolescentes. Otras iniciativas trataron de cáncer, salud mental y enfermedades cardiovasculares. La tuberculosis, el COVID-19, el HIV y las enfermedades transmitidas por vectores y parasitarias, completaron el grupo de intervenciones en enfermedades infecciosas.

En relación con el tipo de intervención, el objetivo principal de los estudios experimentales era el diagnóstico de enfermedades, seguido de la evaluación de la mortalidad y el desarrollo de sistemas de apoyo para la toma de decisiones. Otras investigaciones fueron de tipo observacional y abordaron temas como el análisis de los factores determinantes sociales de la salud, la distribución poblacional, la salud ambiental, el cambio climático y la prestación de servicios de salud.

Entre las brechas, los desafíos y las posibles soluciones para la implementación de la inteligencia artificial en los sistemas de atención médica de los países de bajos y medianos ingresos, se pueden destacar:

- *Calidad de los datos*: es un aspecto crucial para que las soluciones de inteligencia artificial respondan a las necesidades y al contexto para el cual han sido creadas. La calidad abarca criterios como la precisión, la coherencia, la integridad, la credibilidad y la actualidad del dato.

Al respecto, los algoritmos de inteligencia artificial deben probarse y evaluarse utilizando datos locales que cumplan con estos parámetros. Es por esto que revisten mayor importancia las regulaciones nacionales en la implementación de sistemas de información en salud, integrados a nivel nacional —como las historias clínicas electrónicas— pues son la fuente primaria para probar modelos de inteligencia artificial.

Esto también es válido para otras tecnologías en salud, como dispositivos médicos, sensores, aplicaciones móviles y datos de vigilancia en salud pública, los cuales mejoran los criterios de disponibilidad y diversidad de las fuentes de datos.

Un reto importante es garantizar la calidad de los datos. Para esto, se requiere invertir gran parte de los recursos de los proyectos de inteligencia artificial en salud, en la preparación y curaduría de los datos y, además, involucrar a expertos en datos y equipos multidisciplinarios con conocimientos y experiencia en el dominio de la salud.

El proceso de gobernanza incluye políticas de calidad de los datos para proporcionar conjuntos de datos certificados por organizaciones locales e internacionales, independientes y confiables. Un mecanismo de gobernanza puede ser la adopción de los principios FAIR (fáciles de encontrar, accesibles, interoperables y reusables).

La mejoría de la calidad implica el uso de herramientas métricas claras y estandarizadas para la gestión de los datos, el diseño conjunto de soluciones de inteligencia artificial (con usuarios, personal de la salud, pacientes y administradores clínicos), y la creación, el uso y la implementación de bases de datos de código abierto, como lo hace el proyecto MIMIC-IV (2).

- *Localización de los modelos:* otro de los desafíos importantes para el éxito de las soluciones de inteligencia artificial en salud es que los modelos sean creados con datos representativos del contexto en el cual serán utilizados.

La mayoría de los modelos de inteligencia artificial utilizados en los países de bajos y medianos ingresos, suelen construirse con datos de países de ingresos altos con diferentes contextos, preferencias culturales, protocolos médicos y características demográficas, lo que produce el llamado sesgo del contexto.

Para enfrentar estos desafíos, es necesario el compromiso de las partes y establecer alianzas estratégicas entre prestadores de servicios de salud, la academia y la industria en general. También, es necesario establecer los marcos reguladores, y las políticas para el uso controlado, seguro y abierto de los datos. Las intervenciones de inteligencia artificial deben priorizarse de acuerdo con la carga de la enfermedad en cada contexto de uso.

- *Marcos reguladores y legales:* las políticas y regulaciones son esenciales para implementar con éxito las soluciones de inteligencia artificial. Estas incluyen políticas de privacidad, seguridad, consentimiento informado, ética, confidencialidad y responsabilidad.

La gobernanza y el liderazgo locales son necesarios para promover y ejecutar estrategias de inteligencia artificial en el marco de las estrategias de salud digital, a nivel nacional, regional y local.

Para abordar estos desafíos, se recomienda hacer obligatorio el registro de las intervenciones basadas en inteligencia artificial, aprobar los protocolos de investigación y consentimiento informado ante los comités de ética, y ajustar las políticas locales a la regulación internacional, pero con el desarrollo de aspectos reguladores según el país.

Las políticas y los marcos legales de inteligencia artificial deben proteger a las personas contra comportamientos poco éticos. Asimismo, los gobiernos, los usuarios finales, los proveedores de atención médica y los desarrolladores de inteligencia artificial deberían compartir la responsabilidad en caso de su uso inapropiado.

- *Sesgo sistemático en los modelos:* otra de las limitaciones importantes en los modelos de *machine learning* es la imprecisión sistemática de las predicciones entregadas.

Un ejemplo común es el sesgo por raza que presentan algunos modelos. Por ejemplo, un algoritmo de *machine learning* concluyó erróneamente que los pacientes de raza negra, en una población en particular, eran más saludables que los de raza blanca (3). El sesgo se debe a que el algoritmo la asignó un valor importante a los costos de atención en salud, infiriendo que, como el grupo poblacional de raza negra recibió un menor gasto en servicios de salud, su estado de salud era mejor.

En una región como Latinoamérica, con numerosas comunidades indígenas y afrodescendientes que enfrentan fallas sistémicas en el acceso a los servicios de salud —debido a barreras geográficas, culturales y económicas— se vuelve imperativo abordar este desafío.

Un mecanismo para afrontar este sesgo sistemático es diversificar las fuentes de datos en términos de sexo, raza, factores étnicos y socioeconómicos, etc. Es claro que la diversificación de los datos y la recolección de conjuntos de datos locales de calidad, son tareas costosas y demoradas. En este sentido, la validación local de modelos probados anteriormente en otros contextos, puede proporcionar una solución a corto plazo mucho más práctica para abordar el sesgo de los modelos.

Sin embargo, esto requiere priorizar la inversión en infraestructura y capacidad para la validación local y la recalibración de los modelos (4). Además, en la gestión y prevención del sesgo, los sistemas de inteligencia artificial deben garantizar la transparencia de las fuentes de datos y algoritmos usados en la comprobación, la evaluación y la validación de los modelos.

Por lo tanto, se necesitan estrategias de ciencia abierta y liberación de datos, así como el fomento del avance de técnicas, para mejorar la interpretación y la explicación de los modelos de *machine learning*.

- *Creación de capacidades en inteligencia artificial*: los desafíos de la educación y la resistencia al cambio dificultan la comprensión, el uso, la formulación de políticas, la investigación y la innovación en tecnologías de inteligencia artificial.

Las recomendaciones frente a este reto incluyen el desarrollo de capacidades por medio de la academia, organizaciones y sociedades científico-gremiales, la capacitación y la retención de expertos locales, y la diversidad en la formación, en particular, enfocada en poblaciones vulnerables y comunidades en riesgo de verse afectadas por la inteligencia artificial (como el “sesgo sistémico” antes mencionado).

Los incentivos económicos y los modelos comerciales innovadores en torno a la recopilación y agregación de datos podrían dar un impulso a la creación de soluciones de inteligencia artificial.

La creación de capacidades incluye la adopción de estándares metodológicos, el diseño de soluciones, centradas en el humano, y la adopción de mecanismos de certificación.

Se requieren guías metodológicas para la generación de evidencia científica, como estudios clínicos aleatorizados para evaluar el impacto a largo plazo de las intervenciones basadas en inteligencia artificial.

En este sentido, existen iniciativas como las recomendaciones y guías de CONSORT-AI y SPIRIT-AI (5), DECIDE-AI (6), y las directrices de la Organización de Naciones Unidas (ONU), la Unión Internacional de Comunicaciones (UIT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para respaldar estos desafíos.

- *Conectividad e infraestructura*: Los desafíos de conectividad e infraestructura de datos también son significativos. El mayor uso de las redes móviles ha mejorado la conectividad en los países de bajos

y medianos ingresos, pero muchas áreas rurales carecen de acceso continuo a internet. La inversión en conectividad universal a internet es una prioridad, al igual que la disponibilidad de los registros electrónicos de salud y el acceso seguro a los datos de la historia clínica electrónica, que son problemas aún sin resolver en muchos países y regiones.

Los gobiernos, los prestadores de salud, las asociaciones profesionales y otros actores, deben promover la construcción de infraestructuras nacionales de salud digital, incluidas las plataformas de interoperabilidad y las plataformas para *machine learning* colaborativo, y para familiarizarse con vocabularios, terminologías y ontologías.

- *Recursos financieros y líneas directrices de incentivos*: la asignación de recursos financieros es otro desafío en los países de bajos y medianos ingresos para implementar tecnologías digitales. Muchos países dicen priorizar la salud digital, las tecnologías de inteligencia artificial y el aprendizaje automático, pero la asignación de recursos —escasos— no se lleva a cabo en la práctica.

Las soluciones para superar esto incluyen el establecimiento de agendas nacionales de investigación e innovación para las intervenciones de inteligencia artificial. En instituciones prestadoras de servicios de salud es crucial establecer una estrategia de negocios y valor en salud. Esto implica designar un líder especializado en inteligencia artificial que, basándose en una premisa de costo-efectividad, contribuya a alinear los incentivos tanto internos como externos en relación con la adopción de esta tecnología.

Conclusiones

Existe una creciente masa crítica de investigación sobre el uso de la inteligencia artificial para mejorar las intervenciones de atención médica en los países de bajos y medianos ingresos.

Hay muchas otras áreas de aplicación que vienen desarrollándose, como el tratamiento personalizado de enfermedades, la analítica predictiva (en progreso de enfermedad y acciones proactivas), el descubrimiento de fármacos, el monitoreo remoto, el cumplimiento de los pacientes, la optimización de procesos y la eficiencia administrativa, etc. Pero, más allá del vertiginoso avance de la inteligencia artificial, hay un conjunto amplio de brechas que deben resolverse primero para una implementación responsable en la práctica clínica, y deben escalarse los proyectos incipientes, aún en etapas de experimentación y desarrollo piloto.

Se requiere mejorar la calidad de las fuentes de datos actuales y la capacidad para diseñar e implementar soluciones de inteligencia artificial construidas con datos de los contextos locales; abordar los sesgos sistemáticos y garantizar la generalización de los modelos. Además, es preciso crear e incentivar la adopción de políticas y reglas para garantizar la privacidad, la seguridad, la ética, la responsabilidad y la confidencialidad de los datos y, en últimas, aumentar la confianza sobre el uso de los modelos.

También, se necesitan entornos y políticas sólidas de salud digital. Esto implica contar con infraestructura tecnológica, conectividad, interoperabilidad de los sistemas de información, normativas para la producción de datos y validación de las soluciones de inteligencia artificial mediante estudios clínicos aleatorizados.

Más adelante, se requerirá la certificación de las tecnologías basadas en inteligencia artificial, así como garantizar la inversión y la sostenibilidad de los proyectos basados en este tipo de tecnologías, para lograr sistemas más eficientes, sin perder al paciente como centro de la atención en salud.

Agradecimientos

Agradecimientos a Juan Sebastián Osorio, *Project Manager* del laboratorio *MIT Critical Data (Massachusetts Institute of Technology)* y miembro de la organización *ScienteLab*, por los aportes recibidos en la preparación de esta editorial.

Diego M. López

Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Colombia

Referencias

1. López DM, Rico-Olarte C, Blobel B, Hullin C. Challenges and solutions for transforming health ecosystems in low- and middle-income countries through artificial intelligence. *Front Med*. 2022;9:958097. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.9580>
2. Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, Gayles A, Shammout A, Horng S, *et al*. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset. *Sci Data*. 2023;10:1. <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01899-x>
3. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*. 2019;366:447-53. <https://doi.org/10.1126/science.aax2342>
4. Celi LA, Cellini J, Charpignon ML, Dee EC, Derroncourt F, Eber R, *et al*. Sources of bias in artificial intelligence that perpetuate healthcare disparities—A global review. *PLOS Digit Health*. 2022;1:e0000022. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000022>
5. Anonymous. Setting guidelines to report the use of IA in clinical trials. *Nat Med*. 2020;26:1311. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1069-z>
6. DECIDE-AI Steering Group. DECIDE-AI: New reporting guidelines to bridge the development-to-implementation gap in clinical artificial intelligence. *Nat Med*. 2021;27:186-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01229-5>

Case presentation

Histological artifacts associated with laser and electroscalpel gingivectomy: Case series

Jennifer Orozco¹, David Rico¹, Lía Barrios², Vivi Hoyos¹, Pilar Blanco³

¹ Programa de Odontología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia

² Grupo de Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

³ Medical Laser Latinoamérica, Santa Marta, Colombia

Introduction. Over time, efforts have been invested in the design of new instruments that overcome the disadvantages of the gold standard instrument in surgery, the scalpel. As a result, electronic equipment has emerged such as the electric scalpel and laser devices. The available evidence on these instruments suggests that the tissue response is related to each instrument's physical and biological cutting principles.

Objective. To compare the histological changes in gingiva samples associated with surgical cutting performed with a 940 nm diode laser, a 2780 nm erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet (Er,Cr:YSGG) laser, and an electric scalpel, by presenting a series of cases.

Case presentation. We present three cases of healthy patients undergoing cosmetic surgery. The clinical examination revealed exposure of a keratinized gingiva band greater than 4 mm, normal color and texture in gingival tissue, with a firm consistency and no bleeding on periodontal probing. Gingivectomy was indicated with the following protocols: Diode laser of 940 nm at 1 W, in continuous mode; Er,Cr:YSGG laser of 2780 nm at 2.5 W, 75 Hz, H mode, air 20, water 40, gold tip MT4); and electric scalpel in cutting mode at power level four. Gingival tissue samples were taken and stored in 10% formaldehyde for histological analysis.

Conclusion. All the evaluated cutting instruments generated histological changes produced by the thermal effect, the main ones being collagen coagulation and carbonization. The depth of thermal damage caused by the 2780 nm Er,Cr:YSGG laser was much lesser than that induced by the electric scalpel and the 940 nm diode laser.

Keywords: Gingivectomy; artifacts; histology; lasers, semiconductor; lasers, solid-state.

Artefactos histológicos asociados a gingivectomía con láser y electrobisturí: serie de casos

Introducción. Históricamente se ha invertido esfuerzo en el diseño de nuevos instrumentos que superen las desventajas del estándar de referencia en cirugía, el bisturí. Como consecuencia de esto, han surgido equipos electrónicos como el electrobisturí y los diferentes dispositivos de tecnología láser. La información disponible sobre estos instrumentos sugiere que la respuesta del tejido intervenido está influenciada por los principios físicos y biológicos de corte del instrumento.

Objetivo. Comparar los cambios histológicos en muestras de encía asociados al corte quirúrgico realizado con láser de diodo de 940 nm, láser de erbio, cromo: itrio-escandio-galio-granate (Er,Cr:YSGG) (2780nm) y electrobisturí mediante una presentación de serie de casos.

Presentación de los casos. Se presentan tres casos de pacientes sanos sometidos a cirugía estética. El examen clínico reveló la exposición de una banda gingival queratinizada mayor de 4 mm, tejido gingival de color y textura normales, de consistencia firme y sin sangrado al sondaje periodontal. Se indicó gingivectomía con los siguientes protocolos: láser de diodo de 940 nm a 1 W, en modo continuo; láser de Er,Cr:YSGG de 2780 nm a 2,5 W, 75 Hz, modo H, aire 20, agua 40, punta de oro MT4; y bisturí eléctrico en modo de corte, a nivel de potencia cuatro. Se tomaron muestras de tejido gingival y se almacenaron en formaldehído al 10 % para su análisis histológico.

Conclusión. Los tres instrumentos de corte generaron cambios histológicos producidos por el efecto térmico; los principales fueron coagulación del colágeno y carbonización. La profundización del daño térmico causada por el láser de Er,Cr:YSGG de 2780 nm fue mucho menor que la generada por el electrobisturí y por el láser de diodo de 940 nm.

Palabras clave. Gingivectomía; artefactos; histología; láseres de semiconductores; láseres de estado sólido.

Received: 21/03/2023

Accepted: 22/08/2023

Published: 23/08/2023

Citation:

Orozco J, Rico D, Barrios L, Hoyos V, Blanco P. Histological artifacts associated with laser and electroscalpel gingivectomy: Case series. Biomédica. 2023;43:315-22.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6930>

Corresponding author:

Jennifer Orozco, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Carrera 17 N°35-117, Cartagena, Colombia
Phone: (+57) (605) 643 9499, extensión 1007
jennifer.orozco@curnvirtual.edu.co

Author's contributions:

Jennifer Orozco: conceptualization, project management, data collection and analysis, content curation, research, writing - original draft, proofreading and editing
David Rico: conceptualization, data collection and analysis, provision of surgical instruments, writing - original draft
Lía Barrios: conceptualization, data collection and analysis, writing - original draft
Vivi Hoyos: data collection and analysis, content curation, writing - original draft, proofreading and editing
Pilar Blanco: conceptualization, data collection and analysis, provision of surgical instruments, revision and editing

Funding:

This research received no external funding.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Today, aesthetics is one of the most frequent reasons for patient's dental visits (1). It is common to find cases of gummy smiles, where the patient manifests dissatisfaction due to the reduced size of the teeth and the amount of gingiva shown when smiling (2). If the primary cause of the gummy smile is periodontal, the conventional treatment seeks to increase the clinical crown of the teeth through a gingivectomy (3). This procedure is traditionally performed with a scalpel or electric scalpel. However, with the advent of new technologies in dentistry, laser technology could represent a surgical alternative with multiple benefits, and its application, for years, has been reported by different authors (4-6).

The 940 nm diode laser and the 2780 nm erbio, cromo: itrio-escandio-galio-granate (Er,Cr:YSGG) laser have entered the dental field with a wide range of applications in different areas (7,8). Its main benefits in soft tissue surgeries are reduction or absence of intraoperative bleeding, speeded healing, reduction of postoperative pain and inflammation, absence of risk of damaging the adjacent tooth or bone, excellent hemostasis, reduction of postoperative bacterial contamination, and therefore, reduced risk of infection, light contact of the fiber tip with the tissue, proprioceptive feedback and good patient acceptance, especially in those procedures requiring only local anesthesia (9,10).

A controlled clinical trial, carried out by Sobouti *et al.* in 30 patients who underwent gingivectomy to correct a gummy smile, showed that patients treated with the 940 nm diode laser had a significantly lower bleeding rate (0.36 out of 4) than that observed in the group operated with a conventional scalpel (1.15 out of 4). Likewise, it was observed that none of the diode laser participants showed post-surgical pain, nor did they consume analgesics, while in the control group, an average pain of 5.2 was obtained (out of a scale of 10), and 14 of the participants had to take pain medication (11).

This precedent shows the relevance of the instrument choice for soft tissue surgeries to provide comfort and results to the patient. Therefore, it is important to consider some aspects such as intraoperative and postoperative symptoms and time and mechanism of tissue healing, directly related to the effect exerted by the instrument to perform the cut.

From this point of view, an incision in the gingiva comprises numerous events depending on the instrument used, from damage to the cells and the extracellular matrix to the complete carbonization of the tissue, implying a greater difficulty in the wound repair and healing processes (12). Few studies report the histological effect on gingival tissue exerted by cutting instruments.

This article aims to compare the histological changes in gingiva associated with surgical cuts made with a 940 nm diode laser, a 2780 nm Er,Cr:YSGGE laser, and an electric scalpel through a series of cases.

Case presentation

Three clinical cases are presented: Two female patients and one male, who attended the dental clinic of the *Corporación Universitaria Rafael Núñez* in Cartagena due to aesthetic discomfort. All patients reported: "I display a large amount of gum when smiling".

During the anamnesis, patients did not report systemic pathologies or relevant personal or family medical history. When performing the stomatological examination, an exposure of keratinized gingiva greater than 4 mm was

observed in the three cases. The tissue was healthy, of normal color and texture, with a firm consistency and no bleeding on periodontal probing (figure 1).

As a treatment plan, gingivectomy and gingivoplasty were indicated in the upper jaw. Before the surgical procedure, oral health education was carried out to reinforce hygiene habits. The procedures were performed as follows:

Electrosurgical gingivectomy: Two percent lidocaine plus 1:80,000 diluted epinephrine was used as local anesthesia. Probing was performed with a Michigan periodontal probe to determine the height and amount of gingival tissue to be cut. The cutting instrument used was an ART® Electrosurgery Unit in cut mode at an intensity level of four. The initial cut was made in the upper central incisors and used as guides to determine the gingival zenith. Then, we cut the lateral incisors, canines, and upper first premolars. At the end of the procedure, the patient was instructed to consume soft and cold foods for at least 24 hours. We prescribed drug therapy with 500 mg acetaminophen every six hours for three days. Clinical follow-up was carried out at 48 hours and 15 days after surgery (figure 2A).

940 nm diode laser gingivectomy: The area to be intervened was anesthetized with lidocaine spray. For the procedure, we used a BIOLASE® Epic X equipment, following a protocol of 1 W of power in a continuous mode with an E3-4 surgical tip (30 μ m x 4 mm length), previously activated in articulating paper. At the end of the procedure, the patient was instructed to consume soft and cold food for at least 24 hours.

2780 nm Er,Cr:YSGG laser gingivectomy: Lidocaine spray was applied as topical anesthesia in the area to be operated. No infiltrative or regional anesthesia was used. We used a BIOLASE® Waterlase® equipment programmed at 2.5 W, 75Hz, H mode, air 20, water 40, and a gold sapphire tip MT4 (400 μ m x 6 mm length). The procedure and tissue cutting were the same as those performed with the electric scalpel and diode laser (figure 2B and 2C).



Figure 1. Initial photos. The clinical characteristics of the periodontium of each patient are observed.



Figure 2. Images after the gingivectomy. A. Electric scalpel. B. 940 nm diode laser. C. 2780 nm Er,Cr:YSGG laser.

In all cases, gingival tissue samples were taken and stored in 10% formaldehyde. Samples were sent to the histology laboratory for their examination using hematoxylin-eosin staining.

After the surgical procedures, follow-up was performed at eight days, observing satisfactory tissue response and absence of pain or sensitivity.

Histological report

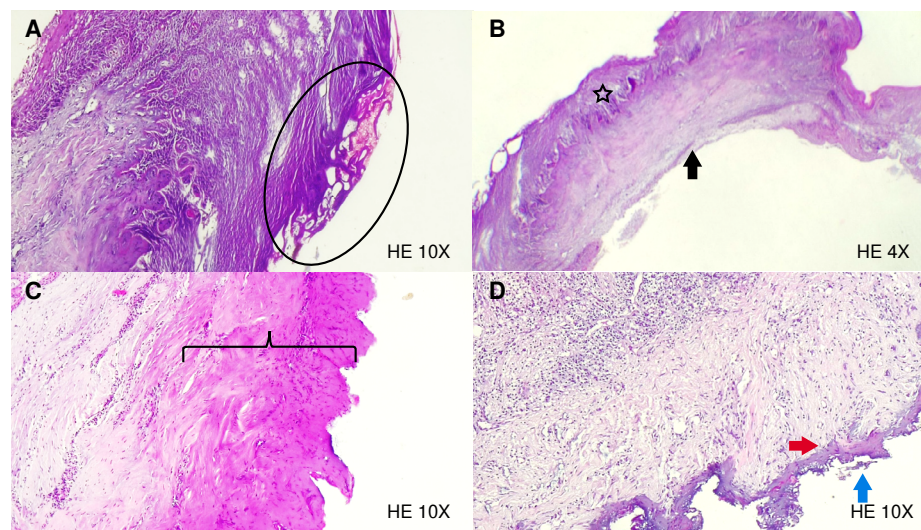
The histological findings associated with the instrument's effects were evaluated in the three histological sections. We measured the estimated depth of thermal damage, taking as a reference the basal membrane as the upper limit and the deepest point with collagen degeneration. Measures were made with the digital image processing software Imagen G®, version 1.50i.

Electric scalpel

Slide A (hematoxylin-eosin 10X): The section shows a mucous membrane where the squamous epithelium predominates. Although it can be recognized, it has undergone extensive changes due to burns and heat (enclosed in the oval), leaving a large part of carbonized tissue (figure 3A). The estimated depth of thermal damage was 200 µm.

Slide B (hematoxylin-eosin 4X): This section shows gingiva with preserved mucosal epithelium, with some spongiotic changes - intercellular edema (star). The resection margin exposes a clear border (black arrow) with no evidence of carbonization or collagen degeneration (figure 3B).

940 nm diode laser (hematoxylin-eosin 4X): This section shows a gingiva fragment with preserved mucosal epithelium. Basophilic changes are evident due to collagen degeneration (in brackets), covering almost half of the tissue thickness in some areas. The estimated depth of thermal damage was 187 µm. The resection margin shows irregularity with a faint carbonization line (figure 3C).



HE: Hematoxylin-eosin stain.

Figure 3. Histological sections. **A)** Electric scalpel: ovals indicate extensive burn changes. **B)** Electric scalpel: intercellular edema (star), and the deep resection margin shows a clear border (black arrow) with no evidence of carbonization. **C)** 940 nm diode laser: basophilic changes due to collagen degeneration (square brackets). **D)** 2780 nm Er,Cr:YSGG laser: fine homogeneous basophilic band (red arrowhead) and signs of carbonization with sloughing (blue arrow) of the tissue.

2780 nm Er, Cr: YSGG laser (H-E 10x): The section reveals a deep resection margin with intense collagen degeneration extending only to the irregular connective tissue, evidenced by a thin homogeneous basophilic band (red arrowhead). The estimated depth of thermal damage was 27,2 μm . Fibroblasts preserved their morphology until the basophilic area. In epithelial tissue signs of carbonization are observed with tissue sloughing (blue arrow) and peripheral irregularity (figure 3D). Irregular dense connective tissue has abnormally dilated blood vessels. Regular dense connective tissue maintains its vascular network, fibroblasts have a fusiform appearance, and no degenerative changes are observed.

Ethical considerations

The present case follows Resolution 008430 of 1993, which establishes scientific, technical, and administrative standards for health research. The three patients were informed about the procedure to be conducted, the risks and benefits derived from it, and voluntarily signed a consent form for the performance of the surgical procedure and the donation of their samples for histological analysis.

Discussion

In dentistry, surgical cutting instruments have evolved. Currently, there are conventional scalpels, electric scalpels, and lasers, with varied applications in different dental specialties. All instruments incising the tissue generate lesions characteristic of its cutting mechanism and physical and biological properties (13). The cases presented in this paper confirm that the histological findings and the clinical characteristics of the wound vary according to the cutting equipment used. Although all instruments generate tissue lesions associated with thermal damage, when comparing them, we observed that some produce more damage than others.

Of the exposed cases, the 2780 nm Er,Cr:YSGG laser was the instrument that generated the least thermal damage. Cercadillo *et al.* confirmed it: The samples with less thermal effect were irradiated with Er,Cr:YSGG laser at 2780 nm and water/air spray, followed by the CO₂ laser and 830 nm diode laser, concluding that the emission parameters of each system can impact the thermal damage inflicted on soft tissues. However, the wavelength of each laser influences tissue absorption rate and its reaction (14). This instrument superficial thermal effect in comparison with the electric scalpel and diode laser, lies in the spray of water attached to the cutting piece. According to its mechanism, the water is energized with the laser light, favors the cut, and serves as a cooling medium, contributing to tissue protection (15).

On the other hand, one of the samples taken with an electric scalpel revealed areas with tissue damage due to carbonization, while the second sample exposed cell preservation, and the thermal effect did not carbonize the tissue. This behavior suggests other variables influencing the tissue during cutting, such as the operator's handling and the patient's periodontal phenotype. A thick periodontal phenotype may imply more than one cut in the gingival margin to remove it completely. Therefore, the tissue will suffer more damage.

Regarding the effects of the electric scalpel, Ismail *et al.* indicated this incision produces thermal damage that includes carbonization, vacuolar degeneration, and nuclei elongation of the epithelial cells at the margins of the excision. Relevant findings with potential use in histopathological studies (16).

The 940 nm diode laser is a device with many indications in the dental field. Although it generated a thermal effect, we observed mucosa preservation and a poor carbonization area. Jin *et al.* compared wound healing after incisions with a conventional scalpel, a diode laser, and an Er,Cr:YSGG laser in the oral mucosa of guinea pigs and showed that the diode laser is a suitable device to use, but it produced more tissue damage than the scalpel or the Er,Cr:YSGG laser (17,18).

The clinical importance of these findings lies in the link between the histological condition and the postoperative period during the wound repair process (19). The epithelium healing route comprises a series of events in which the cellular and molecular dynamics of the injured tissue participate, seeking to restore integrity through epithelial migration that can be affected by different factors (20). During epithelium regeneration, the carbonization of the gingiva by the cutting instrument necessarily implies the necrosis of the burned area. The necrotic tissue acts as a barrier that interferes with the reparative action of the cells. Inflammation increases as leukocytes remove tissue debris through phagocytosis and lysis. In addition, necrotic tissue constitutes a niche for the proliferation of bacteria, increasing the risk of infection (21).

Some reported biological effects of the laser could improve or counteract the thermal damage generated by the irradiation of the gingival tissue during the cut. The laser light absorbed by the cells enhances ATP production, which induces cell migration and proliferation. On the other hand, the photobiomodulation effect of the laser promotes angiogenesis and local lymphatic drainage, leading to a decrease in inflammation and edema (22). These effects could be related to pain reduction, inflammation, and postoperative edema in patients treated with diode laser. Likewise, it presents an advantage over other instruments, such as the electric and the conventional scalpel.

Kaur *et al.* compared the efficacy and healing of soft tissue wounds using a diode laser (810 nm) versus the conventional scalpel approach in the second stage of implant surgery. They reported that laser use can minimize surgical trauma, reduce the amount of required anesthesia, improve visibility during surgery due to the absence of bleeding, and eliminate postoperative discomfort (23).

Conclusions

Under the parameters used in this study, the three cutting instruments generated histological changes produced by the thermal effect. The main ones were collagen coagulation and carbonization. According to our measurements, the Er,Cr:YSGG laser was the instrument that generated the least thermal damage to the tissue. Therefore, more studies are needed to confirm these results and allow a broad comparison between the three instruments.

Despite these findings, we found cell preservation indicators, implying other factors not related to the instrument that probably influence the generated effect on the tissue. These factors could be the periodontal characteristics of each patient and the operator's skill during the procedure.

References

1. Storrer CL, de Oliveira ND, Deliberador TM, Ori LT, Guerrero SM, Santos FR, *et al.* Treatment of gingival smile: A case report. *J Int Acad Periodontol.* 2017;19:51-6.
2. Mostafa D. A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:169-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.055>

3. Kumar P, Rattan V, Rai S. Comparative evaluation of healing after gingivectomy with electrocautery and laser. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015;5:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.04.005>
4. Kazakova RT, Tomov GT, Kissov CK, Vlahova AP, Zlatev SC, Bachurska SY. Histological gingival assessment after conventional and laser gingivectomy. *Folia Med (Plovdiv).* 2018;60:610-6. <https://doi.org/10.2478/foimed-2018-0028>
5. Kazakova R, Tomov G, Vlahova A, Zlatev S, Dimitrova M, Kazakov S, *et al.* Assessment of healing after diode laser gingivectomy prior to prosthetic procedures. *Appl Sci (Basel).* 2023;13:5527. <https://doi.org/10.3390/app13095527>
6. Mossaad AM, Abdelrahman MA, Kotb AM, Alolayan AB, Elsayed SA. Gummy smile management using diode laser gingivectomy versus botulinum toxin injection - a prospective study. *Ann Maxillofac Surg.* 2021;11:70-4. https://doi.org/10.4103/ams.ams_458_20
7. Donoso FA, Bizcar B, Sandoval C, Sandoval-Vidal P. Application of low power laser (LLLT) in pediatric patients: Review of the literature in a series of cases. *Int J Odontostomat.* 2018;12:269-73. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2018000300269>
8. Fekrazad R, Moharrami M, Chiniforush N. The esthetic crown lengthening by Er:Cr:YSGG laser: A case series. *J Lasers Med Sci.* 2018;9:283-7. <https://doi.org/10.15171/jlms.2018.50>
9. Nadhreen AA, Alamoudi NM, Elkhodary HM. Low-level laser therapy in dentistry: Extra-oral applications. *Niger J Clin Pract.* 2019;22:1313-8. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_53_19
10. Bhat P, Thakur SL, Kulkarni SS. Evaluation of soft tissue marginal stability achieved after excision with a conventional technique in comparison with laser excision: A pilot study. *Indian J Dent Res.* 2015;26:186-8. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.159159>
11. Sobouti F, Rakhshan V, Chiniforush N, Khatami M. Effects of laser-assisted cosmetic smile lift gingivectomy on postoperative bleeding and pain in fixed orthodontic patients: a controlled clinical trial. *Prog Orthod.* 2014;15:66. <https://doi.org/10.1186/s40510-014-0066-5>
12. D'Arcangelo C, Di Nardo Di Maio F, Prosperi GD, Conte E, Baldi M, Caputi S. A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: A comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:764-73. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.08.002>
13. Lione R, Pavoni C, NovIELLO A, Clementini M, Danesi C, Cozza P. Conventional versus laser gingivectomy in the management of gingival enlargement during orthodontic treatment: A randomized controlled trial. *Eur J Orthod.* 2020;42:78-85. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjz032>
14. Cercadillo I, España A, Arnabat J, Valmaseda E, Berini L, Gay C. Histologic evaluation of thermal damage produced on soft tissues by CO₂, Er:Cr:YSGG and diode lasers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e912-8. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e912>
15. Abdelkarim H, Arnabat C, Parada I, Polonsky M, Arnabat J. Aerosols generation using Er:Cr:YSGG laser compared to rotary instruments in conservative dentistry: A preliminary study. *J Clin Exp Dent.* 2021;13:e30-6. <https://doi.org/10.4317/jced.57731>
16. Ismail A, Abushouk AI, Elmaraezy A, Menshawy A, Menshawy E, Ismail M, *et al.* Cutting electrocautery versus scalpel for surgical incisions: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* 2017;220:147-63. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.06.093>
17. Jin JY, Lee SH, Yoon HJ. A comparative study of wound healing following incision with a scalpel, diode laser or Er:Cr:YSGG laser in guinea pig oral mucosa: A histological and immunohistochemical analysis. *Acta Odontol Scand.* 2010;68:232-8. <https://doi.org/10.3109/00016357.2010.492356>
18. Chandra GB, VinayKumar MB, Walavalkar NN, Vandana KL, Vardhan PK. Evaluation of surgical scalpel versus semiconductor diode laser techniques in the management of gingival melanin hyperpigmentation: A split-mouth randomized clinical comparative study. *J Indian Soc Periodontol.* 2020;24:47-53. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_186_19
19. Briceño JF, Gaviria DA, Carranza YA. Laser in Dentistry: Physical and biological foundations. *Univ Odontol.* 2016;35. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo35-75.loff>
20. Arango N, Betancur N, Gómez SH. Low-level laser effect on post-exodontia inflammation of the lower third molar. *Rev Nac Odontol.* 2018;13:1-10. <https://doi.org/10.16925/od.v13i26.1640>
21. Verma SK, Maheshwari S, Singh RK, Chaudhari PK. Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012;3:124-32. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.111342>

22. Garrigo MI, Valiente C. Biological effects of low power laser radiation on tissue repair. *Rev Cubana Estomatol.* 1996;33:60-3.
23. Kaur M, Sharma YPD, Singh P, Sharma S, Wahi A. Comparative evaluation of efficacy and soft tissue wound healing using diode laser (810 nm) versus conventional scalpel technique for second-stage implant surgery. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22:228-34.
https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_46_17

Case presentation

Bacteremia by non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*: Case description and literature review

José Y. Rodríguez^{1,2,3}, Carolina Duarte⁴, Gerson J. Rodríguez¹, Lucy Angeline Montaña⁴, Miguel A. Benítez-Peñuela¹, Paula Díaz⁴, Olga López³, Carlos A. Álvarez-Moreno^{5,6}

¹ Grupo de Infectología, Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar, Valledupar, Colombia

² Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia

³ Grupo de Microbiología, Clínica Alta Complejidad del Caribe, Valledupar, Colombia

⁴ Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Programa de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Grupo de Infectología, Clínica Universitaria Colombia, Clínica Colsanitas, Bogotá, D.C., Colombia

Bacteremia by non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* is a rare entity associated with high mortality rates. We report a case of non-O1/non-O139 *V. cholerae* bacteremia confirmed by polymerase chain reaction and agglutination tests. The clinicoepidemiological characteristics and therapeutic options for this infection are also described.

Keywords. *Vibrio cholerae* non-O1; bacteremia; virulence factor.

Bacteriemia por *Vibrio cholerae* no-O1/no-O139: descripción de un caso y revisión de la literatura

La bacteriemia por *Vibrio cholerae* no-O1/no-O139 es una entidad poco frecuente que se asocia con altas tasas de mortalidad. Se reporta un caso de bacteriemia por *V. cholerae* no-O1/no-O139 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa y test de aglutinación. Se describen las características clinicoepidemiológicas y las opciones terapéuticas para esta infección.

Palabras clave. *Vibrio cholerae* no-O1; bacteriemia; factores de virulencia.

Vibrio cholerae is a gram-negative, facultative anaerobe, halophilic, curved rod-shaped bacterium, ubiquitous in aquatic and estuarine environments. The more than 200 serotypes of *V. cholerae* are distinguished from each other by its surface lipopolysaccharide: the O antigen. The strains belonging to serogroups O1 and O139 are capable of producing cholera toxin (encoded by the *ctxA* and *ctxB* genes) and toxin-co-regulated pilus colonization factor (*TcpA* gene), responsible for secretory diarrhea and intestinal colonization, causing epidemic cholera (1).

In the Americas, the most significant cholera outbreak occurred in Haiti. It began in October 2010, affected more than 820,000 people and killed 9,792. In October 2022, the national authorities notified confirmed cases of *V. cholerae* O1 in the greater *Port-au-Prince* area after more than three years without reported cholera cases in Haiti (the last confirmed was in January 2019). By May 2023, 42,351 suspected cases were reported, including 2,678 confirmed cases.

Similarly, by the same date, 99 confirmed cases had been reported in the Dominican Republic (2-5). In Colombia, the last cholera cases were reported in 2004 in Tumaco (Nariño) (6). Currently, cholera persists as a public health problem in countries of Asia and Africa (7).

Serogroups other than O1 and O139 are called non-O1/non-O139 (NOVC), are responsible for sporadic but significant infections, and are a relatively understudied human pathogen class. They can cause asymptomatic colonization of the gastrointestinal tract (8). Some of these strains have additional virulence factors contributing to their pathogenicity and increasing the possibility of invasive infections (9).

Received: 19/10/2022

Accepted: 23/08/2023

Published: 29/08/2023

Citation:

Rodríguez JY, Duarte C, Rodríguez GJ, Montaña LA, Benítez-Peñuela MA, Díaz P, *et al.* Bacteremia by non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*: Case description and literature review. Biomédica. 2023;43:323-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6716>

Corresponding author:

José Yesid Rodríguez, Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar, Calle 16c N°19D-14 Barrio Dangond, Valledupar, Colombia
Tel (+575) 580 0126
jyrodriquezq@gmail.com

Author's contributions:

All authors made substantial contributions to conception and design, data acquisition, data analysis, and interpretation, manuscript drafting and critical revision. All authors agreed to submit the manuscript to this journal, gave their final approval to the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Funding:

None to declare.

Conflicts of interest:

None of the authors reported conflicts of interest.

Acute gastroenteritis is the most common clinical manifestation of non-O1/non-O139 infections. Infections by these bacteria can affect the biliary tract, skin and soft tissues, and the urinary tract; and can cause bacteremia, peritonitis, pneumonia, and unfrequently, endophthalmitis, intra-abdominal abscesses, meningitis, and external otitis (10-12).

Although non-O1/non-O139 bacteremias are uncommon, they have the highest mortality rate among the infections produced by these serogroups (up to 39%) (10,13). For this reason, the infection's clinical and epidemiological aspects should be fully elucidated to improve early diagnosis and establish adequate therapeutic strategies (14,15).

Case description

A 79-year-old woman from the northern coast of Colombia, with a history of arterial hypertension, consulted for an eight-day clinical picture of diffuse colic-type abdominal pain associated with constipation. Initially, the patient was treated with laxatives and enemas, with subsequent pain exacerbation and the appearance of abdominal distension and flatus absence.

Upon admission, in the physical examination, she had a blood pressure of 143/91 mm Hg, a mean arterial pressure of 108 mm Hg, a heart rate of 74 BPM, a respiratory rate of 15 BPM, and temperature of 36.8°C. She presented a distended abdomen without signs of peritoneal irritation and no skin lesions. In the paraclinical findings there were $12,000 \times 10^9$ leukocytes/L, 80% neutrophils, hemoglobin of 9.4 g/dL, $517,000 \times 10^9$ platelets/L, 4.3 mmol/L potassium, 142 mmol/L sodium, 106 mmol/L chlorine, creatinine levels in 1.1 mg/dL, and ureic nitrogen of 43 mg/dL. The initial chest X-ray showed cardiomegaly without alveolar infiltrates (figure 1A).

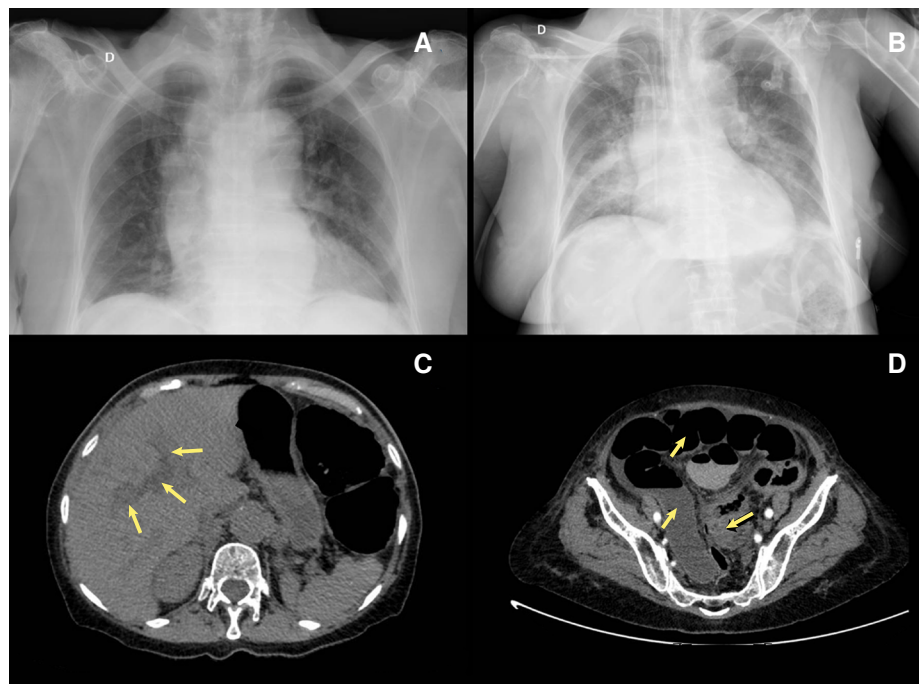


Figure 1. **A)** Chest X-ray shows cardiomegaly and bilateral hilar lymph node enlargement. **B)** Chest X-ray, taken 24 hours after the initial test, indicates cardiomegaly and bilateral alveolar infiltrates predominantly on the right side. **C)** Simple and contrasted abdominal computed tomography showing intrahepatic dilated bile duct (arrow). **D)** Marked distension of the intestinal loops (arrow), with thickening, showing a decrease in the intestinal lumen at the sigmoid colon (arrow).

A clinical picture of intestinal obstruction was considered and managed with hydration and antispasmodics. After five days of hospitalization, the patient presented a compromised consciousness state, an altered respiratory pattern, hypoglycemia, and sustained hypotension.

The paraclinical findings were: $20,300 \times 10^9$ leukocytes/L, 89% neutrophils, hemoglobin of 9.0 g/dL, and $600,000 \times 10^9$ platelets/L. Blood chemistry resulted in 4.4 mmol/L potassium, 145 mmol/L sodium, 105 mmol/L chlorine, 196 U/L aspartate aminotransferase; 80 U/L alanine transaminase; 0.7 mg/dL total bilirubin, 0.44 mg/dL direct bilirubin, prothrombin time of 10.5 s, partial thromboplastin time of 34.4 s, and arterial-blood gas metabolic acidosis with 7 mmol/L serum lactate.

Chest X-ray revealed multiple bilateral perihilar alveolar infiltrates. Abdomen contrast-enhanced computed tomography showed cholelithiasis, intra- and extrahepatic dilated bile ducts, marked distension of the intestinal loops, and bowel wall thickening with intestinal lumen obliteration at the sigmoid colon level (figure 1B-D). A septic shock of abdominal origin was considered. Blood cultures were taken. The patient initiated invasive ventilatory support and treatment with intravenous injection of 4.5 g piperacillin/tazobactam every six hours, plus 500 mg metronidazole every eight hours. Vasopressor therapy was added with norepinephrine and vasopressin. Persistence of the distended abdomen was associated with voiding of fecaloid material through an orogastric tube. After 24 hours of antibiotic management, the patient presented multiple asystolic episodes without response to resuscitation and died.

Blood cultures were positive for oxidase-positive hemolytic colonies on blood agar, and microscopic analysis revealed Gram-negative curved bacilli (figure 2A-B). The strain was identified as *V. cholerae* by Vitek Compact 2 (BioMérieux, France), Microscan Walkaway (Beckman Coulter, USA), and MALDI-TOF-MS (BioMérieux). The strain was sent to the Colombian *Instituto Nacional de Salud* where *V. cholerae* was confirmed by polymerase chain reaction (PCR), without amplification of the *ctxA* and *TcpA* genes and O1 and O139 serogroups. An agglutination test (polyclonal antiserum O brand) indicated the absence of agglutination with O1 sera (16).

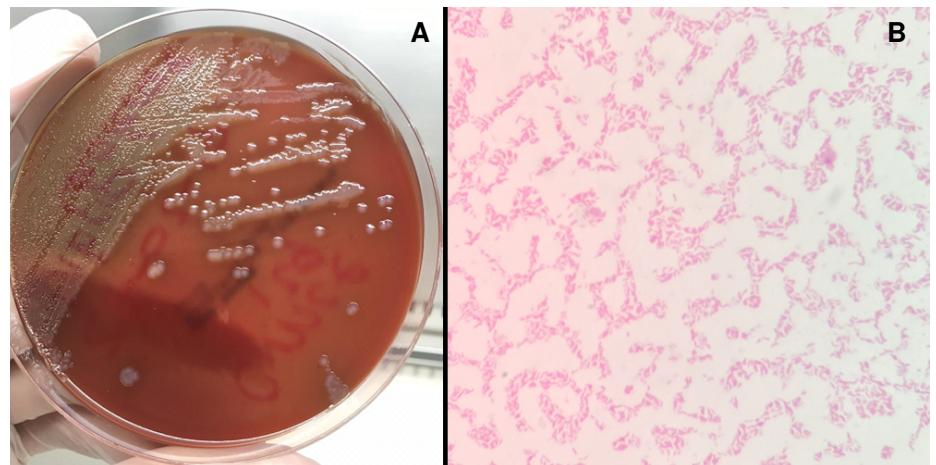


Figure 2. A) The blood agar shows large, smooth hemolytic colonies with uniform edges, surrounded by light areas. **B)** Gram staining evidencing gram-negative bacilli curved and not sporulated.

A susceptibility profile was performed using the Microscan Walkaway® system. Based on the cutoff points for *V. cholerae* (17), the strain was sensitive to penicillins, cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, quinolones, and trimethoprim/sulfamethoxazole, with intermediate sensitivity to tetracyclines.

Patient consent

A patient's brother provided her written consent. This report does not include elements requiring the approval of the Institutional Review Board.

Discussion

A hypothesis states that climate change and increased sea surface temperatures, especially during warmer months, favor *V. cholerae* proliferation on phytoplankton and zooplankton, leading to increased concentrations of these microorganisms in filter-feeder shellfish (18,19).

Since 2010, cholera surveillance has been intensified in Colombia (6,20), and 650 presumptive samples of *V. cholerae* have been sent to the *Grupo de Microbiología* of the *Instituto Nacional de Salud*. Out of the 650 samples, 35.2% (n=229) were identified as *V. cholerae* non-O1/non-O139. Nineteen-point-two percent (n=44) were samples from a biological origin (faecal samples and blood cultures, among others), 79.5% (n=182) were environmental samples, and 1.3% (n=3) were food samples (unpublished data, *Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud*).

Serogroups of *V. cholerae* non-O1/non-O139 have virulence factors that allow them to grow in hyposaline conditions, in addition to genes encoding the regulatory protein ToxR, secretion systems type III and IV (linked to intestinal epithelium colonization), heat-stable enterotoxin, hemagglutinin protease and alpha hemolysins (suggestive of enteroinvasive capacity) (8,9). Many of these virulence factors have been related to some strains causing invasive human infections.

Non-O1/non-O139 bacteremia is rare. Deshayes *et al.* found 350 cases published in the literature between 1974 and 2014. Most cases (45%) originated in Taiwan, 20% in the United States, and 6% in Spain (1). We used the same Deshayes' search criteria in Medline from 2015 to June 2023 and found 30 additional reported cases. This disease predominates in middle-aged men (average age of 56 years; male/female rate: 3.3 to 1) and is rare in children under 18 years (1,13).

As in the mentioned case, the most common clinical presentation involves gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal pain, vomiting, jaundice, and lack of appetite) associated with body temperature alterations (hypothermia or hyperthermia) (21). Some patients have lower limb pain associated with inflammation as the first symptom. In some series, hemorrhagic bullae have been described as a risk factor for poor prognosis (10). The mortality of this pathology is high and varies between 27 and 39% (1,10,13).

The bacteremia origin in these patients may be secondary to spread from the small intestine (for example, by an episode of gastroenteritis) or to a skin or soft tissue infection (for example, patients with skin wounds immersed in contaminated water). More than 90% of the patients with bacteremia due to *V. cholerae* non-O1/non-O139 have a predisposing factor. The most common are cirrhosis or other liver diseases (69%), cancer (21%), and

diabetes mellitus (13%). Other risk factors identified are alcoholism (16%), biliary tract disease, and steroid use. Patients with cirrhosis are susceptible to bacterial translocation due to inflammation and mucosal edema leading to an intestinal permeability increase, in addition to immunological changes due to alterations in iron metabolism, phagocytosis, and complement, or hepatic reticuloendothelial system bypass secondary to abnormal flow in the portal vein due to portal hypertension.

The infection source is identified in less than 25% of the patients. The most common is raw or undercooked shellfish consumption (54%), followed by contaminated water exposure from marine coasts, lakes, and rivers (30%) and contaminated water ingestion (11%) (1). Up to 8% of patients may have skin wounds as a gateway for infection (10). In more than 75% of patients, there is no evidence of an identifiable infection source, and one of the explanations may be asymptomatic human and animal carriers with prolonged expression of *V. cholerae* non-O1/non-O139 in fecal matter (8).

In this case, there was no clear infection source, and without a history of recent shellfish or fish consumption or fresh or saltwater immersion. However, a limitation of this report is the exposition of a single clinical case and that clinical or epidemiological characterization could not be obtained.

The diagnosis and early initiation of adequate antibiotic therapy can improve the prognosis of patients with non-O1/non-O139 *V. cholerae* bacteremia, considering the absence of guidelines for its treatment (22). This microorganism is usually sensitive to β -lactams, tetracyclines, quinolones, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Monotherapy is usually used to treat gastroenteritis, while combined therapy is the treatment of choice for bacteremia or sepsis. Based on antibiogram results, clinicians can consider therapeutics with a third-generation cephalosporin with tetracyclines or quinolones. The treatment duration is usually 14 days. However, it should be extended according to the patient's clinical response and complication development, such as undrained abscesses or meningitis.

Although vaccination is a useful control strategy, vaccines are directed against O1 and O139 strains. People with risk factors should be educated about the danger of coastal water exposure, especially if they have skin wounds and raw shellfish consumption risk.

Although these cases are infrequent, the increasing number of immunosuppressed patients may increase the number of cases. For this reason, it would be advisable to do molecular analyses based on whole-genome sequence data and phylogenetic methods, which will help characterize historical and novel strains, their virulence factors, and their relationship with the environment.

In conclusion, non-O1/non-O139 *V. cholerae* bacteremia should be suspected in patients with risk factors or healthy people with epidemiological exposure and compatible symptoms. If clinically suspected, appropriate antibiotic therapy should be early administered to improve patients' prognosis with this clinical onset.

References

1. Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, Parienti JJ, Quilici ML, de La Blanchardière A. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteraemia: Case report and literature review. Springerplus. 2015;4:575. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1346-3>

2. Organización Panamericana de la Salud. Haití alcanza un año libre de cólera. 2020. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.paho.org/es/noticias/23-1-2020-haiti-alcanza-ano-libre-colera>
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Cólera. 2018. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-colera-11-octubre-2018>
4. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Cólera 4 de enero, 2023. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-colera-28-febrero-2023>
5. Organización Panamericana de la Salud. Cholera outbreak in Hispaniola 2023 - Situation Report 18. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.paho.org/en/documents/cholera-outbreak-hispaniola-2023-situation-report-18>
6. Ministerio de Protección Social. Circular 067 del 27 de octubre, Bogotá, 2010. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/1.CIRCULAR%20067%20OCTUBRE%202010.pdf>
7. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Cholera, 2018. 2019. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330005/WER9448-561-568-eng-fre.pdf>
8. Kaki R, El-Hossary D, Jiman-Fatani A, Al-Ghamdi R. Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia in a Saudi man: A case report. JMM Case Rep. 2017;4:e005077. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005077>
9. Arteaga M, Velasco J, Rodríguez S, Vidal M, Arellano C, Silva F, *et al.* Genomic characterization of the non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strain that caused a gastroenteritis outbreak in Santiago, Chile, 2018. Microb Genom. 2020;6:e000340. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000340>
10. Chen YT, Tang HJ, Chao CM, Lai CC. Clinical manifestations of non-O1 *Vibrio cholerae* infections. PLoS ONE. 2015;10:e0116904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116904>
11. Díaz-Menéndez M, Alguacil-Guillén M, Bloise I, García-Pallarés M, Mingorance J. A case of otitis externa caused by non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* after exposure at a Mediterranean bathing site. Rev Esp Quimioter. 2018;31:295-7.
12. Ocampo-Alzate JA, Botero-González N, Botero-Rojas LE, Morales-Alba N. Neuroinfección por *Vibrio cholerae* no-O1/ no-O139 secundaria a la derivación ventriculoperitoneal. Reporte de caso. IATREIA. 2019;32:236-42.
13. Zhang X, Lu Y, Qian H, Liu G, Mei Y, Jin F, *et al.* Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* (NOVC) bacteremia: Case report and literature review, 2015-2019. Infect Drug Resist. 2020;13:1009-16. <https://doi.org/10.2147/IDR.S245806>
14. Shanley J, Kanj A, El Zein S, Tabaja H, Trzcinski B, Horman J, *et al.* Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia in an urban academic medical center in the United States. IDCases. 2019;15:e00527. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00527>
15. Gallardo-Cartagena JA, Chiappe-González AJ, Astocondor-Salazar LM, Salazar-Mesones BN, Narcizo-Susanibar JA, Cucho-Espinoza C, *et al.* Bacteremia por *Vibrio cholerae* NO-O1/NO-O139 en un paciente cirrótico. Primer reporte de caso en el Perú y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38:301-5.
16. Servicio Enterobacterias. Departamento de Bacteriología INEI /ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Buenos Aires. Argentina. WHO Global Salmonella Surveillance América del Sur. Manual de procedimientos: aislamiento, identificación y caracterización de *Vibrio cholerae*. 2007. Accessed: October 1, 2023. Available at: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/549>
17. Clinical & Laboratory Standards Institute. M45 - Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria, 3rd edition. Wayne, PA: CLSI; 2015.
18. Le Roux F, Wegner KM, Baker-Austin C, Vezzulli L, Osorio CR, Amaro C, *et al.* The emergence of *Vibrio* pathogens in Europe: Ecology, evolution, and pathogenesis (Paris, 11-12th March 2015). Front Microbiol. 2015;6:830. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00830>
19. Vezzulli L, Baker-Austin C, Kirschner A, Pruzzo C, Martínez-Urtaza J. Global emergence of environmental non-O1/O139 *Vibrio cholerae* infections linked with climate change: A neglected research field? Environ Microbiol. 2020;22:4342-55. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15040>

20. Instituto Nacional de Salud. Circular 027 del 24 de Julio de 2018. Directrices para el fortalecimiento de las acciones de prevención, vigilancia, atención y control de cólera. 2018. Accessed: October 1, 2023. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-027-de-2018.pdf>
21. Lan NPH, Nga TVT, Yen NTT, Dung LT, Tuyen HT, Campbell JI, *et al.* Two cases of bacteriemia caused by nontoxigenic, non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolates in Ho Chi Minh City, Vietnam. J Clin Microbiol. 2014;52:3819-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.01915-14>
22. Al-Farsi F, Al-Siyabi T, Al-Adawi B, Al-Tai A. Favourable outcomes of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteraemia in vulnerable populations: A case series. IJID Reg. 2022;3:76-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.03.006>

Artículo original

Seropositividad de *Chlamydia psittaci* en trabajadores expuestos a aves y revisión de la literatura: evidencia de circulación en Antioquia

Ana Claudia Ossa-Giraldo¹, Xiomara Úsuga-Perilla¹, Jhon Sebastián Correa¹, Juan A. Segura²

¹ Grupo Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

² Grupo Biociencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La psitacosis es una enfermedad zoonótica causada por *Chlamydia psittaci*. Esta bacteria es catalogada como un agente con potencial bioterrorista y ha causado múltiples brotes en trabajadores con exposición laboral a aves en diferentes lugares del mundo. En Colombia, no se hace seguimiento epidemiológico de la infección y existe una gran brecha en el conocimiento.

Objetivos. Determinar la frecuencia de anticuerpos contra *C. psittaci* en trabajadores con exposición laboral a aves y sus factores asociados. Además, revisar la literatura en relación con los estudios sobre el tema realizados en Colombia.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, con intención analítica, en trabajadores en contacto con aves y se revisó la literatura científica relacionada en Colombia. Se detectaron anticuerpos IgM e IgG contra *C. psittaci* en suero por microinmunofluorescencia. La descripción de las características sociodemográficas y de exposición se hizo con frecuencias y medidas de resumen. Se exploraron factores asociados por análisis bivariados y multivariados. La revisión de la literatura científica y gris se hizo con búsqueda estructurada.

Resultados. Se analizaron 54 trabajadores en contacto con aves y se encontró una prevalencia de anticuerpos del 31,5 %. El ejercer funciones de sacrificio y faenado de las aves sin ser médico veterinario fue un factor de riesgo para la presencia de anticuerpos. Solo se encontraron cuatro estudios previos sobre *C. psittaci* hechos en Colombia.

Conclusiones. Este estudio constituye la primera evidencia de la circulación de *C. psittaci* en trabajadores en contacto con aves en Antioquia y el segundo reporte en el país. Estos hallazgos aportan desde la salud pública a la estrategia *One Health*.

Palabras clave: psitacosis; *Chlamydophila psittaci*; salud única; estudios seroepidemiológicos; inmunoglobulina G; inmunoglobulina M; exposición profesional; aves.

***Chlamydia psittaci* seropositivity in workers exposed to birds and review of the literature: Evidence of circulation in Antioquia**

Introduction. Psittacosis is a zoonotic disease caused by *Chlamydia psittaci*, a bacterium classified as an agent with bioterrorist potential. It has caused multiple outbreaks in exposed poultry workers around the world. Colombia has no epidemiological follow-up of the infection and a big knowledge gap.

Objectives. To determine the antibodies' frequency against *C. psittaci* in workers with occupational exposure to birds and to review the literature on studies conducted in Colombia.

Materials and methods. We conducted a cross-sectional descriptive study with analytical intent on workers in contact with birds and reviewed the related literature in Colombia. IgM and IgG serum antibodies against *C. psittaci* were detected by microimmunofluorescence. The sociodemographic and exposure characteristics were expressed as frequencies and summary measures. Associated factors were explored by bivariate and multivariate analysis. The scientific and gray literature review was done with a structured search.

Results. We analyzed 54 workers in contact with birds. Antibody prevalence was 31.5%. Slaughtering and evisceration by non-veterinarians was a risk factor for antibody presence. There are only four previous studies on *C. psittaci* in Colombia.

Conclusions. Here, we present the first evidence of *C. psittaci* circulation among workers exposed to birds in Antioquia and the second report in the country. These findings contribute to the "One Health" public health strategy.

Keywords: Psittacosis; *Chlamydophila psittaci*; one health; seroepidemiologic studies; immunoglobulin G; immunoglobulin M; occupational exposure; birds.

Recibido: 13/12/2022

Aceptado: 09/06/2023

Publicado: 19/07/2023

Citación:

Ossa-Giraldo AC, Úsuga-Perilla X, Correa JS, Segura JA. Seropositividad de *Chlamydia psittaci* en trabajadores expuestos a aves y revisión de la literatura: evidencia de circulación en Antioquia. Biomédica. 2023;43:330-43.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6832>

Correspondencia:

Ana Claudia Ossa-Giraldo, Grupo Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Calle 50 N°40-74, 050012 Medellín, Colombia
Teléfono: (301) 730 2021
ana.ossag@campusucc.edu.co; anaca0519@gmail.com

Contribución de los autores:

Ana Claudia Ossa-Giraldo y Juan A. Segura: concepción y diseño del estudio, obtención de financiación, administración del proyecto, trabajo de campo, análisis de resultados y supervisión
Xiomara Úsuga: concepción y diseño del estudio, obtención de financiación, administración del proyecto, trabajo de campo y análisis de resultados
Jhon Sebastián Correa: trabajo de campo
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Financiación:

Se recibieron recursos de la Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia y de la Universidad Cooperativa de Colombia, proyecto INV1195.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Chlamydia psittaci es una bacteria gramnegativa, intracelular obligada, (1), que causa una infección generalizada con sintomatología respiratoria, denominada ornitosis o clamidiosis aviar (1-3). Se ha demostrado que esta bacteria puede infectar a más de 465 especies de aves, incluyendo psitácidas, palomas, pavos, patos y pollos, entre otras (3). Sin embargo, también se han reportado otras aves silvestres y mamíferos como reservorios de la bacteria (4,5). Factores como el hacinamiento, la manipulación, los ectoparásitos, la puesta de huevos, las deficiencias alimenticias y la exposición a ambientes contaminados con la bacteria favorecen la infección entre los animales (1,4).

Chlamydia psittaci se encuentra catalogada como un agente bioterrorista por su potencial zoonótico, gran capacidad de transmisión, dispersión y virulencia (6). En el mundo se han reportado grandes tasas de morbilidad-mortalidad humana (7). La transmisión zoonótica de *C. psittaci* se produce por contacto con secreciones respiratorias, tejidos o excrementos provenientes de las aves infectadas; en los humanos, causa la enfermedad denominada psitacosis (7,8). Esta infección afecta principalmente el sistema respiratorio y puede manifestarse por un cuadro clínico leve de tipo resfriado, complicarse como una neumonía atípica o diseminarse a otros órganos, causando una enfermedad sistémica que en algunos casos conduce a la muerte (9).

Entre los años 1929 y 1930, se reportó una epidemia de psitacosis que causó cerca de 800 casos y un centenar de muertes en humanos (10) y, hasta la fecha, se han reportado múltiples casos en trabajadores o personas que tienen contacto con aves infectadas, o manipulan sus fómites o restos (11). En el 2017, se reportó en Argentina el diagnóstico de psitacosis en ocho humanos y la presencia de *C. psittaci* en cuatro aves relacionadas con los mismos (12). En los últimos años, en diversos estudios se ha evidenciado la presencia de la bacteria o de anticuerpos contra ésta en aves en cautiverio en Venezuela (13), Ecuador (14), Chile (15) y Brasil (16), lo que demuestra su circulación actual en la región.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han clasificado a *C. psittaci* en la categoría B de agentes con potencial de amenaza en la guerra biológica y, a la psitacosis, como de notificación obligatoria para los Estados Unidos (17-19). Además, recomiendan la implementación de estas categorizaciones en todo el mundo para optimizar los programas de prevención y control de los agentes infecciosos zoonóticos, mediante el enfoque multisectorial *One Health*, para la respuesta a brotes y el control de enfermedades que afectan a humanos, animales y el medio ambiente (19,20).

La detección de *C. psittaci* ha mejorado en la actualidad con el uso de pruebas moleculares rápidas y se espera que terminen por imponerse. Sin embargo, no están disponibles en todos los laboratorios y, por lo tanto, las pruebas serológicas, como la microinmunofluorescencia y la prueba ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) siguen siendo las de primera elección en el mundo (7,21,22).

A pesar de la importancia del seguimiento de la infección en humanos y la circulación de *C. psittaci*, desde la salud pública y la individual (19), en Colombia la psitacosis no es de notificación obligatoria (23) y, más aún, no es una enfermedad de diagnóstico rutinario en el humano. No obstante, la clamidiosis aviar sí es de notificación obligatoria en el país (24). En el estudio publicado en el 2011 por Monsalve *et al.*, se indicó una seroprevalencia del 78 % de *C. psittaci* en trabajadores colombianos en contacto con aves (25).

Teniendo en cuenta que ese es el primer reporte conocido de *C. psittaci* en el país y la escasa evidencia en la literatura colombiana, es obvio el vacío en el conocimiento sobre la bacteria, la infección que produce y la exposición a la misma de los trabajadores en contacto con aves.

Esta investigación tuvo como objetivos: (i) determinar la frecuencia de anticuerpos contra *C. psittaci* en individuos expuestos laboralmente al contacto con aves y explorar la asociación de la presencia de anticuerpos con las características sociodemográficas y de exposición laboral; y (ii) realizar una revisión de la literatura indexada y gris para tener un panorama de la circulación de *C. psittaci* en Colombia.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal con intención analítica, con 54 trabajadores de centros de recuperación o atención de fauna silvestre y animales de compañía, policía ambiental, entidades de vigilancia y control avícola, y centros de comercialización de aves de Medellín (Colombia).

El muestreo fue no probabilístico a conveniencia. Se incluyeron individuos que tuvieron contacto con aves durante sus funciones laborales. Todos los sujetos fueron informados del estudio y sus riesgos, aceptaron participar voluntariamente y firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Plan de recolección de la información

Información sociodemográfica y clínica: a los participantes se les hizo una encuesta asistida con preguntas dicotómicas y politómicas, para determinar sus factores sociodemográficos, su exposición laboral y doméstica a aves, e indagar sobre sintomatología clínica durante las dos semanas anteriores a la inclusión en el estudio, tanto de los participantes como de las aves con las que tuvieron contacto.

Pruebas inmunológicas: a cada individuo se le tomó una muestra de 15 ml de sangre total sin anticoagulante para separar el suero y almacenarlo a -20 °C hasta su procesamiento. Los anticuerpos IgM e IgG contra *C. psittaci* se detectaron mediante la técnica de microinmunofluorescencia (*Chlamydia pneumoniae* IFA IgM e IgG, Vircell®, España), siguiendo las indicaciones del fabricante.

Esta prueba permite la detección específica de anticuerpos contra tres especies de *Chlamydia*: *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* y *C. psittaci*. Se basa en el uso de elementos específicos de cada especie y libres de lipopolisacáridos, en pozos independientes para evitar las reacciones cruzadas y los falsos positivos (26). Los sueros que evidenciaron anticuerpos se titularon hasta obtener la mayor dilución de reacción. Se detectaron los anticuerpos IgM e IgG contra las tres especies. Sin embargo, para efectos del presente estudio, solo se reportan los resultados de *C. psittaci*.

Búsqueda bibliográfica: se hizo una búsqueda estructurada de la literatura científica y gris para identificar los estudios sobre psitacosis o *C. psittaci* en Colombia. La búsqueda se hizo en las bases de datos PubMed, Science Direct y Scielo. Para la búsqueda de literatura gris, se usó el motor Google. Las estrategias de búsqueda fueron (i) *Chlamydia psittaci*; (ii) *Chlamydia psittaci* AND Colombia; y (iii) Psitacosis AND Colombia.

Las búsquedas se llevaron a cabo en inglés y en español, sin filtro de años. De los resultados obtenidos, se seleccionaron únicamente los estudios hechos en Colombia, tanto en humanos como en aves.

Análisis estadístico

La información se sistematizó y analizó en el *software* estadístico IBM SPSS™ Statistics, versión 25. El análisis descriptivo se hizo con frecuencias y medidas de resumen. Para el análisis bivariado, se usó la prueba de ji al cuadrado, la prueba exacta de Fisher y la U de Mann-Whitney. Se utilizó regresión logística binaria para el análisis multivariado. El valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Aspectos éticos

Esta investigación se realizó siguiendo las directrices de la Resolución 8430 de 1993 y la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Subcomité de Bioética en Investigación de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Medellín, informe de aprobación 0800-0003.

Resultados

Se incluyeron 54 trabajadores expuestos a aves durante sus funciones laborales. El 79,6 % ($n=43$) eran hombres y el 20,4 % ($n=11$) mujeres, con una mediana de edad de 33 años (rango intercuartílico = 29,75-47,50). El 35,2 % ($n=19$) eran profesionales o tenían título de posgrado, y el 24,1 % ($n=13$), técnicos o tecnólogos, el 38,9 % ($n=21$) había terminado su educación básica o media (primaria y bachillerato) y un individuo reportó no tener estudios.

Para tener un panorama de la exposición a aves durante el trabajo, se indagó a los participantes por los cargos que desempeñaban, sus funciones y la frecuencia del contacto con las aves. Asimismo, si habían presentado sintomatología respiratoria indicativa de psitacosis en las dos últimas semanas previas a la inclusión en el estudio. El 40,7 % ($n=22$) era comerciante de aves; el 25,9 % ($n=14$), médicos veterinarios, y el 18,5 % ($n=10$), policías ambientales y ecológicos. El porcentaje restante desempeñaba otras ocupaciones en las que ocasionalmente manipulaban aves, como labores administrativas, educación ambiental, coordinación de equipos de trabajo y labores exclusivas de transporte (cuadro 1).

Entre las funciones cumplidas durante el trabajo, las reportadas con mayor frecuencia por los participantes fueron, en igual medida, la vigilancia y cuidado de las aves y la limpieza de los desechos 57,4 % ($n=31$), seguidas del transporte 46,3 % ($n=25$). El 35,2 % ($n=19$) reportó cumplir labores de sacrificio y faenado de las aves. Respecto a la frecuencia del contacto con las aves, el 81,5 % ($n=44$) de los trabajadores reportó un contacto diario o de varias veces a la semana (cuadro 1). El 61,1 % ($n=33$) indicó al menos un síntoma respiratorio; los de mayor frecuencia fueron: tos (35,2 %; $n=19$), expectoración (18,5 %; $n=10$) y dificultad para respirar (14,8 %; $n=8$) (cuadro 1).

Se investigó sobre el tipo de aves a las que estaban expuestos los trabajadores en su entorno laboral, si tenían aves de compañía y si alguna de estas aves había presentado síntomas sugestivos de ornitosis en las dos semanas previas al estudio. Se reportaron contactos con 19 tipos de aves diferentes en el entorno laboral: periquitos (70,4 %; $n=38$), gallinas (68,5 %; $n=37$), cacatúas (59,3 %; $n=32$), palomas (51,8 %; $n=28$), patos (48,1 %; $n=26$), loros (42,6 %; $n=23$), guacamayas (38,9 %; $n=21$), pavos (37,0 %;

n=20) y gaviotas (18,5 %; n=10). Se reportaron frecuencias menores del 12 % para el contacto con alondras, canarios, aves rapaces, bengalíes, cotorras, nodrizas, monjes, Fischer, sinsontes y turpiales. El 64,8 % (n=35) de los trabajadores reportó haber observado, al menos, un síntoma en las aves de su entorno laboral. Los más frecuentes fueron plumas erizadas (50,0 %; n=27), disminución de la actividad (38,9 %; n=21) y dificultad para respirar (24,1 %; n=13) (cuadro 1).

Cuadro 1. Funciones laborales, frecuencia del contacto con las aves y síntomas en aves y trabajadores

Ocupación^a	n	%
Médico veterinario	14	25,9
Zootecnista	4	7,4
Policía ambiental y ecológico	10	18,5
Trabajador en comercio de aves	22	40,7
Otras ocupaciones ^b	6	11,1
Funciones laborales^c	n	%
Atención médica o diagnóstica de aves	14	25,9
Limpieza de los desechos de aves	31	57,4
Transporte de aves	25	46,3
Liberación de aves	9	16,7
Comercialización de aves	21	38,9
Vigilancia y cuidado de aves	31	57,4
Sacrificio y faenado de aves	19	35,2
Frecuencia del contacto con las aves durante las funciones laborales	n	%
Diario	29	53,7
4 a 6 días a la semana	4	7,4
2 a 3 días a la semana	11	20,4
2 a 3 veces al mes	6	11,1
1 vez al mes	3	5,5
Esporádicamente	1	1,9
Síntomas del trabajador^d	n	%
Fiebre	6	11,1
Tos	19	35,2
Dolor en el pecho	5	9,3
Dificultad para respirar	8	14,8
Pérdida repentina de peso	1	1,9
Expectoración	10	18,5
Sudoración	6	11,1
Escalofríos	5	9,3
Reporte de síntomas evidenciados en las aves^e	n	%
Disminución de la actividad	21	38,9
Plumas erizadas	27	50,0
Dificultad para respirar	13	24,1
Secreciones en ojos y fosas nasales	10	18,5
Diarrea con excremento amarillo o verde	12	22,2

^a Hubo dos personas que eran tanto médicos veterinarios como zootecnistas

^b Personas que tienen cargos administrativos, por ejemplo: educador ambiental y coordinador, entre otros.

^c Un individuo puede realizar una o más funciones.

^d Síntomas que presentó el trabajador durante las dos últimas semanas previas al estudio. Un trabajador puede presentar uno o más síntomas.

^e Síntomas que el trabajador reportó observar en las aves con las que estuvo en contacto laboral durante las dos últimas semanas previas al estudio. Un trabajador puede reportar uno o más síntomas observados en las aves.

El 29,6 % (n=16) de los trabajadores reportó tener aves de compañía y encargarse de la alimentación, el cuidado y la limpieza de sus desechos. De estos, el 62,5 % (n=10) indicó tener periquitos, el 25,0 % (n=4), cacatúas, el 18,8 % (n=3), loros, el 12,5 % (n=2), canarios o guacamayas, y el 6,25 % (n=1), pollos o palomas. Solo 7,8 % (n=5) de los trabajadores reportó al menos un síntoma indicativo de ornitosis en sus aves de compañía (plumas erizadas, disminución de la actividad, secreciones en ojos y fosas nasales, diarrea con excremento amarillo o verde y dificultad para respirar).

Se encontró una seropositividad para *C. psittaci* del 31,5 % en los trabajadores expuestos a aves incluidos en el estudio (n=17), en los que se detectaron anticuerpos tipo IgG, IgM o ambos (cuadro 2). De los siete individuos que presentaron anticuerpos IgG, cuatro tuvieron títulos positivos hasta 1:64, y tres, de 1:128. Los 14 trabajadores en los que se detectó IgM tuvieron títulos positivos de dilución 1:2.

Se exploró la asociación de la presencia de anticuerpos contra *C. psittaci* y las características sociodemográficas y de exposición a las aves en los trabajadores estudiados (cuadros 3 y 4). En el análisis bivariado se detectó una posible asociación entre la seropositividad para *C. psittaci* y ser médico veterinario (p=0,016), tener función de sacrificio y faenado de las aves (p=0,002), y tener un contacto 2 a 3 veces al mes con las aves en el entorno laboral (p=0,004) (cuadro 3). Aunque no tuvo significancia estadística, se observó una mayor proporción de individuos que presentaban anticuerpos contra *C. psittaci* y no tenían aves de compañía, en comparación con aquellos que fueron seropositivos y sí tenían aves de compañía (15 *versus* 2; p=0,051) (cuadro 3).

El análisis multivariado indicó que realizar la función de sacrificio y faenado de las aves sin ser médico veterinario es un factor de riesgo asociado con la presencia de anticuerpos contra *C. psittaci* en los trabajadores expuestos a aves (razón de probabilidad = 50; IC_{95%} = 1,304-1937,374; p=0,035). Estos hallazgos demuestran la potencial exposición a *C. psittaci* en el entorno laboral de la población estudiada (cuadro 4).

En la revisión bibliográfica, solo se encontraron cuatro estudios sobre *C. psittaci* en Colombia (cuadro 5) (25,27-29).

Únicamente el estudio de Monsalve *et al.* (2011) muestreó humanos y encontró una seroprevalencia del 78 % en 39 trabajadores de zoológicos, expuestos a aves, provenientes de los departamentos de Córdoba, Atlántico, Caldas y Valle del Cauca (cuadro 5; figura 1). En los cuatro estudios encontrados, se reportó la presencia directa o indirecta de la bacteria en aves. En dos de ellos se encontraron prevalencias entre el 79 y el 90 % (25,29); en uno se indicó una prevalencia del 25,4 % (28) y en el último solo se detectó un ave positiva de las seis estudiadas (27) (cuadro 5).

Cuadro 2. Seropositividad de *Chlamydia psittaci* en los trabajadores estudiados

Seropositividad	n	%
Detección de anticuerpos contra <i>Chlamydia psittaci</i>	17	31,48
Tipo de anticuerpo detectado	n	%
IgM	10	18,5
IgG	3	5,6
IgM e IgG	4	7,4
Negativo	37	68,5
Total	54	100,0

Cuadro 3. Análisis bivariado de la seropositividad de *Chlamydia psittaci*, y características demográficas y de exposición laboral en los trabajadores estudiados.

Prevalencia de anticuerpos totales contra <i>Chlamydia psittaci</i> ^a							
Variables cualitativas		No		Sí		p	
		n	%	n	%	χ^2	
Ocupación	Médico veterinario	6	42,9	8	57,1	0,016	
	Zootecnista	2	50,0	2	50,0		0,407
	Policía ambiental y ecológico	7	70,0	3	30,0		0,911
	Trabajador en comercio de aves	17	77,3	5	22,7		0,251
	Otras ocupaciones	5	83,3	1	16,7		0,407
Funciones ^b	Atención médica o diagnóstica de aves	8	57,1	6	42,9	0,002	0,287
	Limpieza de los desechos de aves	22	71,0	9	29,0		0,653
	Transporte de aves	17	68,0	8	32,0		0,939
	Liberación de aves	5	55,6	4	44,4		0,359
	Comercialización de aves	16	76,2	5	23,8		0,333
	Vigilancia y cuidado de aves	22	71,0	9	29,0		0,653
	Sacrificio y faenado de aves	8	42,1	11	57,9		
Frecuencia de contacto laboral con las aves	Diario	22	75,9	7	24,1	0,004	0,211
	4 a 6 días a la semana	3	75,0	1	25,0		0,772
	2 a 3 días a la semana	8	72,7	3	27,3		0,736
	2 a 3 veces al mes	1	16,7	5	83,3		
	1 vez al mes	2	66,7	1	33,3		0,943
	Esporádicamente	1	100	0	0		0,494
Síntomas de los trabajadores ^c	Presentes	23	69,7	10	30,3	0,815	
	Ausentes	14	66,6	7	33,3		
Reporte de síntomas evidenciados en las aves de su lugar de trabajo ^d	Presentes	23	65,7	12	34,3	0,547	
	Ausentes	14	73,7	5	26,3		
Ha tenido aves de compañía	Sí	14	87,5	2	12,5	0,051	
	No	23	60,5	15	39,5		
Reporte de síntomas evidenciados en las aves de compañía ^e	Presentes	4	100,0	0	0	0,383	
	Ausentes	10	83,3	2	16,7		
Prevalencia de anticuerpos totales contra <i>Chlamydia psittaci</i> ^a							
Variables cualitativas	No		Sí				p χ^2
	n	%	n	%	n	%	
Variables cuantitativas	X ± DE	Mediana (RIQ)	Mín-Max	X ± DE	Mediana (RIQ)	Mín-Max	p U de Mann-Whitney
Edad	39±14	34 (31-49)	18-73	36±12	32 (29-44)	23-68	0,309

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico

^a Anticuerpos IgM, IgG o ambos^b Un individuo puede realizar una o más funciones.^c Síntomas que presentó el trabajador durante las dos últimas semanas previas al estudio.^d Síntomas que el trabajador reportó observar en las aves con las que estuvo en contacto laboral durante las dos últimas semanas previas al estudio.^e Síntomas que el trabajador reportó observar en las aves de compañía que tiene, durante las dos últimas semanas previas al estudio**Cuadro 4.** Factores asociados con la seropositividad de *Chlamydia psittaci*

Variable	OR			OR ^a		
	OR	IC _{95%}	p	OR	IC _{95%}	p
Médico veterinario	4,593	1,261-16,730	0,021	-	-	-
Contacto con las aves de trabajo 2 a 3 veces al mes	15,00	1,590-141,490	0,018	30,310	0,298-3.078,927	0,148
Función laboral de sacrificio y faenado de aves	5,18	1,490-17,950	0,010	50,272	1,304-1.937,374	0,035
Tiene contacto laboral con periquitos.	0,459	0,135-1,561	0,212	0,612	0,021-6,664	0,503
Tiene contacto laboral con patos.	0,464	0,142-1,519	0,204	0,612	0,040-9,330	0,724
Tiene contacto laboral con gallinas.	2,841	0,692-11,669	0,148	1,353	0,131-13,981	0,800
Tiene contacto laboral con bengalíes.	4,800	0,404-57,025	0,214	46,939	0,427-5.155,759	0,108
Tiene contacto laboral diario con aves.	0,477	0,148-1,534	0,214	1,001	0,063-15,945	1,000
El trabajador tiene expectoración.	2,667	0,654-10,879	0,172	0,085	0,003-2,265	0,141
Es trabajador de comercio de aves.	0,490	0,144-1,673	0,255	0,244	0,012-5,065	0,362
Tiene ave de compañía.	0,219	0,043-1,105	0,066	-	-	-
Limpieza y cuidado de aves de compañía	0,236	0,046-1,198	0,081	0,369	0,027-5,086	0,456

OR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza

^a Variable de selección: otras profesiones u ocupaciones diferentes a las de médico veterinario (regla=0)

Cuadro 5. Análisis comparativo de los estudios sobre *Chlamydia psittaci* realizados en Colombia y prevalencias detectadas

	Año de publicación	Municipio de muestreo	Detección en aves		Detección en humanos		Técnica de detección	Referencia bibliográfica
			(n)	(%)	(n)	(%)		
Monsalve, S.	2011	Manizales	36	90	4	80	ELISA indirecta	(25)
		Barranquilla	14	87	9	90		
		Montería	28	85	9	100		
		Cali	21	84	5	45		
		Victoria	19	79	3	75		
		Total en el estudio ^a	118	85	30	78		
Rivera-Osorio, S.	2018	Pereira ^b	1	- ^b	NA	NA	PCR convencional	(27)
Ocampo, M. C.	2019	Medellín	38	25,4	NA	NA	ELISA y PCR	(28)
Ruiz-Laiton, A.	2021	Bogotá	144	81,3	NA	NA	PCR convencional	(29)
Presente estudio	2023	Medellín	NA	NA	17	31,5	MIF ^c	Presente estudio

NA: no aplica

^a El n y el porcentaje correspondientes al total de individuos en los que se detectaron anticuerpos en todo el estudio.^b En el estudio informan el muestreo de 71 aves, pero sólo se reporta el resultado de un individuo positivo.^c Microinmunofluorescencia indirecta

El presente estudio constituye la primera evidencia de la circulación de *C. psittaci* en trabajadores expuestos a aves en el departamento de Antioquia y el segundo reporte en el país (figura 1).

Discusión

En esta investigación, se encontró una seropositividad del 31,5 % de anticuerpos contra *C. psittaci* en individuos expuestos laboralmente a aves en Medellín. El único estudio previo encontrado sobre *C. psittaci* en humanos en el país (25) encontró una prevalencia superior a la hallada en el presente estudio (78 %). La discrepancia entre estos resultados podría deberse a una posible sobreestimación de los niveles de anticuerpos anti-*C. psittaci* en el estudio de Monsalve *et al.*, dada la técnica inmunológica que se usó para su detección (ELISA). A diferencia de la microinmunofluorescencia (usada en el presente estudio) (26), ELISA emplea como antígeno a la proteína rMOMP (*Major Outer Membrane Protein*). Esta proteína posee epítomos conservados entre especies de la familia *Chlamydiaceae* y puede generar posibles reacciones cruzadas interespecies (30).

Estudios de otros países también han demostrado la exposición a *C. psittaci* de personas en contacto con aves en su entorno laboral. En el estudio de Lugert *et al.*, realizado en Alemania y publicado en 2017, se determinó la seroprevalencia de *C. psittaci* en 231 trabajadores de granjas de patos durante tres años distintos, la cual varió entre el 7,1 y el 8,3 % (31).

En el 2019, se reportó un brote de psitacosis en trabajadores de plantas de sacrificio de aves de corral de Estados Unidos, donde 29 trabajadores fueron hospitalizados, tres de los cuales tuvieron que ser hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (32). En ese mismo año se publicó un estudio en Argentina en el que, luego de un seguimiento de dos años a trabajadores de reservas naturales de Buenos Aires, se encontró una prevalencia directa e indirecta de *C. psittaci* del 28,6 % (Favier P, Arias S, Lara C, Wiemeyer G, Crivelli A, Ludvik H, *et al.* *Chlamydia psittaci* en trabajadores de reservas naturales de la ciudad de Buenos Aires: transmisión ante la aparente normalidad. Seguimiento a dos años. En: XIX Congreso SADI – 2019. Sociedad Argentina de Infectología; 2019).

Aunque la mayoría de los resultados reportan la circulación de *C. psittaci* en aves y personas en contacto con éstas, también se ha evidenciado la presencia de la bacteria en otros animales, como hurones (5), y en trabajadores de granjas expuestos a ganado vacuno y porcino (9).

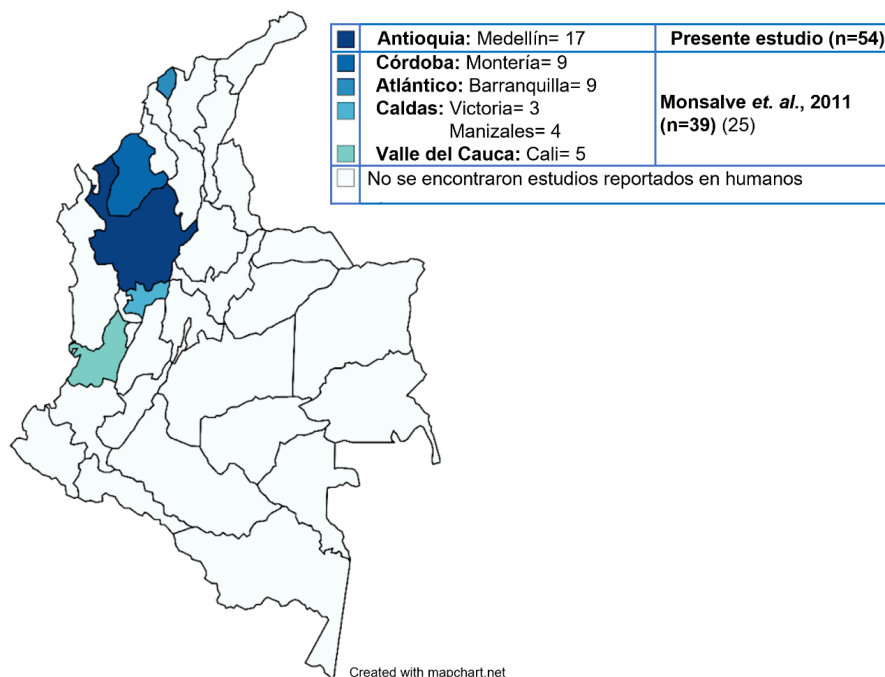


Figura 1. Distribución geográfica de los estudios en los que se han detectado anticuerpos contra *Chlamydia psittaci* en humanos de Colombia. El mapa de calor indica los departamentos de Colombia en los que se han detectado personas con anticuerpos para *Chlamydia psittaci*. Se indican las ciudades de muestreo, el número de personas seropositivas y el estudio en el que fueron reportadas.

En este estudio se encontró que el ejercer funciones de sacrificio y faenado de las aves sin ser médico veterinario, es un factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos contra *C. psittaci*. Aunque el intervalo de confianza del 95 % calculado para la razón de probabilidad de dicho factor, muestra un amplio rango de imprecisión, este puede explicarse por el reducido tamaño de la muestra. No obstante, el resultado es confiable y las variables de confusión se controlaron (material suplementario).

Este hallazgo sugiere que los trabajadores estudiados pudieron tener una mayor exposición a *C. psittaci* por medio de las labores de sacrificio y faenado, lo cual coincide con estudios previos, en los cuales se ha identificado una mayor frecuencia de psitacosis en trabajadores que ejercen esas funciones (32,33). Según los CDC, quienes cumplen labores de sacrificio y faenado son las personas que están en mayor riesgo de contraer la infección, debido a que, en algunos pasos del proceso, hay una importante exposición a las formas infecciosas de *C. psittaci* (34).

La mayoría de la población estudiada eran personas con formación académica o laboral diferente a las del área de la salud y, como se expresó anteriormente, el sacrificio y faenado representó un factor de riesgo ligado a la condición de no ser médico veterinario. Lo anterior puede deberse a que las profesiones u ocupaciones diferentes a las del sector salud tienen una capacitación más reducida frente al riesgo biológico, lo que podría llevar a prácticas con mayor exposición en los trabajadores. Se ha demostrado que el desconocimiento de la infección y sus formas de transmisión para adoptar conductas preventivas en el ambiente laboral aumenta la probabilidad de adquirir la psitacosis (35).

La presencia de anticuerpos contra *C. psittaci* en la población estudiada no se asoció con factores sociodemográficos; tampoco se encontró un patrón o asociación con los tipos de aves a los que se estuvo expuesto laboral o domésticamente. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los sujetos seropositivos no tenía aves de compañía, que su contacto con ellas se producía en el entorno laboral, además de la clara asociación de la seropositividad con labores de sacrificio y faenado, son factores que indican que la exposición de la población evaluada pudo ser ocupacional y recalca la importancia de reforzar las capacitaciones en manejo adecuado del riesgo biológico en personas con exposición laboral a las aves (19,34,36).

La revisión bibliográfica encontró solo cinco reportes de *C. psittaci* en Colombia. Estos hallazgos muestran el gran desconocimiento que hay sobre *C. psittaci*, sobre la infección que causa en animales y en humanos, y sobre sus implicaciones en la salud pública del país. De los estudios colombianos que han analizado en las aves la presencia directa o el contacto con *C. psittaci*, dos informaron prevalencias entre el 79 y el 90 % (25,29), mientras que el estudio de Ocampo *et al.* reportó una prevalencia del 25,4 % (28). La diferencia en estas prevalencias puede deberse a que, en el último, se analizaron muestras de aves silvestres, mientras que, en los otros dos estudios, se hicieron muestreos de aves en cautiverio.

Esta diferencia también fue expuesta en un estudio en Taiwán en el 2019 (37). Las elevadas prevalencias halladas en las aves de diferentes centros del país, evidencian el gran potencial de riesgo de exposición laboral a la bacteria por el contacto estrecho con aves (37,38). Esto se refuerza con las seropositividades halladas en los trabajadores expuestos analizados en este estudio y en el de Monsalve *et al.*, que son superiores a las de reportes internacionales como el de Favier *et al.* (Favier P, Arias S, Lara C, Wiemeyer G, Crivelli A, Ludvik H, *et al.* *Chlamydia psittaci* en trabajadores de reservas naturales de la ciudad de Buenos Aires: transmisión ante la aparente normalidad. Seguimiento a dos años. En: XIX Congreso SADI – 2019. Sociedad Argentina de Infectología; 2019) (31).

Esta investigación tiene limitaciones. El diseño descriptivo transversal y el reducido tamaño de la muestra no permiten hacer inferencias explícitas de causalidad o relación, por lo que los resultados se deben valorar como una exploración de la posible asociación de las variables analizadas y la presencia de anticuerpos contra *C. psittaci*.

Por otra parte, en el estudio no se indagó por prácticas de prevención de la infección en los trabajadores, por ejemplo, el uso de equipos de protección personal. Tampoco se investigó sobre su exposición a otros animales diferentes a las aves que también pueden ser reservorios de la bacteria. Por último, no se hizo un muestreo de las aves de compañía y del entorno laboral con el que estaban en contacto los sujetos estudiados. Estas situaciones generan una limitación importante en la evaluación de la exposición de los trabajadores incluidos en el estudio.

El presente estudio constituye la primera evidencia de la circulación de *C. psittaci* en trabajadores expuestos a aves en el departamento de Antioquia y el segundo reporte en el país. Tomando en conjunto los resultados de esta investigación, se sugiere realizar vigilancia epidemiológica del personal que trabaja con aves en la ciudad y el país, bajo la estrategia de “una sola salud” (*One Health*); asimismo, intensificar la capacitación sobre riesgos biológicos y métodos de prevención y protección personal en los trabajadores expuestos

(20). Además, se recomienda que el personal de la salud considere la posibilidad de infección causada por *C. psittaci* ante la consulta por enfermedades febriles respiratorias en trabajadores en contacto con aves.

Agradecimientos

Agradecemos a la Policía Ambiental, Corantioquia, los Centros de Atención y Recuperación de Fauna Silvestre - CAV, el Centro de Veterinaria y Zootecnia CES, la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia, el Comité Técnico de Zoonosis de la Gobernación de Antioquia, los centros de medicina veterinaria y los centros de comercialización de aves, por su apoyo para la realización de esta investigación.

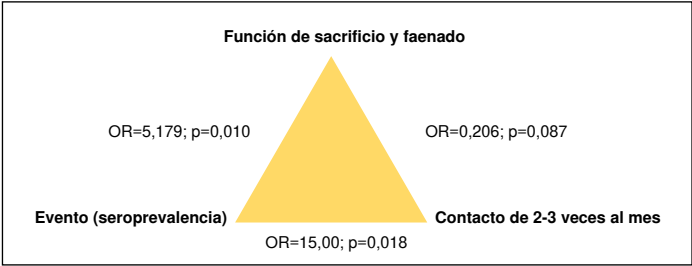
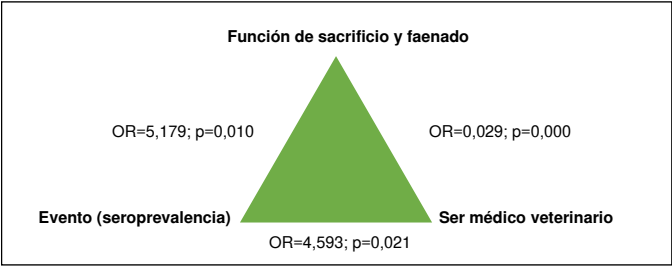
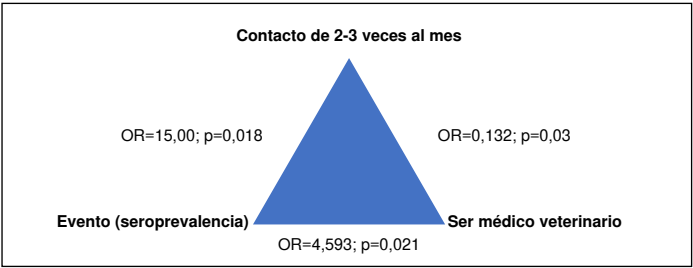
Referencias

1. Chu J, Yarrarapu SNS, Vaqar S, Durrani MI. Psittacosis. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023. Fecha de consulta: 11 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538305/>
2. Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. Infect Dis Clin North Am. 2010;24:7-25. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10>
3. Kaleta EF, Taday EMA. Avian host range of *Chlamydophila* spp. based on isolation, antigen detection and serology. Avian Pathol. 2003;32:435-62. <https://doi.org/10.1080/03079450310001593613>
4. The Center for Food Security & Public Health, Institute for International Cooperation in Animal Biologics. Psittacosis/Clamidosis Aviar. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/psittacosis-es.pdf>
5. Rodríguez-Leo C, Camacho D, Hernández V, Vietri M, Flores C, Henríquez H, *et al.* Primera evidencia de *Chlamydia psittaci* en hurón sable (*Mustella putorius furo*) en Venezuela. Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 2018;65. <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v65n2.75639>
6. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Emergency preparedness and response. Bioterrorism agents/diseases. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
7. Hogerwerf L, De Gier B, Baan B, van Der Hoek W. *Chlamydia psittaci* (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2017;145:3096-105. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002060>
8. Dickx V, van Droogenbroeck C, van Vaerenbergh B, Herman P, Braeckman L, Vanrompay D. *Chlamydia psittaci*, causative agent of avian chlamydiosis and human psittacosis: Risk assessment and biosafety recommendations for laboratory use. Appl Biosaf. 2012;17:82-8.
9. Fenga C, Cacciola A, Di Nola C, Camileri S, Lo Giudice D, Pugliese M, *et al.* Serologic investigation of the prevalence of *Chlamydophila psittaci* in occupationally-exposed subjects in eastern Sicily. Ann Agric Environ Med. 2007;14:93-6.
10. Ramsey E. The psittacosis outbreak of 1929–1930. J Avian Med Surg. 2003;17:235-7.
11. Sachse K, Laroucau K, Vanrompay D. Avian chlamydiosis. Curr Clin Microbiol Rep. 2015;2:10-21. <https://doi.org/10.1007/s40588-014-0010-y>
12. Cadario ME, Frutos MC, Arias MB, Origlia JA, Zelaya V, Madariaga MJ, *et al.* Epidemiological and molecular characteristics of *Chlamydia psittaci* from 8 human cases of psittacosis and 4 related birds in Argentina. Rev Argent Microbiol. 2017;49:323-7. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.04.001>
13. Leo JR, Hernández V, Abou Orm S, Díaz Yender, Camacho D, Naillet A, *et al.* *Chlamydia psittaci* en aves psitácidas en dos parques zoológicos de Venezuela. Acta Biol Colomb. 2017;22. <https://doi.org/10.15446/abc.v22n3.64742>
14. Vega VV. Determinación de la presencia de bacterias de la familia Chlamydiaceae mediante reacción en cadena de la polimerasa PCR en las aves Psittaciformes de dos centros de manejo de fauna silvestre: zoológico de Quito en Guayllabamba y Centro de Rescate Hacienda Santa Martha (tesis). Quito: Universidad San Francisco de Quito; 2010.

15. Pinto K, Villalobos F, Fischer C, Barrientos C, González-Acuña D, Troncoso I. Detección serológica de *Chlamydomphila psittaci* en psitácidos en cautiverio de la Región del Biobío, Chile. Rev de Investig Vet del Perú. 2018;29:950-6. <https://doi.org/10.15381/rivep.v29i3.14838>
16. Raso T de F, Júnior AB, Pinto AA. Evidence of *Chlamydomphila psittaci* infection in captive Amazon parrots in Brazil. J Zoo Wildl Med. 2002;33:118- 21. [https://doi.org/10.1638/1042-7260\(2002\)033\[0118:EOCPH\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1638/1042-7260(2002)033[0118:EOCPH]2.0.CO;2)
17. Deschuyffeleer TP, Tyberghien LF, Dickx VL, Geens T, Saelen JM, Vanrompay DC, et al. Risk assessment and management of *Chlamydia psittaci* in poultry processing plants. Ann Occup Hyg. 2012;56:340-9. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mer102>
18. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. Public health assessment of potential biological terrorism agents. Emerg Infect Dis. 2002;8:225-30. <https://doi.org/10.3201/eid0802.010164>
19. Centers for Disease Control and Prevention. Psittacosis. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/psittacosis/about/causes.html>
20. Ghai RR, Wallace RM, Kile JC, Shoemaker TR, Vieira AR, Negron ME, et al. A generalizable one health framework for the control of zoonotic diseases. Sci Rep. 2022;12:8588. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12619-1>
21. Sachse K, Vretou E, Livingstone M, Borel N, Pospischil A, Longbottom D. Recent developments in the laboratory diagnosis of chlamydial infections. Vet Microbiol. 2009;135:2-21. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.040>
22. Ravichandran K, Anbazhagan S, Karthik K, Angappan M, Dhayananth B. A comprehensive review on avian chlamydiosis: A neglected zoonotic disease. Trop Anim Health Prod. 2021;53:414. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02859-0>
23. Instituto Nacional de Salud. Fichas y protocolos. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx>
24. Instituto Colombiano Agropecuario, Ministerio de Agricultura República de Colombia. Resolución No. 3714 de 2015. Por la cual se establecen las enfermedades de declaración obligatoria en Colombia. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2022. Disponible en: [https://www.ica.gov.co/getattachment/3188abb6-2297-44e2-89e6-3a5dbd4db210/2015R3714.aspx#:~:text=003714-,%22Por%20la%20cual%20se%20establecen%20las,de%20declaraci%C3%B3n%20obligatoria%20en%20Colombia%22.&text=Enfermedades%20e%20infecciones%20de%20los%20C%C3%A9quidos%20Anemia%20infecciosa%20equina%20Durina,Enfermedad%20de%20Borna%20\(Bunyaviridae\).](https://www.ica.gov.co/getattachment/3188abb6-2297-44e2-89e6-3a5dbd4db210/2015R3714.aspx#:~:text=003714-,%22Por%20la%20cual%20se%20establecen%20las,de%20declaraci%C3%B3n%20obligatoria%20en%20Colombia%22.&text=Enfermedades%20e%20infecciones%20de%20los%20C%C3%A9quidos%20Anemia%20infecciosa%20equina%20Durina,Enfermedad%20de%20Borna%20(Bunyaviridae).)
25. Monsalve S, Miranda J, Mattar S. Primera evidencia de circulación de *Chlamydomphila psittaci* en Colombia: posible riesgo de salud pública. Rev Salud Pública. 2011;13:314-26. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642011000200013>
26. Vircell Microbiologists. Chlamydia: el método MIF de referencia para un análisis específico de especie. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: https://www.vircell.com/media/filer_public/fe/e9/fee9c3f5-1c8b-4f51-b605-78fbc706e0be/chlamydomphila_pneumoniae_ifa_es.pdf
27. Rivera-Osorio S. Identificación de *Chlamydomphila psittaci* en aves Psitácidas del hogar de paso de fauna silvestre “La María”, Pereira (tesis). Pereira: Universidad Tecnológica de Pereira; 2018.
28. Ocampo MC, Rendón L, Castillo L, Ramírez A, Mosquera G, Jaramillo-Delgado I. Detección serológica y molecular de *Chlamydia psittaci* en palomas (*Columba livia domestica*) en tres parques de la ciudad de Medellín. Rev Panam Enf Inf. 2019;2:e3. <https://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/24443/16348>
29. Ruiz-Laiton A, Molano-Ayala N, García-Castiblanco S, Puentes-Orozco AM, Falla AC, Camargo M, et al. The prevalence of *Chlamydia psittaci* in confiscated Psittacidae in Colombia. Prev Vet Med. 2022;200:105591. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105591>
30. Gitsels A, van Lent S, Sanders N, Vanrompay D. *Chlamydia*: What is on the outside does matter. Crit Rev Microbiol. 2020;46:100-19. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1730300>
31. Lugert R, Groß U, Masanta WO, Linsel G, Heutelbeck A, Zautner AE. Seroprevalence of *Chlamydomphila psittaci* among employees of two German duck farms. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2017;7:267-73. <https://doi.org/10.1556/1886.2017.00024>

32. Shaw KA, Szablewski CM, Kellner S, Kornegay L, Bair P, Brennan S, *et al.* Psittacosis outbreak among workers at chicken slaughter plants, Virginia and Georgia, USA, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:2143-5. <https://doi.org/10.3201/eid2511.190703>
33. Laroucau K, Aaziz R, Meurice L, Servas V, Chossat I, Royer H, *et al.* Outbreak of psittacosis in a group of women exposed to *Chlamydia psittaci*-infected chickens. *Euro Surveill.* 2015;18:20:21155. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.24.21155.35>
34. Centers for Disease Control and Prevention. Psittacosis. Information about psittacosis for employers and employees at poultry slaughter plants. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/psittacosis/surveillance-reporting/outbreaks/poultry-slaughter-plants-factsheet.html>
35. Balsamo G, Maxted AM, Midla JW, Murphy JM, Wohrle R, Edling TM, *et al.* Compendium of measures to control *Chlamydia psittaci* infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2017. *J Avian Med Surg.* 2017;31:262-82. <https://doi.org/10.1647/217-265>
36. Occupational Safety and Health Administration. OSHA Fact Sheet. Personal Sheet Personal Protective Equipment. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/ppe-factsheet.pdf>
37. Liu SY, Li KP, Hsieh MK, Chang PC, Shien JH, Ou SC. Prevalence and genotyping of *Chlamydia psittaci* from domestic waterfowl, companion birds, and wild birds in Taiwan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019;19:666-73. <https://doi.org/10.1089/vbz.2018.2403.39>
38. Vanrompay D, Harkinezhad T, van de Walle M, Beeckman D, van Droogenbroeck C, Verminnen K, *et al.* *Chlamydophila psittaci* transmission from pet birds to humans. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1108-10. <https://doi.org/10.3201/eid1307.070074>

Archivos suplementarios



OR: razón de probabilidad

Figura suplementaria 1. Análisis de confusión

Artículo original

Dosis de radiación por radiografías y factores asociados en neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Diana Ramírez^{1,2}, Víctor Ramos^{1,3}, Sandra Navarro^{1,2}, Adriana Montealegre^{1,2}, Julia Arciniegas²

¹ Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

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

³ Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Las radiografías continúan usándose ampliamente, subestimando los riesgos. Esto sucede, especialmente, en las unidades de cuidado neonatal, lo que implica que los neonatos reciben una dosis de radiación ionizante mayor que los adultos.

Objetivo. Cuantificar las dosis de radiación recibidas al tomar radiografías y evaluar los posibles factores asociados con el aumento de la dosis.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional de 160 neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Se consideró como variable dependiente la dosis de entrada en piel por cada radiografía. Se hizo la caracterización de los pacientes, seguida de un análisis multivariado con regresión lineal múltiple para identificar factores asociados.

Resultados. Se analizaron 160 pacientes y 492 radiografías en total. Entre los hallazgos más frecuentes, se encuentran: pacientes de sexo masculino (n=87; 54,4 %), nacimiento por cesárea (n=122; 76,3 %) e indicación de toma de radiografías por dificultad respiratoria (n=123; 24,9 %). El 1,8 % (n=9) de los pacientes no tenían una indicación para la toma de la radiografía. La radiografía más frecuente fue la de tórax (n=322; 65,4 %). La mayoría de las radiografías se tomaron con el equipo computarizado (n=352; 71,5 %) y no con el digital (n=140, 28,4 %). La mediana de la dosis de entrada en piel con el equipo computarizado fue de 0,112 mGy (0,022; 0,134 mGy) y, con el equipo digital, de 0,020 mGy (0,019, 0,022 mGy).

Conclusiones. Se cuantificaron las dosis de radiación absorbida en neonatos, general y específica, con el equipo computarizado y el digital. Se identificaron mayores dosis con el equipo computarizado. Se reconoció la interacción entre el equipo computarizado con menores edades gestacionales corregidas como principal factor para el aumento de la dosis. Además, se reconoció la relación entre el equipo computarizado y una menor edad gestacional corregida, como principal factor para una mayor dosis.

Palabras clave: recién nacido; dosis de radiación; radiación; radiografías; factores de riesgo.

X-ray radiation dose and associated factors in neonates from the newborn unit of Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Introduction. Radiographs are still widely used, underestimating the risks. This situation is frequent in neonatal care units, generating radiation doses than in adults.

Objective. To quantify the received radiation doses when performing radiographs on neonates and the possible factors associated with higher doses.

Materials and methods. We performed an observational study of 160 neonates from the newborn unit of the *Hospital Universitario San Ignacio*, Bogotá, Colombia. We considered the input dose of each radiograph as the dependent variable. Patients were characterized and a multivariate analysis with multiple linear regression was performed to identify associated factors.

Results. We analyzed 160 newborns and 492 radiographs. The most frequent findings were male patients (n=87, 54.4%), cesarean delivery (n=122, 76.3%), and radiograph indication for respiratory distress (n=123, 24.9%). One-point eight percent of the patients (n=9) did not have radiograph indication. The most frequently taken radiograph was chest (322, 65.4%). Most radiographs were taken with a computerized equipment (n=352, 71.5%), compared to a digital one (n=140, 28.4%). The median input dose with computerized equipment was 0.112 mGy (0.022, 0.134 mGy), and with the digital equipment was 0.020 mGy (0.019, 0.022 mGy).

Conclusions. The general and specific absorbed radiation doses were measured in neonates with a computerized and a digital equipment. We identified higher doses with the computerized equipment. In addition, it was recognized the correlation between

Recibido: 10/08/2022

Aceptado: 17/07/2023

Publicado: 19/07/2023

Citación:

Ramírez D, Ramos V, Navarro S, Montealegre A, Arciniegas J. Dosis de radiación por radiografías y factores asociados en neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2023;43:343-51. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6668>

Correspondencia:

Diana Marcela Ramírez, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N° 40-62, piso 7, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfonos: (316) 877 6888 y (601) 594 6161, extensiones 2490, 2491 y 2492
diana.marcela88@gmail.com

Contribución de los autores:

Diana Ramírez: diseño del estudio, recolección de datos, análisis de resultados y evaluación estadística
Víctor Ramos: recolección de datos, análisis de resultados y evaluación estadística
Sandra Navarro: recolección de datos, análisis de resultados y evaluación estadística
Adriana Montealegre: diseño del estudio, análisis de resultados, evaluación estadística
Julia Arciniegas: diseño del estudio y recolección de datos
Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

Financiación:

El presente estudio no requirió ningún aporte económico y no fue financiado por entidad alguna.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses ni recibieron dinero de ninguna institución. El Hospital Universitario San Ignacio ofreció al grupo investigador todo el apoyo logístico necesario para llevar a cabo la recolección de datos y la elaboración del proyecto de investigación.

computerized radiography equipment with lower corrected gestational ages as the main factor for dose increase.

Keywords: Infant, newborn; radiation dosage; radiation; radiography; risk factors.

En las últimas décadas, la radiología diagnóstica ha venido en constante transformación y modifica día a día la práctica clínica con resultados sorprendentes. En la actualidad, se cuenta con estudios imagenológicos y, en ocasiones, se subestiman los riesgos que conlleva. En las unidades de cuidado neonatal, la edad de los pacientes es un factor crítico frente a la exposición a la radiación, por tres razones principales. La primera es que, durante el desarrollo fetal, se produce gran proliferación y diferenciación de los tejidos, y se sabe que estas células son más propensas a desarrollar cáncer inducido por radiación. La segunda es que se presume que este grupo etario tiene una esperanza de vida más larga. La tercera es que el tamaño corporal de los recién nacidos (especialmente, los prematuros) es pequeño, por lo cual el haz primario de radiación impacta sobre la gran mayoría de los órganos, lo que se traduce en una mayor dosis acumulativa (1-4).

Organizaciones internacionales, como la Comisión Internacional de Protección Radiológica y el Organismo Internacional de Energía Atómica, han establecido como un requisito fundamental, la optimización de la protección radiológica de los pacientes en el uso médico de las radiografías. En Estados Unidos, por ejemplo, la *U.S. Food and Drug Administration* lanzó una campaña para reducir la radiación en niños, creando estrategias para disminuir la cantidad de exposición de radiación en esta población. Este tipo de estrategias no existen en Colombia. Todas y cada una de estas organizaciones, leyes y resoluciones, apuntan a que cada institución debe contar con estimaciones de riesgo de acuerdo con los equipos disponibles, los métodos de medición, las técnicas, etc. (5,6).

En la radiografía convencional, la exposición de los pacientes de forma directa al haz de radiación se caracteriza, generalmente, mediante dos parámetros: la dosis de entrada en piel y el producto dosis-área. Sin embargo, aunque estas magnitudes no representan la dosis absorbida por el paciente, se recomienda su uso para establecer directrices o protocolos institucionales útiles para optimizar la protección contra la exposición radiológica de los pacientes. Estos esfuerzos de optimización deben priorizarse en función del riesgo potencial de efectos estocásticos para los pacientes, como aquellos que resultan por dosis elevadas en órganos o los que implican exposición de órganos más radiosensibles (7).

La estimación de la dosis de radiación en los neonatos de la población colombiana permite identificar riesgos y garantizar el uso de dosis óptimas para lograr el diagnóstico mediante radiografías. Esto pretende generar conciencia en el personal de salud acerca de las indicaciones de la toma de las radiografías y reducir el número de radiografías repetidas. Además, los valores de estas dosis pueden utilizarse como referencias, con el fin de comparar las dosis que reciben los pacientes en otras instituciones de salud, lo cual favorece la optimización de la técnica radiológica, aplicando medidas correctivas en procedimientos cuyas dosis sean superiores a las de referencia.

Por esto, el objetivo de este estudio fue cuantificar las dosis de radiación recibidas durante los estudios radiográficos y determinar los posibles factores de riesgo asociados en los neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia, teniendo en cuenta la exposición a la radiación directa y a la dispersa.

Materiales y métodos

La población de estudio corresponde a neonatos hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia, entre abril y septiembre de 2021. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos padres no desearon participar. Se determinó un tamaño de muestra de 160 pacientes. En primer lugar, los tecnólogos en radiología diligenciaron antes de la toma: número de historia clínica, miliamperios (mAs), kilovoltaje (kV), distancia del punto focal al paciente, espesor del paciente (medida anteroposterior en centímetros de cada cuerpo) y tipo de radiografía. Luego, se revisaron las historias clínicas para identificar variables clínicas y sociodemográficas, como: edad cronológica y corregida al momento de la toma de la radiografía, sexo, edad materna, peso y talla del día de la toma de la radiografía, vía de parto y enfermedades o condiciones relacionadas con la indicación del estudio. La información se registró en una base de datos REDcap (*Research Electronic Data capture*).

Las radiografías fueron tomadas con dos equipos de rayos X portátiles, uno con tecnología de radiografía computarizada y otro con radiografía digital directa.

Con los datos obtenidos, se cuantificó la dosis de entrada en piel, mediante la curva de rendimiento a 1 metro, en función del kilovoltaje de cada uno de los equipos portátiles de rayos X. La curva se obtuvo con medidas de Kerma en aire realizadas con una cámara de ionización de 3 ml. El Kerma de entrada en el paciente se determinó reemplazando el kilovoltaje usado en la radiografía en la curva de rendimiento, corrigiendo este valor según la distancia de foco a superficie y multiplicando por el miliamperaje. Finalmente, para calcular la dosis de entrada en la superficie, se multiplicó el Kerma por un factor de retrodispersión que correspondió al promedio de los factores de retrodispersión calculados con base en las mediciones realizadas de Kerma en aire y Kerma con retrodispersión. Esto se hizo sobre láminas de polimetilmetacrilato de 5, 6 y 7 cm de espesor, para kV de 57, 60 y 63 y mAs de 0,25, 0,5, 1, 1,2 y 1,6, con la cámara de ionización de 3 ml.

Se usó el *software* CALDose X, que utiliza el código Monte Carlo EGSnr para estimar las dosis recibidas por órganos y tejidos, y así, calcular la dosis efectiva teniendo en cuenta los factores de ponderación de tejido de la publicación 103 de la *International Commission on Radiation Protection* (6,8). En el CALDose X se introdujeron los parámetros técnicos y las magnitudes dosimétricas asociadas con las radiografías por analizar. Es necesario especificar el tipo de estructura anatómica, la proyección realizada y el tipo de filtro según el equipo. Posteriormente, se muestran los resultados de las dosis absorbidas en órganos y las dosis efectivas. Para las estimaciones mostradas en este trabajo, se introdujeron los valores promedio de estas magnitudes para cada equipo y tipo de radiografía. Los riesgos de incidencia y mortalidad por cáncer también son proporcionados por CALDose X. Para su estimación se considera el riesgo atribuible de por vida según el número de casos por cada 100.000 personas expuestas a una dosis de 100 mGy, de acuerdo con lo publicado por el *National Research Council* (9).

Para medir la dosis de radiación dispersa recibida por los neonatos vecinos, se utilizó una cámara de ionización de marca Fluke, modelo Victoreen, dispuesta a un metro de la superficie del paciente en dirección horizontal, ya que esta es la distancia mínima a la cual se encuentran las incubadoras contiguas. Se obtuvo una tasa de dosis equivalente en unidades de $\mu\text{Sv/h}$ y se multiplicó por el tiempo de exposición (tiempo de disparo en

horas). Para estimar la dosis efectiva en μSv , se estableció un factor de ponderación igual a uno para la calidad de la radiación usada. Además, a la distancia de medición y teniendo en cuenta las dimensiones de los pacientes, se puede considerar que la exposición de todo el cuerpo es uniforme.

Se realizó un estudio observacional de cohorte concurrente. Las variables cuantitativas se expresaron en términos de medias con desviación estándar o medianas con rango intercuartílico, según su distribución, mientras que las variables cualitativas se mostraron como frecuencias absolutas y relativas. Se usó el programa Stata para el análisis estadístico.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Universitario San Ignacio.

Resultados

En el estudio se incluyeron 160 pacientes entre abril y septiembre de 2021. En el cuadro 1, se describen las características generales de los neonatos que requirieron al menos una radiografía durante su estancia en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio.

Se tomaron 492 radiografías en los 160 pacientes, con diferentes indicaciones para el estudio. Como principal indicación, se encontró dificultad respiratoria en 123 (24,9 %) neonatos, seguida de verificación de la localización de un catéter central en 59 (11,9 %) y, en tercer lugar, intolerancia a la nutrición entérica en 32 (6,5 %). En 9 (1,8 %) de ellos, no se encontró indicación para la toma de la radiografía. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino ($n = 87$; 54,4 %) y la vía del parto más frecuente fue la cesárea ($n = 122$; 76,3 %).

Cuadro 1. Características de los neonatos que requirieron radiografías durante su estancia en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio ($n = 160$).

Variables cuantitativas	Media $\pm$ DE, mediana (RIC)
Edad gestacional al nacer (semanas)	37 (34 - 38)
Edad gestacional corregida al momento de tomar la radiografía (semanas)	37,2 (34 - 39,1)
Edad cronológica al momento de toma de la radiografía (días)	5 (1 - 24)
Peso al nacer (gramos)	2583 (2053 - 3123)
Peso al momento de la toma de la radiografía (gramos)	2530 (1883 - 3110)
Talla al nacer (cm)	46 (42,3 - 49)
Talla al momento de la toma de la radiografía (cm)	46 (42 - 49)
Edad materna (años)	28 $\pm$ 6,7
Variables cualitativas	n (%)
Sexo masculino	87 (54,4)
Nacimiento por cesárea	122 (76,3)
Características de las radiografías tomadas	
Indicaciones de las radiografías	n (%)
Dificultad respiratoria	123 (24,8)
Verificación de localización de catéteres centrales	59 (11,9)
Intolerancia a la nutrición entérica	32 (6,5)
Enterocolitis necrosante	27 (5,5)
Cardiopatía congénita	10 (2)
Malformaciones congénitas	6 (1,2)
Otras indicaciones	322 (65,1)
Ninguna	9 (1,8)
Tipo de radiografía	n (%)
Radiografía de tórax	322 (65,4)
Radiografía de abdomen	166 (33,7)
Otras radiografías (clavícula, cráneo, etc.)	4 (0,8)
Número de radiografías	Mediana (RIC) (mínimo-máximo)
Por paciente	2 (1,5) (1- 30)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

La radiografía de tórax fue la que se tomó con mayor frecuencia ($n=322$; 65,4 %), seguida de la radiografía de abdomen ($n=166$; 33,7 %) y otras, como radiografías de clavículas, cráneo y extremidades ($n=4$; 0,8 %). La mediana para el número de radiografías por paciente fue de dos, con un mínimo de una radiografía por paciente y un máximo de 30 radiografías. En el cuadro 1, se describen las características de las radiografías tomadas.

El Hospital Universitario San Ignacio cuenta con dos equipos portátiles: un equipo en modalidad de radiografía computarizada y el digital directo. El mayor porcentaje de radiografías se tomó con el equipo computarizado ($n=352$; 71,5 %) y el resto con el digital directo ($n=140$; 28,4 %).

En el cuadro 2, se describe la dosis de entrada para el grupo poblacional y para cada equipo, el computarizado y el digital, respectivamente. Se encontró que la mediana de la dosis de entrada fue de 0,095 (0,022 - 0,126) mGy. La mediana de la dosis de entrada con el equipo computarizado fue de 0,112 mGy (rango: 0,022- 0,134) y con el equipo digital fue de 0,020 mGy (rango: 0,019-0,022).

Los valores técnicos y las magnitudes dosimétricas relacionadas con la técnica usada para la toma de radiografías, y el cálculo de las dosis efectivas, se muestran en el cuadro 3. Se relacionan los valores promedio, la dosis de entrada efectiva y el producto dosis-área (obtenido sólo en el equipo digital).

Los valores obtenidos de las dosis efectivas estimadas se presentan en el cuadro 4. Con el equipo digital se pueden obtener dos valores de dosis efectiva debido a que este cuenta con un medidor de producto dosis-área, ausente en el equipo computarizado. La comparación de los valores de dosis efectiva entre los dos equipos se debe hacer con base en la misma magnitud que, en este caso, es la dosis de entrada en la superficie.

Cuadro 2. Dosis de entrada en la superficie

Dosis de entrada en piel	Mediana (RIC)
Dosis de entrada general (mGy)	0,095 (0,022 – 0,126)
Dosis de entrada (mGy) equipo CR	0,112 (0,022 – 0,134)
Dosis de entrada (mGy) equipo DR	0,020 (0,019 – 0,022)

RIC: rango intercuartílico; CR: radiografía computarizada;
DR: radiografía digital

Cuadro 3. Parámetros técnicos y magnitudes dosimétricas para calcular las dosis efectivas

Equipo	Examen	Corriente (V)	Potencia (mA)	Dosis de entrada en la superficie (mGy)	Producto dosis-área (Gy·cm ²)
CR	Tórax AP	60	0,25	0,023	-----
	Abdomen AP	60	0,25	0,021	-----
DR	Tórax AP	60	1	0,108	0,004
	Abdomen AP	60	1,2	0,113	0,005

CR: radiografía computarizada; DR: radiografía digital; AP: antero-posterior; DPA: producto dosis-área

Cuadro 4. Dosis efectivas estimadas

Equipo	Examen	Magnitud usada	Dosis efectiva (mSv)
CR	Tórax AP	Dosis de entrada en la superficie	0,019
	Abdomen AP	Dosis de entrada en la superficie	0,021
DR	Tórax AP	Dosis de entrada en la superficie	0,004
	Abdomen AP	Dosis de entrada en la superficie	0,004
	Tórax AP	Producto dosis-área	0,007
	Abdomen AP	Producto dosis-área	0,009

CR: radiografía computarizada; DR: radiografía digital; AP: antero-posterior

La dosis efectiva que reciben los pacientes por una radiografía de tórax es 4,75 veces mayor con el equipo computarizado que con el digital y, asimismo, por una radiografía de abdomen, es 5,25 veces mayor. Con el equipo digital, las dosis efectivas obtenidas con base en el producto dosis-área, son mayores a las obtenidas con la dosis de entrada en la superficie. Esto implicaría que calcular las dosis efectivas con base en la dosis de entrada en la superficie, hace subestimarlas con un factor de 2.

Lo anterior teniendo en cuenta que el producto dosis-área es un valor medido directamente, que caracteriza la salida del haz y el tamaño del campo utilizado, y además, que se verifica durante los controles de calidad del equipo, mientras que la estimación de la dosis de entrada en la superficie implica una incertidumbre mayor, por los cálculos necesarios y el ajuste del rendimiento.

Una vez calculadas las respectivas dosis efectivas, se determinaron las dosis absorbidas en los diferentes órganos, tanto para la radiografía de tórax como para la de abdomen, y con los equipos computarizado y digital. También, se identificaron probabilidades de riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer según el sexo y por cada grupo mencionado. En lo que respecta a la probabilidad de riesgo radiológico, en orden de relevancia, los órganos que presentan mayor riesgo con una radiografía de tórax son glándula mamaria, timo y pared cardíaca, y con una de abdomen, son hígado, colon y estómago. Se evidenció mayor probabilidad de riesgo de incidencia y de mortalidad por cáncer en los grupos cuyos estudios radiográficos se tomaron con el equipo computarizado, en comparación con el digital.

El promedio de la dosis de radiación dispersa para algunas de las radiografías fue de 4,17 (0,3-18,7). Se estimó que una dosis equivalente por radiación dispersa y, por ende, dosis efectiva por radiación dispersa, fue de $2,3 \times 10^{-7}$ mSv. Este valor se considera poco significativo respecto a los valores de dosis efectivas por la toma de una radiografía, ya que es cinco veces menor que la dosis efectiva estimada.

Se realizó un análisis multivariado con regresión lineal múltiple. La variable dependiente fue la dosis de entrada generada por cada radiografía, y las variables independientes fueron edad cronológica, edad corregida al momento de la toma de la radiografía, sexo, peso al nacer, talla al nacer y tipo de equipo. Con este análisis, se pudo identificar que la toma de una radiografía con el equipo computarizado aumenta la dosis de entrada en la superficie en 0,174 mGy. Además, se puede considerar que la dosis depende más de la madurez del neonato, ejemplificada por la edad gestacional corregida al momento del estudio, que por otros factores adicionales. Este modelo fue el más parsimonioso y explicó la dosis de entrada en la superficie en un 53 %.

Posteriormente, se validaron los coeficientes para cada variable independiente del modelo, con la prueba estadística t de Student. Se encontró que las variables tipo de equipo y edad gestacional corregida, tienen una relación lineal con la dosis de entrada en la superficie final. La interacción entre la edad gestacional corregida y el uso del equipo computarizado fue estadísticamente significativa ($p=0,019$). Por cada semana que disminuye la edad gestacional corregida, se evidencia un aumento de la dosis de entrada en la superficie a razón de 0,0024 mGy con el equipo computarizado (cuadro 5).

Cuadro 5. Resumen del modelo

Modelo	Número de radiografías	R ²	R ² ajustado	Error estándar de la estimación		
1	492	0,5315	0,5287	0,1707		
Modelo		Coeficientes no estandarizados		t	P > (t)	Intervalo de confianza 95 %
		B	Error estándar			
1	(Constante)	0,008	0,0335	0,24	0,810	-0,5771 a 0,0738
	Tipo de equipo 1	0,1741	0,3737	4,66	0,000	0,1007 a 0,2475
	EGC	0,0003	0,0009	0,42	0,676	-0,001 a 0,0021
	Interacción	-0,0024	0,0010	-2,36	0,019	-0,0043 a -0,0004

* Variable dependiente: dosis de entrada en piel; EGC: edad gestacional corregida

Discusión

El uso diagnóstico de radiografías en la práctica clínica se sigue presentando con igual o mayor frecuencia a nivel mundial, pero se subestiman los riesgos que conlleva, en especial, en las unidades de cuidado neonatal. Esta práctica genera un riesgo mayor por exposición a la radiación que en los adultos debido a: mayor expectativa de vida, mayor tiempo de vulnerabilidad por mayor proliferación y diferenciación celular en esta etapa, y mayor impacto del haz de rayos X sobre los tejidos por su pequeño tamaño (1-4).

A nivel mundial, en los estudios y descripciones se identifican como principales factores de riesgo en pacientes que se exponen a radiación: edad cronológica, edad gestacional corregida, peso al nacer y al momento de la toma de radiografía, talla al nacer y al tomar la radiografía, así como valores técnicos dosimétricos al usar los equipos de radiología. Sin embargo, cabe anotar que estos estudios no incluyen las variables mencionadas en la cuantificación de las dosis mediante datos estadísticos por regresión lineal múltiple (10-13).

Con las variables analizadas, se encontró correlación entre los resultados y las características generales de la población neonatal, como gran frecuencia de enfermedades respiratorias, especialmente en neonatos de sexo masculino nacidos por cesárea, siendo la radiografía de tórax la más solicitada.

En la población de estudio, los principales factores que incidieron en el aumento de dosis de radiación fueron la edad gestacional corregida y el uso del equipo computarizado.

El mayor porcentaje de radiografías se tomó con el equipo computarizado (n=352; 71,5 %), en comparación con el equipo digital (n=140; 28,4 %), debido a que por protocolo institucional el equipo digital está destinado a pacientes con aislamientos microbiológicos específicos y casos sospechosos o confirmados de infección por SARS-CoV-2, condiciones menos frecuentes en los neonatos.

La dosis de entrada en la superficie fue de 0,112 mGy (0,022-0,134 mGy) con el equipo computarizado y de 0,020 mGy (0,019-0,02 mGy) con el equipo digital. Se obtuvo una dosis de entrada en la superficie 5,6 veces mayor con el equipo computarizado, ya que la tecnología del dispositivo digital permite que la radiografía tenga mejor calidad con menores valores de carga y, por ende, menor dosis de entrada.

Se detectó que en el 1,8 % de los casos no se tenía indicación específica para la toma de la radiografía. Con la comparación entre las dosis aportadas por estos dos tipos de equipos, fue evidente el aumento

de la dosis de radiación al utilizar el equipo computarizado, así, cobra relevancia el concepto expuesto por la Sociedad Latinoamericana de Radiología Pediátrica, de que todas las exposiciones a la radiación deben mantenerse tan bajas como sea razonablemente posible (*As Low As Reasonably Achievable*, ALARA). Por lo tanto, estos hallazgos pueden ser una oportunidad para reconocer la importancia de optimizar los registros clínicos que justifiquen las indicaciones e interpretación de los estudios, con el fin de disminuir la toma de radiografías innecesarias e, incluso, modificar la elección del estudio por otro que genere menos radiación (2,14,15).

En un estudio en México se encontró que es posible reducir la dosis de radiación en más del 40 % en una población neonatal, sin que esto tenga ningún efecto sobre la calidad de las radiografías de tórax. Esto es posible mediante la modificación de la técnica convencional (aumento de kV y disminución de mAS) y con la adición de un filtro adicional. La consideración de esta posibilidad es relevante para mejorar la calidad en futuras atenciones (11).

Es importante mencionar que el Hospital Universitario San Ignacio cuenta con procesos rigurosos de control de calidad para cada equipo que son aplicados anualmente. La Resolución 482 de 2018 establece un control bianual para garantizar el buen desempeño de los equipos (16).

En la literatura científica regional actual, hay un estudio publicado por la Universidad de Antioquia, en el cual no se encontraron diferencias significativas en las dosis efectivas calculadas para el equipo computarizado. Sin embargo, con el análisis de las variables adicionales evaluadas en el presente trabajo (peso, talla, edad gestacional, tipo de parto, tipo de radiografía, tipo de equipo empleado), se demostró que la interacción entre menores edades gestacionales corregidas y el uso de un equipo computarizado influye significativamente en el aumento de la dosis efectiva. Asimismo, se estimaron las dosis de entrada, de dispersión, absorbidas y efectivas, y se identificaron factores que influyen directamente sobre el aumento de estas dosis (17).

Reconociendo el impacto que tienen los estudios radiológicos en la población neonatal, se propone idear investigaciones de seguimiento que permitan dilucidar el impacto a largo plazo de la radiación en pacientes con mayor número de estudios radiológicos y conformar estrategias de chequeo, para sensibilizar a todos los profesionales implicados sobre la importancia del proceso. Además, sería útil realizar estudios similares en cada institución para evaluar las dosis y los riesgos, de acuerdo con las características de la población y el tipo de equipo disponible.

Las dosis de radiación recibidas por los neonatos para la toma radiográfica con un equipo de tecnología computarizada, es mayor en comparación con las radiografías tomadas con tecnología digital. Por esta razón, las instituciones que cuentan con estos dos tipos de tecnología deben adoptar medidas para hacer uso de la tecnología digital en la toma de radiografías en las unidades de cuidado neonatales.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Servicio de Neonatología, a la dirección y los tecnólogos del Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas del Hospital Universitario San Ignacio; también, a la doctora Lina María Díaz, por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Comunicando los riesgos de la radiación en radiodiagnóstico pediátrico. Ginebra: OMS; 2016. p. 3-9.
2. Renedo S. Riesgos de la radiación en imágenes pediátricas. *Neumol Pediatr*. 2015;10:54-7. <https://doi.org/10.51451/np.v10i2.360>
3. Little MP, Wakeford DR, Tawn EJ, Bouffler SD, Berrington A. Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: Why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology*. 2009;251:6-12. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511081686>
4. Tubiana M, Feinendegen LE, Chichuan Y, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent experimental data. *Radiology*. 2009;25:13-22. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511080671>
5. Balancini B. Conociendo acerca de la radiación en los niños. *Med Infant*. 2008;XIV:194-9.
6. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP; 2007. Publication 103. Fecha de consulta: 1° de marzo de 2020. Disponible en: https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP_%20Publication_%20103
7. International Commission on Radiological Protection. Diagnostic reference levels in medical imaging. ICRP; 2017. Publication 135. Fecha de consulta: 1° de marzo de 2020. Disponible en: https://www.icrp.org/publication.asp?id=icrp_%20publication_%20135
8. Kramer R, Khoury H, Vieira JW. CALDose X - A software tool for the assessment of organ and tissue absorbed doses, effective dose and cancer risks in diagnostic radiology. *Phys Med Biol*. 2008;53:6437-59. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/22/011>
9. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation – BEIR VII. Washington, DC.: The National Academies Press; 2005.
10. Olgar T, Onal E, Bor D, Okumus N, Atalay Y, Turkyilmaz, *et al*. Radiation exposure to premature infants in a neonatal intensive care unit in Turkey. *Korean J Radiol*. 2008;9:416-9. <https://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.5.416>
11. Hinojos-Armendáriz VI, Mejía-Rosales SJ, Franco-Cabrera MC. Optimization of radiation dose and image quality in mobile neonatal chest radiography. *Radiography*. 2018;24:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2017.09.004>
12. Dabin J, Struelens L, Vanhavere F. Radiation dose to premature new-borns in the Belgian neonatal intensive care units. *Radiat Prot Dosimetry*. 2014;158:28-35. <https://doi.org/10.1093/rpd/nct184>
13. De Sousa MA, da Silva TA, Khoury HJ, Mendes JN, Kawaoka JP. Risks of radiographic procedures for neonates admitted to a public hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Radiol Bras*. 2008;41:325-9. <https://doi.org/10.1590/s0100-39842008000500011>
14. Radiologyinfo.org. Dosis de radiación en exámenes de rayos X y TAC. Qué son los rayos X y qué hacen. 2016. Fecha de consulta: 1° de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/es/info/safety-xray>
15. Minkels TJM, Jeukens CR, Andriessen P, van der Linden AN, Dam AJ, van Straaten HL, *et al*. Dose evaluation for digital X-ray imaging of premature neonates. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017;177:440-9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx062>
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 0000482 de 2018. Bogotá: Minsalud; 2018. p. 46.
17. Arrieta A. Dosimetría y riesgo radiológico para neonatos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Medellín: Universidad Nacional de Colombia; 2012. p. 1-42.

Artículo original

Caracterización molecular del dominio de la hélice del gen *k13* de *Plasmodium falciparum* en muestras de comunidades nativas de Condorcanqui, Amazonas, Perú

Julio Sandoval-Bances¹, Milagros Saavedra-Samillán¹, Sonia Huyhua-Gutiérrez^{1,2}, Luis M. Rojas³, Sonia Tejada-Muñoz^{1,2}, Rafael Tapia-Limonchi^{1,4}, Stella M. Chenet^{1,4}

¹ Instituto de Enfermedades Tropicales, Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, Trujillo, Chachapoyas, Perú

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, Trujillo, Chachapoyas, Perú

³ Dirección Regional de Salud de Amazonas, Chachapoyas, Perú

⁴ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

Recibido: 25/01/2023

Aceptado: 25/07/2023

Publicado: 27/07/2023

Citación:

Sandoval-Bances J, Saavedra-Samillán M, Huyhua-Gutiérrez S, Rojas LM, Tejada-Muñoz S, Tapia-Limonchi R, et al. Caracterización molecular del dominio de la hélice del gen *k13* de *Plasmodium falciparum* en muestras de comunidades nativas de Condorcanqui, Amazonas, Perú. Biomédica. 2023;43:352-9.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6849>

Correspondencia:

Stella Maris Chenet, Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco 15039, Lima, Perú
Teléfono: (+51) (928) 638 490
stella.chenet@urp.edu.pe

Contribución de los autores:

Rafael Tapia-Limonchi y Stella M. Chenet: concepción y diseño del proyecto, obtención del financiamiento y revisión crítica
Julio Sandoval-Bances y Milagros Saavedra-Samillán: ejecución del proyecto y redacción del artículo
Julio Sandoval-Bances y Luis M. Rojas: recolección de muestras, análisis e interpretación de datos
Sonia Huyhua y Sonia Tejada-Muñoz: logística para la obtención de muestras y revisión crítica del artículo
Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final.

Financiación:

Los autores realizaron sus investigaciones con el apoyo del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma y del Instituto de Enfermedades Tropicales de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas. Este estudio fue financiado por el contrato No: 050-2021-FONDECYT, en el marco del proyecto "Metagenómica en vectores de la región amazónica: identificando focos potenciales de las enfermedades emergentes y re-emergentes" (METAVEC), y por el proyecto N° 144-2022-FMH-D "Vigilancia molecular de *Plasmodium* en comunidades nativas de la región Condorcanqui, Amazonas".

Conflicto de intereses:

No hubo ningún conflicto de interés por parte de los investigadores.

Introducción. La resistencia de *Plasmodium falciparum* a diferentes fármacos antipalúdicos es un obstáculo para eliminar la enfermedad. El genotipo resistente de *P. falciparum* a la artemisinina puede evaluarse examinando los polimorfismos en el dominio de la hélice del gen *Pfk13*. La Organización Mundial de la Salud recomienda utilizar estas mutaciones como marcadores moleculares para detectar la resistencia a la artemisinina en países donde la malaria por *P. falciparum* es endémica.

Objetivo. Identificar mutaciones relacionadas con la resistencia a artemisinina presentes en el dominio de la hélice del gen *k13* de *P. falciparum*.

Materiales y métodos. Mediante la detección pasiva de casos, se recolectaron 51 muestras positivas por microscopía para *Plasmodium*, provenientes de seis comunidades del distrito de Río Santiago en Condorcanqui, Amazonas. Se realizó la confirmación molecular de la especie mediante PCR en tiempo real y el dominio de la hélice del gen *Pfk13* se amplificó y secuenció por electroforesis capilar. Las secuencias obtenidas se compararon con la cepa de referencia 3D7 de fenotipo silvestre.

Resultados. Se confirmó un total de 51 muestras positivas para *P. falciparum*, provenientes de las comunidades de Ayambis, Chapiza, Palometa, Muchinguis, Alianza Progreso y Caterpiza. Después del alineamiento de las secuencias de ADN, se determinó que las muestras no presentaron mutaciones asociadas con resistencia en el gen *K13*.

Discusión. Los resultados obtenidos son coherentes con estudios similares realizados en otros países de Sudamérica, incluyendo Perú. Estos datos proporcionan una línea base para la vigilancia molecular de resistencia a artemisinina en la región Amazonas y refuerzan la eficacia de la terapia combinada con artemisinina en esta área.

Palabras clave: *Plasmodium falciparum*; malaria; resistencia a medicamentos; ecosistema amazónico; Perú.

Molecular characterization of the *Plasmodium falciparum* *k13* gene helix domain in samples from native communities of Condorcanqui, Amazonas, Perú

Introduction. Resistance of *Plasmodium falciparum* to different antimalarial drugs is an obstacle to disease elimination. The artemisinin-resistant genotype of *P. falciparum* can be assessed by examining polymorphisms in the helix domain of the *Pfk13* gene. The World Health Organization recommends these mutations as molecular markers to detect artemisinin-resistant in countries where *P. falciparum* malaria is endemic.

Objective. To identify artemisinin resistance-related mutations present in the helix domain of the *P. falciparum* *k13* gene.

Materials and methods. We collected a total of 51 samples through passive case detection, positive for *Plasmodium* by microscopy, from six communities in the district of Río Santiago in Condorcanqui, Amazonas. Molecular species confirmation was performed by real-time PCR and *Pfk13* helix domain was amplified and sequenced by capillary electrophoresis. The obtained sequences were compared with the wild type 3D7 reference strain.

Results. A total of 51 positive samples were confirmed for *P. falciparum* from the communities of Ayambis, Chapiza, Palometa, Muchinguis, Alianza Progreso and Caterpiza. DNA sequences alignment showed the absence of resistance-associated mutations in the *k13* gene of the collected samples.

Discussion. The obtained results are consistent with similar studies conducted in other South American countries, including Perú, so these data provide a baseline for artemisinin-

resistance molecular surveillance in the Amazon region and reinforce the efficacy of artemisinin-based combination therapy in this area.

Key word: *Plasmodium falciparum*; malaria; drug resistance; Amazonian ecosystem; Perú.

La malaria es una enfermedad parasitaria transmitida por mosquitos hembra del género *Anopheles*. La mayoría de los casos de malaria complicada y muertes reportadas, principalmente en niños menores de cinco años, son causados por la especie *Plasmodium falciparum* (1).

En Latinoamérica, el tratamiento actual para la infección por *P. falciparum* es la terapia combinada basada en artemisinina (*Artemisinin-based combination therapy*) (2). Estas terapias combinan un derivado de la artemisinina y un fármaco asociado, como lumefantrina, mefloquina, amodiaquina, piperaquina o pironaridina. Estos tratamientos han contribuido a reducir la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el paludismo (3). Sin embargo, históricamente *P. falciparum* ha presentado resistencia a casi todos los antipalúdicos disponibles, por lo cual se requiere conocer adecuadamente la eficacia de los medicamentos antipalúdicos (2).

La resistencia de *P. falciparum* a la artemisinina, definida como un retraso en la eliminación de los parásitos del torrente sanguíneo, fue reportada por primera vez en la frontera entre Tailandia y Camboya, y en 10 años, las cepas resistentes a artemisinina se extendieron rápidamente en toda la cuenca del río Mekong, lo que resultó en grandes desafíos para la prevención y el tratamiento de la malaria (4). Los estudios de asociación genómica vincularon un locus en el cromosoma 13 de *P. falciparum* con la resistencia a artemisinina, específicamente, el dominio de la hélice del gen que codifica para la proteína Kelch — *Pfk13* (5). Las mutaciones relacionadas con la resistencia a artemisinina en el dominio de la hélice del gen *Pfk13* son ocho (P441L, F446I, S449A, N458Y, P553L, V568G, P574L y L675V) asociadas con retraso en la eliminación del parásito en sangre, y cinco (Y493H, R539T, I543T, R561H y C580Y) relacionadas con resistencia *in vitro*, *in vivo* o en ambos (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar estas mutaciones para detectar la presencia de resistencia a la artemisinina en países donde la malaria por *P. falciparum* es endémica. Asimismo, sugiere realizar la vigilancia molecular de forma regular en lugares donde no se pueden llevar a cabo estudios clínicos por otras causas, como su aislamiento geográfico (1).

Las mutaciones reportadas del gen *Pfk13* varían en diferentes regiones. Por ejemplo, en Camboya, Vietnam y Laos, la mutación C580Y es dominante ya que tiene la prevalencia más alta, con un 50 %; en la frontera entre Tailandia y Myanmar, se ha reportado resistencia a la artemisinina con un mayor número de mutaciones C580Y y menor número de mutaciones N458Y (6); y en África, la mutación más común y específica es la A578S (7). En Sudamérica, se han encontrado parásitos mutantes C580Y, reportados en Guyana (8).

Las investigaciones han revelado que la mutación C580Y en Guyana no se propagó desde el sudeste asiático, sino que emergió en el Escudo Guayanés de forma independiente (3,8). Es por ello que el sudeste asiático y el Escudo Guayanés son considerados puntos críticos para la resistencia a los medicamentos antipalúdicos, lo que se ha evidenciado anteriormente con la resistencia a cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina (9).

La artemisinina y sus derivados se asocian con otros medicamentos antipalúdicos para retrasar el desarrollo de resistencia. Por ello, existe la preocupación de que la reducción de la sensibilidad a la artemisinina

conduzca al desarrollo de resistencia de los parásitos a los medicamentos asociados que juegan un papel crucial en la eficacia general de las terapias combinadas de artemisinina (3,8).

Actualmente, los tratamientos combinados son eficaces. Sin embargo, la aparición y expansión de parásitos resistentes a la artemisinina podrían afectar su eficacia general (8), sobre todo en áreas de poca transmisión, donde la eliminación de la malaria está en curso (2).

En Perú, la política de tratamiento contra *P. falciparum* basado en combinaciones con artemisinina se implementó en el 2001 (10). De acuerdo con la norma técnica vigente, el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* consiste en una combinación de mefloquina (12,5 mg/kg/día durante dos días) más artesunato (4 mg/kg/día durante tres días) y primaquina (10 mg/kg/día para adulto y 0,75 mg/kg/día para niños durante un día) (11). No obstante, en los últimos años no se han realizados estudios clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento combinado de mefloquina y artesunato en pacientes con *P. falciparum* en el Amazonas. Este trabajo es el primer reporte sobre vigilancia molecular de la resistencia a artemisinina en el departamento de Amazonas y será útil para orientar los esfuerzos para eliminar la malaria en Perú.

Materiales y métodos

Obtención de muestras y sitio de estudio

Las muestras, recolectadas en papel filtro siguiendo los procedimientos estándar de la OMS (12), fueron proporcionadas por la Dirección Regional de Salud, mediante la detección pasiva de casos durante el periodo 2019-2022. Se obtuvieron muestras positivas para *Plasmodium*, identificadas por microscopía, provenientes de seis comunidades del distrito de Río Santiago, provincia Condorcanqui, departamento del Amazonas (figura 1).

El sitio de estudio fue el distrito Río Santiago, donde se presenta un clima tropical húmedo con temperaturas que pueden alcanzar los 35 °C, precipitación media anual alrededor de 4.800 mm y humedad relativa superior al 90 %. La temporada de lluvias ocurre entre octubre y diciembre, pero podría durar hasta mayo (13).

Las muestras se recolectaron en las siguientes comunidades: en el 2019, en Ayambis (n = 5); en el 2020, en Ayambis (n=1) y Chapiza (n=13); en el 2021, en Alianza Progreso (n=7), Muchinguis (n=1) y Palometa (n=1); y en el 2022, en Alianza progreso (n=19), Chapiza (n=1) y Caterpiza (n=3).

Extracción de material genético

La extracción de ADN se realizó utilizando el QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, EEUU), según las instrucciones del fabricante. El ADN obtenido se almacenó a -20 °C.

PCR en tiempo real para identificar *Plasmodium falciparum*

Para la detección de *P. falciparum* se empleó la técnica de PCR en tiempo real, según Rougemont *et al.*, 2004. La muestra se consideró positiva mediante la identificación del número del ciclo de amplificación (Ct) en el que se evidenció la emisión de fluorescencia del reportero. Si la señal fluorescente no se detectaba en 40 ciclos (Ct ≥ 40), la muestra se consideraba negativa (14).

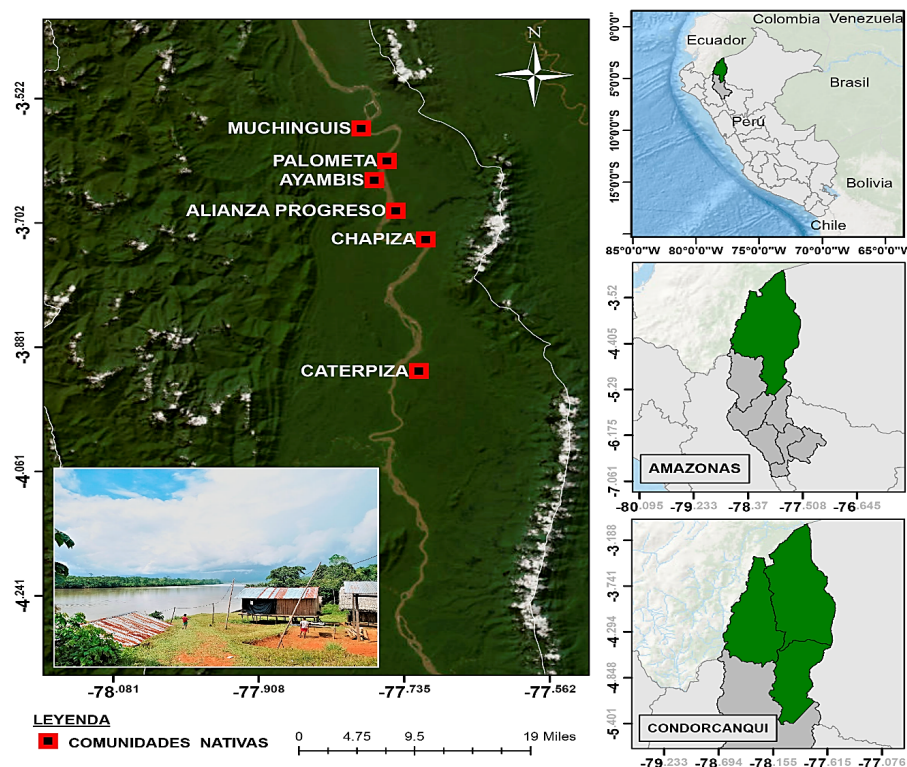


Figura 1. Mapa de los sitios de recolección en el distrito de Río Santiago, Provincia de Condorcanqui, Amazonas, Perú. Se muestran las comunidades nativas ubicadas a lo largo del río Santiago: Palometa, Ayambis, Chapiza, Alianza Progreso, Muchinguis y Caterpiza.

Genotipificación del dominio de la hélice del gen *Pfk13* mediante PCR anidada

El dominio de la hélice del gen *Pfk13* fue amplificado por PCR anidada en muestras con un ciclo de amplificación inferior a 40, de acuerdo con un protocolo previamente reportado (8). Para la primera PCR el volumen fue de 30 µl, usando 4 µl de ADN, solución tampón 1X, 2 mM de $MgCl_2$, 0,2 mM de dNTP, 0,5 µM de cada cebador: *forward* (*K13Pf_F1* 5'GCAAATAGTATCTCGAAT-3') y *reverse* (*K13Pf_R1* 5'CTGGGAAGTAATAATAAGAT-3') y una unidad de *Platinum Taq polymerase* (Invitrogen); el volumen final se completó con agua libre de nucleasas. Para la segunda PCR, los cebadores utilizados fueron: *K13Pf_F2* 5'GATAAACAAGGAAGAATATTCT-3' y *K13Pf_R2* 5'CGGAATCTAATATGTTATGTTCA-3'. Se utilizaron las mismas concentraciones de la primera reacción. Las condiciones de corrida fueron las mismas que se indican en el protocolo previamente reportado (8).

La amplificación se realizó con el termociclador SimpliAmp™ Thermal Cycler (Applied Biosystems). Los productos de PCR se visualizaron en geles con agarosa al 2 % y con ayuda de un transiluminador.

Purificación y secuenciación

Los productos de la PCR fueron purificados con el kit Exo-CIP™ (New England Biolabs) y secuenciados con el kit BigDye™ Terminator (Thermo Fisher Scientific). Los cebadores para la secuenciación fueron los mismos que los usados en la segunda PCR. Los productos amplificados se

secuenciaron mediante electroforesis capilar en el equipo 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems™).

Análisis bioinformático

Los electroferogramas fueron analizados en el *software* Geneious Prime v.2022.2.1 (Biomatters Inc, Newark). La secuencia de referencia fue la 3D7 (PF3D7_1343700 K13) obtenida de la base de datos *del National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación PI 15-2022 de la Facultad de Medicina “Manuel Huamán Guerrero” de la Universidad Ricardo Palma. Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada participante o de sus asesores legales. Los métodos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices y normas pertinentes.

Resultados

Muestra y amplificación por PCR en tiempo real

Desde diciembre del 2019 hasta junio del 2022, se obtuvieron 51 muestras de seis comunidades nativas del distrito de Río Santiago. Las muestras se confirmaron por PCR en tiempo real, siendo todas positivas para *P. falciparum*, con ciclos de amplificación inferiores a 35.

Amplificación por PCR anidada y secuenciación

En todas las muestras se amplificó el dominio de la hélice del gen *Pfk13* por PCR anidada con un tamaño del producto de 700 pares de bases. Los 51 aislamientos se secuenciaron con éxito y se evaluaron los siguientes polimorfismos del gen *Pfk13*: P441L, F446I, N458Y, M476I, Y493H, R539T, I543T, P553L, R561H, V568G, P574L, C580Y y A675V. Todos los aislamientos de *P. falciparum* presentaron el alelo de tipo silvestre 3D7 en el dominio de la hélice del gen *Pfk13*, por lo que no se evidenciaron mutaciones en ninguna de las muestras analizadas (cuadro 1).

Cuadro 1. Ausencia de mutaciones en el dominio de la hélice del gen *K13*, en muestras de las comunidades nativas de Condorcanqui. Se exhibe el alelo de fenotipo silvestre 3D7 para todas las muestras.

Posición del codón	Aminoácido silvestre / mutado	Comunidades						Resultado
		Progreso n ₂₀₂₁₌₇ n ₂₀₂₂₌₁₉	Ayambis n ₂₀₁₉₌₅ n ₂₀₂₀₌₁	Caterpiza n ₂₀₂₂₌₃	Chapiza n ₂₀₂₀₌₁₃ n ₂₀₂₂₌₁	Muchinguis n ₂₀₂₁₌₁	Palometa n ₂₀₂₁₌₁	
441	P / L	P	P	P	P	P	P	WT
446	F / I	F	F	F	F	F	F	WT
458	N / Y-I	N	N	N	N	N	N	WT
476	M / I-V	M	M	M	M	M	M	WT
493	Y / H	Y	Y	Y	Y	Y	Y	WT
539	R / T	R	R	R	R	R	R	WT
543	I / T	I	I	I	I	I	I	WT
553	P / L	P	P	P	P	P	P	WT
561	R / H	R	R	R	R	R	R	WT
568	V / G	V	V	V	V	V	V	WT
574	P / L	P	P	P	P	P	P	WT
580	C / Y	C	C	C	C	C	C	WT
675	A / V	A	A	A	A	A	A	WT

P: prolina, L: leucina, F: fenilalanina, I: isoleucina, N: asparagina, Y: tirosina, M: metionina, V: valina, H: histidina, R: arginina, T: treonina, G: glicina, C: cisteína, A: alanina, N: número de muestras, WT: Wild type (fenotipo silvestre)

Discusión

La artemisinina es un fármaco antipalúdico que se usa principalmente para el tratamiento contra la malaria en países endémicos. Sin embargo, hay un problema emergente de resistencia a este antimalárico en África y Asia Tropical (15). En Sudamérica se ha reportado un genotipo resistente en el gen *Pfk13* (C580Y) en Guyana (8). Sin embargo, aún no se ha extendido a otros países de este continente (2).

La supuesta y relativamente baja exposición de la población brasileña de *P. falciparum* a la artemisinina antes del 2006, probablemente explique la ausencia de polimorfismos en el dominio de la hélice del gen *Pfk13*, incluso después de la introducción del tratamiento combinado como de primera línea en Brasil (16). En un estudio reciente en las cuencas del Amazonas brasileño, se analizaron los polimorfismos en el dominio de la hélice del gen *Pfk13* y se demostró que aún no existe evidencia de polimorfismos asociados con la resistencia a la artemisinina, por lo que continúa el uso del tratamiento combinado de artemisinina en la región de Brasil (17). Estos resultados son congruentes con los obtenidos en el presente estudio y permiten ampliar los conocimientos respecto a los parásitos circulantes de *P. falciparum* en Amazonas.

En otros estudios recientes con aislamientos brasileños, peruanos y colombianos, se ha evidenciado la ausencia de mutaciones en el *PfK13* y el tratamiento combinado de artemisinina parece ser efectivo en estas regiones (18,19). En Ecuador, se han realizado análisis génicos de las posiciones 476, 493, 539, 543, 580 para *Pfk13* y se han obtenido genotipos de tipo silvestre (3).

Mientras tanto, en Perú, en el último año se realizó un estudio de secuenciación muy multiplexado (AmpliSeq, Illumina) dirigido a 13 genes de resistencia a los antipalúdicos, incluyendo la longitud completa del gen *K13*. Como resultado de este estudio, se obtuvieron polimorfismos en frecuencias bajas, no asociadas con resistencia, lo que sugiere ausencia de resistencia a la artemisinina en Perú durante los últimos años (20).

En el presente estudio se determinó que no existen mutaciones en *Pfk13* asociadas con resistencia a la artemisinina en las comunidades de Río Santiago, provincia de Condorcanqui. Sin embargo, aunque no se encontraron mutaciones de resistencia a artemisinina en las muestras estudiadas, no se puede descartar la propagación de otras mutaciones relacionadas con la resistencia a este fármaco. En varios estudios independientes sobre la adaptación a fármacos, han conseguido identificar diversos marcadores que están relacionados con la resistencia a la artemisinina en pruebas *in vitro*. Por esto, es probable que no exista un único “marcador universal” para la resistencia a la artemisinina (21). Asimismo, se han realizado investigaciones en la población mediante el análisis de genomas y transcriptomas, las cuales han permitido identificar múltiples regiones genómicas y genes con expresión diferencial; estos podrían estar relacionados con resistencia a los derivados de la artemisinina o a los fármacos asociados (22). La plasticidad genómica de *Plasmodium* puede propiciar el desarrollo relativamente rápido de resistencia a los medicamentos antipalúdicos, por lo que es importante implementar plataformas de vigilancia que permitan la detección temprana de resistencia en entornos endémicos (19). Además, es importante hacer seguimiento al paciente, pues el resultado de su incumplimiento del tratamiento puede confundirse con una falla terapéutica por resistencia al medicamento.

Actualmente, Perú cuenta con el “Plan hacia la eliminación de la malaria 2022-2030”, cuyo objetivo es implementar actividades para erradicar la malaria en el país mediante un plan con enfoque comunitario (23). Es por ello que entender y continuar con la vigilancia molecular de antimaláricos dirigidos contra *P. falciparum* es crucial para apoyar este programa y para la generación de estrategias de eliminación.

Finalmente, en el presente trabajo se muestra la importancia de los estudios moleculares como herramientas de vigilancia para ayudar al control y la eliminación de la malaria en el país. La detección temprana de la resistencia al tratamiento farmacológico actual utilizado para las infecciones por *P. falciparum*, es esencial para detener los brotes. Nuestros datos proporcionan una línea base para la caracterización del *Pfk13* y refuerzan la eficacia del tratamiento combinado con artemisinina.

Agradecimientos

A Lizandro González y a Miguel Bernal de la DIRESA-Amazonas por su apoyo en la ejecución de este estudio; y a los miembros del Instituto de Enfermedades Tropicales de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, por sus aportes en las pruebas de laboratorio y por todo el apoyo durante la ejecución de esta investigación.

Referencias

1. Chapadense F, Machado RL, Ventura AMR da S, Áreas A, Machado RB, Viana GR, et al. *Plasmodium falciparum* malarial parasites from Brazil lack artemisinin resistance-associated mutations in the kelch13 gene. Soc Bras Med Trop. 2019;52:e20180225. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0225-2018>
2. Valenzuela G, Castro LE, Valencia-Zamora J, Vera-Arias CA, Rohrbach P, Sáenz FE. Genotypes and phenotypes of resistance in Ecuadorian *Plasmodium falciparum*. Malar J. 2019;18:415. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3044-z>
3. Mathieu LC, Cox H, Early AM, Mok S, Lazrek Y, Paquet J, et al. Local emergence in Amazonia of *Plasmodium falciparum* K13 C580Y mutants associated with *in vitro* artemisinin resistance. eLife. 2020;9:e51015. <https://doi.org/10.7554/eLife.51015>
4. Boullé M, Witkowski B, Duru V, Sriprawat K, Nair SK, McDew-White M, et al. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* K13 mutant alleles, Thailand–Myanmar border. Emerg Infect Dis. 2016;22:1503-5. <https://doi.org/10.3201/eid2208.160004>
5. Gomes LR, Lavigne A, Peterka CL, Brasil P, Ménard D, Daniel-Ribeiro CT, et al. Absence of K13 polymorphism in *Plasmodium falciparum* from Brazilian areas where the parasite is endemic. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:e00354-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00354-18>
6. Ghanchi NK, Qurashi B, Raees H, Beg MA. Molecular surveillance of drug resistance: *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance single nucleotide polymorphisms in Kelch protein propeller (K13) domain from Southern Pakistan. Malar J. 2021;20:176. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03715-0>
7. Kamau E, Campino S, Amenga-Etego L, Drury E, Ishengoma D, Johnson K, et al. K13-propeller polymorphisms in *Plasmodium falciparum* parasites from sub-Saharan Africa. J Infect Dis. 2015;211:1352-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu608>
8. Chenet SM, Akinyi-Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, et al. Independent emergence of the *Plasmodium falciparum* Kelch propeller domain mutant allele C580Y in Guyana. J Infect Dis. 2016;213:1472-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv752>
9. Arróspide N, Hjar-Guerra G, De Mora D, Díaz-Cortéz CE, Veloz-Pérez R, Gutiérrez S, et al. Alelos mutantes asociados a la resistencia a cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina en *Plasmodium falciparum* de las fronteras Ecuador-Perú y Ecuador-Colombia. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31:282-7.

10. Williams HA, Vincent-Mark A, Herrera Y, Chang OJ. A retrospective analysis of the change in anti-malarial treatment policy: Peru. *Malar J*. 2009;8:85. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-85>
11. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención de la malaria y malaria grave en el Perú. Lima: Ministerio de Salud; 2015.
12. World Health Organization. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Ginebra: WHO; 2004. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/HTM-GMP-MM-SOP-10>
13. Montenegro CC, Bustamante-Chauca TP, Pajuelo-Reyes C, Bernal M, Gonzales L, Tapia-Limonchi R, *et al.* *Plasmodium falciparum* outbreak in native communities of Condorcanqui, Amazonas, Perú. *Malar J*. 2021;20:88. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03608-2>
14. Rougemont M, van Saanen M, Sahli R, Hinrikson HP, Bille J, Jatón K. Detection of four *Plasmodium* species in blood from humans by 18S rRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5636-43. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5636-5643.2004>
15. Yasri S, Wiwanitkit V. Artemisinin resistance: An important emerging clinical problem in tropical medicine. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021;13:152-7.
16. Montenegro LM, de Las Salas B, Neal AT, Tobon-Castaño A, Fairhurst RM, Lopera-Mesa TM. State of artemisinin and partner drug susceptibility in *Plasmodium falciparum* clinical isolates from Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104:263-70. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0148>
17. Inoue J, Jovel I, Morris U, Aydin-Schmidt B, Islam A, Segurado AC, *et al.* Absence of *Plasmodium falciparum* K13 propeller domain polymorphisms among field isolates collected from the Brazilian Amazon Basin between 1984 and 2011. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99:1504-7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-05541504>
18. Gomes LR, Lavigne A, Peterka CL, Brasil P, Ménard D, Daniel-Ribeiro CT, *et al.* Absence of K13 polymorphism in *Plasmodium falciparum* from Brazilian areas where the parasite is endemic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e00354-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00354-18>
19. Villena FE, Sánchez JF, Nolasco O, Braga G, Ricopa L, Barazorda K, *et al.* Drug resistance and population structure of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the Peruvian Amazon. *Sci Rep*. 2022;12:16474. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21028-3>
20. Kattenberg JH, Fernández-Miñope C, van Dijk NJ, Llacsahuanga-Allocca L, Guetens P, Valdivia HO, *et al.* Malaria molecular surveillance in the Peruvian Amazon with a novel highly multiplexed *Plasmodium falciparum* AmpliSeq assay. *Microbiol Spectr*. 2023;11:e0096022. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00960-22>
21. Rawat M, Kanyal A, Choubey D, Deshmukh B, Malhotra R, Mamatharani DV, *et al.* Identification of co-existing mutations and gene expression trends associated with K13-mediated artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*. *Front Genet*. 2022;13:824483. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.824483>
22. Oberstaller J, Zoungana L, Bannerman CD, Jahangiri S, Dwivedi A, Silva JC, *et al.* Integration of population and functional genomics to understand mechanisms of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2021;16:119-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.05.006>
23. Ministerio de Salud del Perú. Plan hacia la eliminación de la Malaria en el Perú 2022-2030. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2022.

Artículo original

Factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes previamente tratados en Cali, Colombia, en el periodo 2015-2019

Liddy Varela¹, Jimena Ortiz¹, Pamela K. García², Lucy Luna¹, José F. Fuertes-Bucheli³, Robinson Pacheco¹

¹ Grupo Interdisciplinario de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, Universidad Libre, Cali, Colombia

² Grupo de Investigación de Microbiología, Industria y Medio Ambiente, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

³ Semillero de Investigación de Microbiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia

Introducción. Las tasas de éxito del tratamiento de la tuberculosis continúan siendo subóptimas.

Objetivo. Identificar los factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes con antecedentes de tratamiento para la tuberculosis.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo, analítico, de cohorte de pacientes que reingresaron a un programa de micobacterias en Cali, Colombia. Se incluyeron mayores de 15 años con tuberculosis pulmonar entre el 2015 y el 2019 con antecedentes de tratamiento para la tuberculosis. Se excluyeron los pacientes con tuberculosis resistente.

Resultados. Ingresaron 605 pacientes con antecedentes de tratamiento, 60 % por tratamiento inconcluso y 40 % por recaída. En comparación con los pacientes que reingresaron por recaída (ORa= 2,34; IC=1,62-3,38), las variables que explicaron de manera independiente el no tener éxito con el tratamiento para la tuberculosis al egreso fueron: estar en situación de calle (ORa = 2,45; IC = 1,54-3,89), ser farmacodependiente (ORa = 1,95; IC=1,24-3,05), tener coinfección tuberculosis/VIH (ORa = 1,69; IC =1,00-2,86) o diabetes (ORa =1,89; IC=1,29-2,77), y el incumplimiento de un tratamiento previo por pérdida de seguimiento, abandono u otras causas. Las variables programáticas que favorecieron el éxito del tratamiento fueron la asesoría de la prueba voluntaria de VIH ($p < 0,001$) y la realización de la prueba de VIH ($p < 0,001$).

Conclusión. Estar en situación de calle, ser farmacodependiente, tener coinfección de tuberculosis y VIH, o diabetes, así como el incumplimiento del tratamiento previo por pérdida del seguimiento, abandono o fracaso del mismo, dificultaron el éxito del tratamiento antituberculoso. En la primera atención al reingreso de los pacientes con tuberculosis se deben identificar y abordar estas características.

Palabras clave: tuberculosis; tuberculosis pulmonar; accesibilidad a los servicios de salud; cumplimiento del tratamiento; factores epidemiológicos; control de enfermedades transmisibles.

Factors associated with unsuccessful treatment outcome for tuberculosis in previously treated patients in Cali, Colombia, during the period 2015-2019

Introduction. The success rates in the treatment of tuberculosis are suboptimal.

Objective. To identify associated factors with the lack of success of antituberculosis treatment in patients with a tuberculosis treatment history.

Materials and methods. We performed a retrospective, analytical, observational, and cohort study of patients reentering the Mycobacterium program in Cali, Colombia. We included patients over 15 years old with pulmonary tuberculosis between 2015 and 2019 and a history of tuberculosis treatment. Patients with drug-resistant tuberculosis were excluded.

Results. A total of 605 patients with a treatment history were included, 60% due to unfinished treatment and 40% due to relapse. Compared to patients reentering due to relapse (ORa=2.34, CI=1.62-3.38), the independent variables associated with treatment failure at discharge were homelessness (ORa=2.45, CI=1.54-3.89), substance dependence (ORa=1.95, CI=1.24-3.05), tuberculosis/HIV coinfection (ORa=1.69, CI=1.00-2.86), diabetes (ORa=1.89, CI=1.29-2.77), and unfinished previous tuberculosis treatment due to follow-up loss, abandonment, or other causes. Programmatic variables favoring treatment success were voluntary HIV testing counseling ($p < 0.001$) and HIV testing ($p < 0.001$).

Conclusion. Homelessness, substance dependence, tuberculosis/HIV coinfection, diabetes, and incomplete previous treatment due to loss to follow-up, abandonment, or treatment failure hindered the success of antituberculosis. These characteristics should be identified and addressed during the initial care of patients reentering treatment for tuberculosis.

Recibido: 13/04/2023

Aceptado: 27/07/2023

Publicado: 28/07/2023

Citación:

Varela L, Ortiz J, García PK, Luna L, Fuertes-Bucheli JF, Pacheco R. Factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes previamente tratados en Cali, Colombia, en el periodo 2015-2019. Biomédica. 2023;43:360-73.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6961>

Correspondencia:

Robinson Pacheco, Grupo Interdisciplinario de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, Universidad Libre, Carrera 109 N°22-00, Cali, Colombia
Teléfono: (+57) (602) 524 0007
robinson.pacheco.73@gmail.com

Contribución de los autores:

Liddy Varela, Jimena Ortiz, Pamela K. García, Lucy Luna y Robinson Pacheco: concepción de la idea y recopilación de datos
Todos los autores participaron en el análisis de datos, su interpretación, el diseño de figuras, la búsqueda bibliográfica y la escritura del manuscrito.

Financiación:

Para esta investigación no se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado.

Keywords. Tuberculosis; tuberculosis, pulmonary; health services accessibility; treatment adherence and compliance; epidemiologic factors; communicable disease control.

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que puede afectar cualquier tejido, principalmente los pulmones (1). La tuberculosis presenta una distribución mundial y afecta principalmente a personas en estado de inmunosupresión o con vulnerabilidades sociales, tales como pobreza extrema, hacinamiento, población privada de la libertad, marginados sociales, personas en situación de calle y desplazados (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 10,6 millones de personas se enfermaron de tuberculosis en el 2021. La tasa de incidencia de nuevos casos de tuberculosis por 100.000 personas por año aumentó un 3,6 % entre el 2020 y el 2021, lo que posicionó a esta enfermedad —incluso durante la pandemia por COVID-19— como la infección con mayor mortalidad por un agente infeccioso único. Si bien hubo una reducción en los casos recién diagnosticados también se presentó un aumento de la mortalidad, lo que indica un probable subregistro y un abordaje deficiente durante la pandemia por COVID-19 (2-4). En Colombia, la tasa de incidencia de todas las formas de tuberculosis para el 2021 fue de 25,9 casos por 100.000 habitantes, donde las entidades territoriales con las mayores tasas fueron: Amazonas, Risaralda, Meta, Barranquilla, Cali, Guaviare y Arauca (5).

A pesar de los esfuerzos, la incidencia y la carga de la enfermedad se mantiene resistente al tratamiento principalmente en los países de bajos ingresos y en áreas de exclusión social de los países de medianos ingresos. La estrategia mundial “Fin de la tuberculosis” tiene las metas necesarias para disminuir las implicaciones en salud, económicas y sociales causadas directa e indirectamente por la tuberculosis (2,6). Sin embargo, al ritmo actual no se lograrán dichas metas en la región, especialmente en los países con los índices más bajos de desarrollo humano y producto interno bruto (7).

Además de otras intervenciones, para el control de la tuberculosis es necesario lograr el éxito en el tratamiento, ya que los pacientes con antecedentes de incumplimiento del tratamiento o recaída de la infección tienen mayor riesgo de presentar tuberculosis resistente y multirresistente (8-10). Sin embargo, el éxito terapéutico puede dificultarse por las características sociodemográficas de la población como sexo, edad, condición económica, vulnerabilidad, etnia y, en Colombia, tener seguro de salud subsidiado o no tener ningún seguro. Esto puede conllevar a la pérdida del seguimiento o abandono del mismo, también por dificultades en la atención de los pacientes y sus horarios laborales, los eventos adversos de los medicamentos, redes de apoyo frágiles, dificultades en la relación médico-paciente, educación deficiente, ausencia de recordatorios y falta de uso de tecnologías adaptadas culturalmente (11-16), así como la falta de esquemas terapéuticos estandarizados que evalúen la sensibilidad a los medicamentos (17).

En el 2020, las tasas de éxito del tratamiento contra la tuberculosis a nivel mundial fueron del 86 %, pero fue menor para pacientes con tuberculosis resistente y para aquellos de regiones con bajos recursos (2-4,18). En Colombia, para este mismo año, se reportaron 12.582 casos de tuberculosis, de los cuales el 84,8 % correspondió a tuberculosis pulmonar. El 90,6 % fueron casos nuevos o recaídas, mientras que el 9,4 % fueron casos previamente tratados. En Cali se reportaron 1.102 casos: el 86,5 % fueron

nuevos o recaídas, y el 13,5 % casos previamente tratados (19). El éxito del tratamiento de la tuberculosis en Colombia —entre el 2009 y 2019— no ha superado el 75,3 % (5).

Debido a que la tasa de éxito puede variar de acuerdo con las características de la población (20,21) y a otros determinantes sociales de la salud, se precisa que los programas encaminados al tratamiento y manejo de esta enfermedad evalúen las condiciones de reingreso y egreso de los pacientes, e identifiquen los indicadores programáticos que se ven afectados entre los pacientes que recayeron o no finalizaron el tratamiento previo por alguna razón (11-13).

Por lo tanto, este estudio buscó identificar las diferencias clínicas, sociodemográficas y programáticas en pacientes previamente tratados para tuberculosis que reingresaron en un programa de identificación, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis durante el periodo 2015-2019. Se identificaron los factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una investigación operativa mediante un estudio observacional descriptivo de una cohorte retrospectiva de pacientes que reingresaron al Programa de Micobacterias de Santiago de Cali en las categorías de recaída y tratamiento previo inconcluso, según la clasificación de la Resolución 227 de 2020 (6) y las definiciones operativas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (22,23), basadas en la historia de tratamiento previo de tuberculosis.

Se compararon los grupos de reingreso: I) tratamiento previo inconcluso, es decir, pérdida del seguimiento, al tratamiento no exitoso para tuberculosis y otros pacientes previamente tratados no clasificados como recaída, y II) recaída, o sea, pacientes previamente tratados por tuberculosis, declarados curados o con tratamiento completo al final del último ciclo y ahora diagnosticados con un episodio recurrente de tuberculosis, ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección.

Criterios de selección

Se incluyeron registros de sujetos mayores de 15 años con antecedentes de tratamiento para tuberculosis y que al ingreso a un programa de micobacterias tenían una prueba bacteriológica positiva para tuberculosis pulmonar (cultivo, baciloscopia, prueba molecular o todos), entre el 2015 y el 2019. Se excluyeron registros sin información completa para la variable de desenlace, menores de 15 años y pacientes con tuberculosis multirresistente, debido a que las definiciones y abordajes recomendados para estas poblaciones son diferentes (22,23).

Población de estudio

El estudio se realizó en Cali (Colombia), organizada en 22 comunas y con una población estimada de 2'252.616 habitantes para el 2020 (24). Se seleccionó y se analizó la información de los pacientes mayores de 15 años que reingresaron al Programa de Micobacterias entre el 2015 y el 2019 y que tenían antecedentes de tratamiento para tuberculosis, bien sea por tratamiento previo incompleto o por recaída.

Para las variables de desenlace, se usaron las definiciones de resultados del tratamiento de pacientes con tuberculosis de la OMS (22,23). En la variable de desenlace de interés se tomó el “tratamiento no exitoso” en la que se incluyeron todos los casos no exitosos del tratamiento para tuberculosis, fallecidos por tuberculosis y perdidos en el seguimiento; y el “tratamiento exitoso”, es decir, que terminaron el tratamiento como curados o con tratamiento completo culminado con evidencia de prueba negativa. Los casos fatales de tuberculosis que se incluyeron fueron los que la Secretaría de Salud clasificó como fallecidos por tuberculosis de acuerdo con las unidades de análisis, mientras que los casos fatales por otras causas fueron excluidos de los análisis que hace el Programa de Micobacterias.

Fuentes de la información

Toda la información se obtuvo de la base de datos del Programa de Micobacterias de la Secretaría de Salud de Cali, reportados en el libro de pacientes con tuberculosis ante el Sistema de Vigilancia de Salud Pública (Sivigila). Se analizaron las variables sociodemográficas y clínicas contenidas en la fuente de información.

Análisis estadístico

La información se almacenó en una hoja de Microsoft Excel® y se analizó con el programa Stata™, versión 16 (Stata Corp, Collage Station, TX, USA). Las características de la población de estudio fueron resumidas con estadística descriptiva. La distribución normal de los datos de las variables numéricas se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se tomaron como valores significativos aquellos menores o iguales al valor de p ($p \leq 0,05$). Las variables numéricas se resumieron en medianas y rangos intercuartílicos, mientras que las variables cualitativas se expresaron como proporciones y se presentan en tablas de frecuencias.

Mediante un análisis bivariado y con tablas de 2×2 se evaluó la asociación entre las variables de exposición (clínicas, demográficas y programáticas) con el desenlace de interés (tratamiento no exitoso para tuberculosis al egreso). Para determinar la magnitud de la asociación se calcularon las razones de probabilidad (*odds ratio*, OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95 %. Para evaluar la significancia estadística se aplicaron las pruebas de ji al cuadrado y U de Mann-Whitney según correspondiera.

Para determinar el peso de cada variable de exposición en el desenlace, y ajustar por posibles variables de confusión, se realizó un análisis multivariado usando una regresión logística múltiple. La capacidad del modelo saturado se calculó con el 10 % de los casos que fracasaron (-1), como lo sugiere Silva y Barroso (25). Las variables para la construcción de este primer modelo se seleccionaron con una significancia estadística de $p \leq 0,25$ en el análisis bivariado como lo sugiere Hosmer y Lemeshow (26) y mediante la aproximación estadística *backwards* se eligió el modelo más parsimonioso según la prueba de verosimilitudes. La sensibilidad y la especificidad del modelo final para clasificar correctamente las observaciones se hizo por medio de un análisis de curvas ROC.

Aspectos éticos

En esta investigación no hubo ninguna intervención ni modificación de las variables de los individuos. Este estudio fue clasificado por el Comité de Investigación Humana de la Universidad Libre, Seccional Cali, como “sin

riesgo” de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Entre enero del 2015 y diciembre del 2019, ingresaron 605 sujetos al Programa de Micobacterias, de los cuales 363 (60 %) tenían antecedente de tratamiento previo inconcluso: 38 (10,5 %) estaban clasificados como tratamiento farmacológico no exitoso para tuberculosis, 12 (3,3 %) abandonaron el tratamiento y 313 (86,2 %) se habían perdido en el seguimiento. Los 242 (40 %) pacientes restantes reingresaron al programa en la categoría de recaídas (figura 1). El comportamiento temporal fue estable para ambas cohortes y ninguna de las diferencias superó los cuatro puntos porcentuales (figura 2).

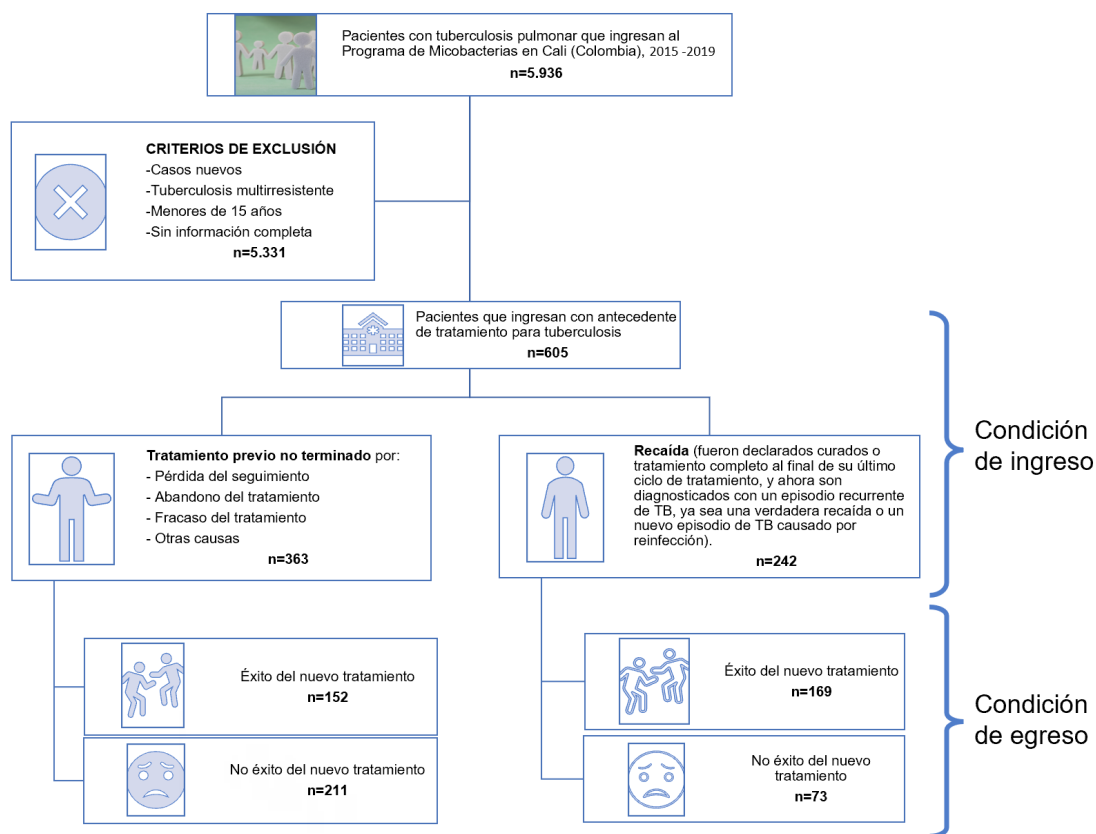


Figura 1. Diagrama de flujo de la población de pacientes con tuberculosis pulmonar previamente tratados en Cali, según su condición de ingreso y egreso, 2015-2019

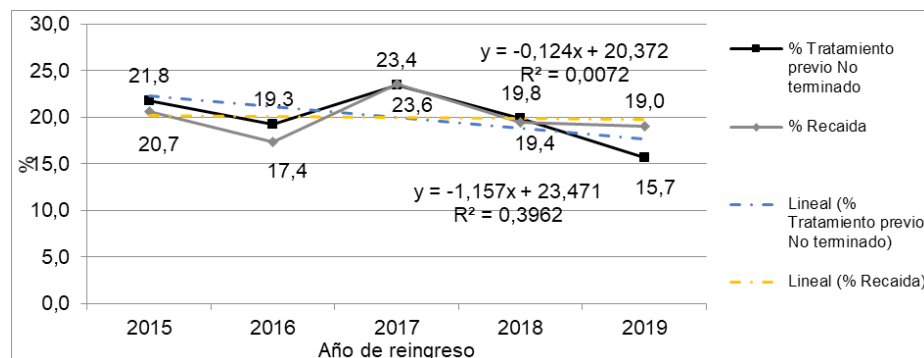


Figura 2. Frecuencia del tratamiento previo no terminado y recaída al tratamiento farmacológico de registros con tuberculosis pulmonar previamente tratados en Cali entre el 2015 y el 2019

La mediana de la edad de la población fue de 43 años (RI = 17-96), el sexo masculino fue el más frecuente (71,4 %) y los indígenas y afrodescendientes no fueron predominantes. En cuanto a la Seguridad Social en Salud, sólo dos de cada diez pertenecían al régimen contributivo. La coinfección de tuberculosis y HIV se reportó en el 12,4 %. Otras comorbilidades fueron reportadas en el 43,9 %, con las cardiometabólicas —diabetes (68,4 %) e hipertensión (31,9 %)— como las más frecuentes. Con relación al diagnóstico, el 67,9 % reportó una baciloscopia positiva y al 87,4 % se les realizó asesoría y prueba voluntaria para HIV (cuadro 1).

Al evaluar las condiciones sociodemográficas y clínicas al ingreso al programa, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad. El grupo de recaídas fue mayor que el grupo con antecedentes de tratamiento previo incompleto (mediana=49; RI=39-60 versus mediana=39; RI=29-53). El pertenecer al régimen no contributivo (grupo conformado por las personas sin seguridad social y personas subsidiadas) fue más frecuentemente reportado en el grupo de tratamiento previo incompleto ($p = 0,001$), al igual que estar en situación de calle ($p < 0,001$), ser población farmacodependiente ($p = 0,001$) o privada de la libertad ($p = 0,001$). Además, el grupo con antecedentes de tratamiento previo inconcluso presentó mayor proporción de diabetes ($p < 0,001$) e hipertensión ($p < 0,001$).

De los pacientes que reingresaron, el 58,1 % de aquellos con antecedentes de tratamiento previo incompleto fracasó con el nuevo tratamiento, y el 30,2 % de los pacientes con antecedentes de recaída (cuadro 2). Al evaluar los factores asociados con el tratamiento no exitoso para tuberculosis en los pacientes previamente tratados, se identificaron asociaciones estadísticamente significativas en las condiciones sociales, principalmente las que connotan vulnerabilidad social —personas en situación de calle y farmacodependientes— (cuadro 2)—, mientras que la asesoría para la prueba voluntaria de HIV y su realización fueron factores que favorecieron el éxito del tratamiento. Además, el reingreso con antecedentes de tratamiento previo inconcluso aumentó en 2,21 veces el riesgo de no tener éxito con el nuevo tratamiento, en comparación con reingresar con antecedentes de recaída y tener diabetes, hipertensión o coinfección de tuberculosis/HIV (cuadro 2).

El análisis multivariado permitió identificar que estar en condición de calle (*Odds Ratio* ajustado, ORa = 2,45; IC_{95%} = 1,54-3,89), ser farmacodependiente (ORa = 1,95; IC_{95%} = 1,24-3,03), ingresar con antecedente de tratamiento previo incompleto (ORa = 2,34; IC_{95%} = 1,62-3,38), tener coinfección de tuberculosis/VIH (ORa = 1,69; IC_{95%} = 1,00-2,86) o diabetes (ORa = 1,89; IC_{95%} = 1,29-2,77) explicaron de manera independiente al tratamiento no exitoso para tuberculosis con antecedentes de tratamiento para tuberculosis. Solo dos variables con significancia estadística menor a 0,05 en el análisis bivariado (régimen de seguridad social y la hipertensión) fueron excluidas del modelo final (cuadro 3). El desempeño del modelo propuesto para explicar el tratamiento no exitoso para tuberculosis a través del conjunto de variables presentadas en el cuadro 2 reportó que el 66,7 % de los datos fue clasificado correctamente.

Cuadro 1. Diferencias clínicas y sociodemográficas de pacientes previamente tratados para tuberculosis pulmonar que reingresaron al Programa de Micobacterias de Cali, 2015-2019

Variables clínicas y sociodemográficas	Antecedentes de tratamiento previo no terminado (n=363)	Recaída (n=242)	p
Edad (años) Mediana	39 RI: 29 - 53	49 RI: 39 - 60	0,020*
Sexo			0,880
Femenino	103	70	
Masculino	260	172	
Pertenece a etnia indígena			0,350
Sí	4	1	
No	359	241	
Pertenece a etnia afrodescendiente			0,290
Sí	69	38	
No	294	204	
Pertenece a otra etnia			0,210
Sí	290	203	
No	73	39	
Régimen de seguridad social en salud			0,001
Contributivo	60	67	
No contributivo	303	175	
Población desplazada			0,810
Sí	2	1	
No	361	241	
Persona en situación de calle			<0,001
Sí	98	21	
No	265	221	
Población farmacodependiente			0,001
Sí	88	32	
No	275	210	
Población gestante			0,240
Sí	2	0	
No	361	242	
Población privada de la libertad			0,001
Sí	18	31	
No	345	211	
Resultado de la baciloscopia			0,800
Positivo	248	163	
Negativo	115	79	
Asesoría para la prueba de VIH			0,060
Sí	310	219	
No	53	23	
Prueba voluntaria de HIV			0,200
Sí	325	224	
No	38	18	
Coinfección de tuberculosis-HIV			0,130
Sí	51	24	
No	312	218	
Comorbilidades			0,780
Sí	205	108	
No	158	134	
Diabetes			<0,001
Sí	142	49	
No	221	193	
Hipertensión			<0,001
Sí	142	51	
No	221	191	
Comorbilidad no clasificada			0,070
Sí	17	20	
No	346	222	

RI: rango intercuartílico

Cuadro 2. Análisis bivariado para identificar factores relacionados con el fracaso del tratamiento antituberculoso en pacientes que reingresaron al Programa de Micobacterias de Cali, 2015-2019

Características	Tratamiento		OR	IC _{95%}	p
	No exitoso (n=284)	Exitoso (n=321)			
Mediana de edad (años)					
< 42	155	147	1,42	1,01-1,98	0,031
≥ 43*	129	174			
Sexo					
Masculino	211	221	1,3	0,90-1,89	0,13
Femenino*	73	100			
Pertenece a etnia indígena					
Sí	2	3	0,75	0,06-6,6	0,75
No*	282	318			
Pertenece a etnia afrodescendiente					
Sí	48	59	0,9	0,57-1,40	0,63
No*	236	262			
Régimen de seguridad social en salud					
Contributivo	45	82	0,54	0,35-0,83	0,003
No contributivo*	239	239			
Población desplazada					
Sí	0	3	--	--	--
No*	284	318			
Persona en situación de calle					
Sí	80	39	2,83	1,82-4,44	<0,001
No*	204	282			
Población farmacodependiente					
Sí	72	48	1,93	1,26-2,96	0,001
No*	212	273			
Población gestante					
Sí	0	2	--	--	--
No*	284	319			
Población privada de la libertad					
Sí	19	30	0,69	0,36-1,31	0,23
No*	265	291			
Resultado de la baciloscopia					
Positivo	200	211	1,24	0,86-1,77	0,21
Negativo*	84	110			
Asesoría prueba voluntaria de HIV					
Sí	232	297	0,36	0,20-0,61	<0,001
No*	52	24			
Se realizó prueba de HIV					
Sí	245	304	0,35	0,18-0,65	<0,001
No*	39	17			
Coinfección tuberculosis-HIV					
Sí	44	31	1,61	1,02- 2,90	0,02
No*	240	290			
Cualquier comorbilidad					
Sí	123	143	0,95	0,68-1,32	0,75
No*	161	178			
Diabetes					
Sí	120	71	2,57	1,78-3,73	<0,001
No*	164	250			
Hipertensión					
Sí	120	73	2,48	1,72-3,59	<0,001
No*	164	248			
Condición de ingreso al programa					
Antecedentes de tratamiento previo no terminado	211	152	3,21	2,24-4,60	
Recaída*	73	169			

OR: odds ratio

* categoría de referencia

Cuadro 3. Análisis multivariado para identificar factores relacionados al fracaso del tratamiento antituberculoso en pacientes que reingresaron al programa de Micobacterias de Cali, 2015-2019.

Características	Tratamiento		ORc IC _{95 %}	ORa IC _{95 %}	p
	No exitoso (n=284)	Exitoso (n=321)			
Persona en situación de calle					
Sí	80	39	2,83	2,83	<0,001
No*	204	282	1,82-4,44	1,82-4,44	
Población farmacodependiente					
Sí	72	48	1,93	1,93	0,003
No*	212	273	1,26-2,96	1,26-2,96	
Coinfección tuberculosis-HIV					
Sí	44	31	1,71	1,71	0,049
No*	240	290	1,02-2,9	1,02-2,9	
Diabetes					
Sí	120	71	2,57	2,57	0,001
No*	164	250	1,78-3,73	1,78-3,73	
Condición de ingreso al programa					
Antecedentes de tratamiento previo no terminado	211	152	3,21	3,21	<0,001
Recaída*	73	169	2,24-4,60	2,24-4,60	

ORc: *odds ratio* crudo; ORa: *odds ratio* ajustado; IC: intervalo de confianza

* Categoría de referencia

Discusión

Este estudio describe las características demográficas, clínicas y programáticas de los pacientes con tuberculosis con antecedente de tratamiento previo que reingresaron a un programa de identificación, diagnóstico y tratamiento de tuberculosis en Cali – por tratamiento inconcluso o recaída – y expone los factores relacionados con tratamiento no exitoso para tuberculosis. El 58,1 % de los pacientes que reingresaron con antecedente de tratamiento previo incompleto y el 30,2 % de los pacientes que reingresaron por recaída presentaron un tratamiento no exitoso. Los factores que explicaron de manera independiente la menor probabilidad de éxito al tratamiento en los pacientes con antecedente de tratamiento para tuberculosis fueron cinco: estar en situación de calle, ser farmacodependiente, tener coinfección de tuberculosis/VIH o diabetes y reingresar con antecedente de tratamiento previo no terminado; mientras que recibir asesoría para la prueba de VIH voluntaria y hacerse la prueba para este virus, favorecieron el éxito del tratamiento.

La frecuencia de pacientes con tuberculosis previamente tratada que reingresaron al programa fue del 10,2 %. Esta proporción de pacientes está entre el porcentaje reportado para Colombia en el 2019 y el reportado para Perú en el 2021 (19,27). Por otra parte, la OMS en su informe del 2020 de tuberculosis en las Américas reportó que, en la región, el éxito del tratamiento en los retratamientos fue del 44,0 %, sin incluir los casos de recaídas. En esta investigación se encontró que el éxito del tratamiento para los pacientes con tratamiento previo inconcluso fue levemente menor (41,9 %). Para el caso de las recaídas, la OMS reportó un éxito del tratamiento del 75,6 % (28), resultado similar a lo observado en este estudio, donde casi siete de cada diez pacientes que ingresaron por recaída tuvieron resultados exitosos del tratamiento.

El éxito del tratamiento de la tuberculosis en Colombia no ha superado el 75,3 %, y el comportamiento de la mortalidad por tuberculosis en las Américas no ha presentado el descenso esperado para alcanzar las metas de la estrategia mundial “Fin de la tuberculosis” (7). Entre los pacientes que reingresaron por tratamiento previo inconcluso o por recaída, fueron muy pocos los que pertenecían al Régimen de Seguridad Social en Salud

Contributivo, pues la mayoría presentaba algún factor de vulnerabilidad. Estos hallazgos han sido ampliamente documentados por otras investigaciones, convirtiendo el abordaje de los determinantes sociales de la salud como un pilar fundamental para el control de la tuberculosis (7,18). Por esta razón, los sistemas de salud deberían incluir a estos grupos vulnerables en el diseño de estrategias innovadoras para el seguimiento estrecho del tratamiento y el abordaje de otros determinantes sociales.

Con frecuencia, los hombres presentan menores probabilidades de éxito con el tratamiento, lo cual se ha relacionado con un menor cumplimiento (29). Sin embargo, en nuestro estudio no hubo asociación entre el sexo y el reingreso al programa, al igual que en otro estudio en Colombia (30). No obstante, se evidenció que el principal determinante para no tener éxito con el tratamiento antituberculoso actual fue el tener historia de tratamiento previo inconcluso por pérdida de seguimiento o problemas de cumplimiento o de abandono del tratamiento, a diferencia de los que reingresaron por recaída.

El estar en situación de calle aumentó la probabilidad de tratamiento no exitoso para tuberculosis en 2,45 veces. En Brasil, estar sin hogar aumentó el riesgo del tratamiento no exitoso para tuberculosis en 2,38 veces (31), y se ha identificado que la población sin hogar presenta una tasa de pérdida durante el seguimiento 2,9 veces mayor (32). Por otra parte, este estudio reporta que ser farmacodependiente aumenta la probabilidad de tratamiento no exitoso para tuberculosis en 1,95 veces.

Otras investigaciones han publicado resultados similares y han referido que el consumo de sustancias, especialmente inyectadas, puede disminuir el cumplimiento del tratamiento y favorecer las pérdidas en el seguimiento (33,34), comportamiento similar al señalado por el estudio en Brasil de Soares *et al.*, 2001-2014 (35), en el que la mayoría de las personas con antecedente de consumo de algún psicoactivo interrumpió el tratamiento antituberculoso. Las características propias de los pacientes en situación de calle o de farmacodependientes pueden dificultar el cumplimiento del tratamiento y el seguimiento, por lo que en esta población podría ser beneficioso el abordaje multidisciplinario y el uso de estrategias novedosas de seguimiento (11-14).

El tener coinfección de tuberculosis y HIV también aumentó la probabilidad del tratamiento no exitoso para tuberculosis en 1,69 veces. En África se han reportado resultados similares (18,36), ya que la coinfección con VIH generó un riesgo de tratamientos fallidos de 1,53 veces (18). Además, en este estudio el tener diabetes aumentó la probabilidad de fracasar en el tratamiento en 1,89 veces. Un estudio en Armenia (Colombia) de pacientes con tuberculosis, independientemente de su estado de ingreso, reportó que la probabilidad de fracasar con el tratamiento fue 8,99 veces mayor en aquellos con diabetes que en aquellos sin diabetes (37). Estos resultados pueden deberse, entre otras razones, a la polifarmacia o al abordaje integral deficiente dadas las características de fragmentación y segmentación del sistema de salud en Colombia.

El ingresar al programa con antecedente de tratamiento previo inconcluso aumentó la probabilidad de tratamiento no exitoso para tuberculosis 2,34 veces, en comparación con el ingresar por recaída. En Etiopía se ha reportado una probabilidad de falla del tratamiento de 5,32 veces (38). Además, el antecedente de tuberculosis se asocia con un cumplimiento deficiente del tratamiento (39), y en África, el retratamiento aumentó el riesgo de resultados fallidos en 1,48 veces (18).

Este hallazgo puede indicar que no se están abordando efectivamente las características de los pacientes que contribuyeron al tratamiento previo no exitoso para tuberculosis y que permiten la recurrencia de la pérdida en el seguimiento y del abandono del tratamiento. Ante este panorama se hace necesario documentar estas características al ingreso de los pacientes en los programas de tuberculosis, ya que puede permitir la identificación de aquellos con menores posibilidades de lograr el éxito del tratamiento e intervenirlos rápidamente con estrategias que garanticen el seguimiento estrecho y el cumplimiento del tratamiento.

En cuanto a las estrategias que podrían aumentar el éxito del tratamiento, en este estudio se identificó que el recibir asesoría para la prueba voluntaria del HIV y el hacérsela, lo favorecieron. Previamente se ha reportado como útil la educación y el asesoramiento del paciente, los incentivos y los facilitadores, las intervenciones psicológicas, los recordatorios y los rastreadores, y las tecnologías de salud digital (40). Los hallazgos de la presente investigación pueden explicarse por la mayor cercanía e información entregada al paciente por parte del personal de salud durante la asesoría y la ejecución de la prueba de HIV. Además, como eran intervenciones voluntarias, los resultados también pueden deberse al compromiso e interés de los pacientes por el tratamiento de su enfermedad. La educación del paciente suele ser subvalorada, factor que puede favorecer la circulación de conceptos erróneos que dificultan la participación de los pacientes en su tratamiento y afectan sus decisiones (41,42). Por lo tanto, el ofrecer información clara, oportuna y comprensible del porqué y para qué del tratamiento (43,44) y el adaptarla según las características propias del paciente (45), puede favorecer el éxito del tratamiento y promover comportamientos saludables.

La principal limitación de este estudio fue su naturaleza retrospectiva de fuentes secundarias, lo cual puede comprometer la calidad de la información. Sin embargo, la cantidad de información analizada incluyó la totalidad de los registros disponibles, así como la amplitud del periodo a un quinquenio. La amplitud del periodo evaluado connota variabilidad en el sistema de vigilancia acompañada de posibles sesgos de selección y clasificación. Por esta razón, algunas definiciones programáticas fueron estandarizadas por los investigadores haciendo uso de los manuales y los protocolos del Instituto Nacional de Salud de Colombia (5,6).

Dado que esta es una investigación operativa, la generalización de los resultados debe tomarse con cautela. En general, estas limitaciones resaltan la necesidad de interpretar los resultados de este estudio con precaución y de considerarlos como una parte de la evidencia disponible relacionada con el tema de estudio. Se requieren investigaciones adicionales con diseños más rigurosos y controlados para obtener conclusiones más sólidas.

En conclusión, el estar en situación de calle, ser farmacodependiente, tener coinfección de tuberculosis-HIV o diabetes, así como haber recibido tratamiento previo para tuberculosis y reingresar por tratamiento previo no terminado (pérdida en el seguimiento, problemas de cumplimiento o abandono del tratamiento), se asoció con el fracaso del nuevo tratamiento.

Por lo tanto, se recomienda identificar estas características en la población que reingresa a los programas de tuberculosis y acrecentar la captación, el tratamiento y el seguimiento estrecho de los pacientes, junto con otras estrategias que garanticen el éxito del tratamiento y mejoren su cumplimiento, como la educación del paciente y la promoción de su autocuidado.

Además, se recomienda diferenciar a los pacientes con antecedentes de tratamiento previo inconcluso o recaída, ya que en los primeros es más probable la recurrencia del tratamiento no exitoso para tuberculosis.

Esta investigación proporciona información para diseñar intervenciones dirigidas a lograr las metas de éxito del tratamiento de la tuberculosis y disminuir el riesgo de la tuberculosis resistente.

Agradecimientos

A los pacientes, a quienes digitan las variables y a quienes hacen posible la identificación de oportunidades de mejora de los programas de tuberculosis para los pacientes.

Referencias

1. Martínez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in households and the community: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185:1327-39. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx025>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Fecha de consulta: 26 de marzo de 2023. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Fecha de consulta: 6 de junio de 2023. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>
4. Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe*. 2023;4:e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
5. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Tuberculosis. Versión 6, 2022. Fecha de consulta: 6 de junio de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.33610/infoeventos>
6. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 227 de 2020. Lineamientos técnicos y operativos del programa nacional de tuberculosis. 2020. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
7. Bernal O, López R, Montoro E, Avedillo P, Westby K, Ghidinelli M. Determinantes sociales y meta de tuberculosis en los Objetivos de Desarrollo Sostenible en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.153>
8. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77:469-78. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>
9. Li S, Liang Y, Hu X. Risk factors for multidrug resistance in tuberculosis patients with diabetes mellitus. *BMC Infect Dis*. 2022;22:835. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07831-3>
10. Pan Y, Yu Y, Lu J, Yi Y, Dou X, Zhou L. Drug resistance patterns and trends in patients with suspected drug-resistant tuberculosis in Dalian, China: A retrospective study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:4137-47. <https://doi.org/10.2147/IDR.S373125>
11. Xing W, Zhang R, Jiang W, Zhang T, Pender M, Zhou J, *et al*. Adherence to multidrug resistant tuberculosis treatment and case management in Chongqing, China - A mixed method research study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:999-1012. <https://doi.org/10.2147/IDR.S293583>
12. Chen X, Du L, Wu R, Xu J, Ji H, Zhang Y, *et al*. The effects of family, society and national policy support on treatment adherence among newly diagnosed tuberculosis patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2020;20:623. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05354-3>
13. Du L, Chen X, Zhu X, Zhang Y, Wu R, Xu J, *et al*. Determinants of medication adherence for pulmonary tuberculosis patients during continuation phase in Dalian, northeast China. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:1119-28. <https://doi.org/10.2147/PPA.S243734>

14. Saavedra-Romero J, Zorayda-Clara AN. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento en pacientes con tuberculosis sensible en el Centro de Salud San Cosme, Lima 2018. Lima: Universidad María Auxiliadora; 2019. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. <https://repositorio.uma.edu.pe/handle/20.500.12970/176>
15. Paniagua-Saldarriaga LA, Pelissari DM, Rueda ZV. Factors associated with unsuccessful outcomes of tuberculosis treatment in 125 municipalities in Colombia 2014 to 2016. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105:1326-34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1063>
16. Chaves-Torres NM, Fadul S, Patiño J, Netto E. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Colombia 2013-2015: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021;16:e0249565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249565>
17. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149:123-34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00008>
18. Teferi MY, El-Khatib Z, Boltana MT, Andualem AT, Asamoah BO, Biru M, *et al.* Tuberculosis treatment outcome and predictors in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:10678. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010678>
19. Ministerio de Salud de Colombia. Informe de evento tuberculosis año 2021. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/comportamiento-tuberculosis-2020.pdf>
20. Wrohan I, Nguyen TA, Nguyen VN, Nguyen BH, Hoang TTT, Nguyen PC, *et al.* Predictors of treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2022;22:68. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06992-x>
21. Singano V, Kip E, Ching'ani W, Chiwaula L. Tuberculosis treatment outcomes among prisoners and general population in Zomba, Malawi. *BMC Public Health.* 2020;20:700. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08841-z>
22. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013. Organización Mundial de la Salud; 2013. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/111016>
23. Organización Panamericana de Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington D. C.: Pan American Health Organization; 2022. <https://doi.org/10.37774/9789275325575>
24. Alcaldía de Santiago de Cali, Documentos de Cali en cifras. Fecha de consulta: 26 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/137803/documentos-cali-en-cifras/>
25. Silva C, Barroso M. Selección algorítmica de modelos en las aplicaciones biomédicas de la regresión múltiple. *Med Clin (Barc).* 2001;116:741-5. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)71971-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)71971-9)
26. Hosmer D, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression: Hosmer/applied logistic regression. 3a ed. Hoboken, NJ, United States: Wiley-Blackwell; 2013. <https://doi.org/10.1002/9781118548387>
27. Ministerio de Salud de Perú. Boletín de tuberculosis. 2022:01. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3514064/Boletin%20tuberculosis%2001%20agosto%20-%202022%20%281%29.pdf.pdf>
28. Organización Panamericana de Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. Washington D. C.: Organización Panamericana de Salud; 2021. <https://doi.org/10.37774/9789275324479>
29. Herrero MB, Arrossi S, Ramos S, Braga JU. Spatial analysis of the tuberculosis treatment dropout, Buenos Aires, Argentina. *Rev Saude Publica.* 2015;49:49. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005391>
30. Machado-Alba JE, Cantor AM, Montes A, Augusto-Quintero C. Efectividad del tratamiento antituberculoso en tres ciudades de Colombia. *Infectio.* 2013;17:73-9. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(13)70166-8)
31. Macedo LR, Maciel ELN, Struchiner CJ. Populações vulneráveis e o desfecho dos casos de tuberculose no Brasil. *Cien Saude Colet.* 2021;26:4749-59. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.24132020>

32. Santosa ACE, Brunfentrinkera C, Penaa LS, Saraivaa SS, Boinga AF. Analysis and comparison of tuberculosis treatment outcomes in the homeless population and in the general population of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47:e20200178. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200178>
33. Silva D, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini E, Arbex F, *et al*. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018;44:145-52. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
34. Semá Baltazar C, Kellogg TA, Boothe M, Loarec A, de Abreu E, Condula M, *et al*. Prevalence of HIV, viral hepatitis B/C and tuberculosis and treatment outcomes among people who use drugs: Results from the implementation of the first drop-in-center in Mozambique. *Int J Drug Policy*. 2021;90:103095. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103095>
35. Soares M, Amaral N, Zacarias A, Ribeiro L. Aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos do abandono do tratamento de tuberculose em Pernambuco, Brasil, 2001-2014. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26:369-78. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742017000200014>
36. Izudi J, Tamwesigire IK, Bajunirwe F. Treatment success and mortality among adults with tuberculosis in rural eastern Uganda: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2020;20:501. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08646-0>
37. Sahakyan S, Petrosyan V, Abrahamyan L. Diabetes mellitus and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis: a cohort study. *Int J Public Health*. 2020;65:37-43. <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01277-2>
38. Zenebe Y, Adem Y, Mekonnen D, Derbie A, Bereded F, Bantie M, *et al*. Profile of tuberculosis and its response to anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated under the Tuberculosis Control Programme at Felege-Hiwot Referral Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2016;16. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3362-9>
39. Koo H-K, Min J, Kim HW, Lee J, Kim JS, Park JS, *et al*. Prediction of treatment failure and compliance in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2020;20:622. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05350-7>
40. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, *et al*. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018;15:e1002595. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002595>
41. Fuertes-Bucheli JF, Fuertes-Bucheli KA. Para una participación política ciudadana saludable es necesario gestionar la infodemia. *Revista Lecciones Vitales*. 2023;lv0102. <https://doi.org/10.18046/rlv.2023.5595>
42. Strba Idarraga LC, Alarcon Soto J, Figueroa Gomez JE, Ahumada Figueroa KT, Niño Y, Pacheco Lopez R. Conocimientos, percepciones de riesgo y estigma sobre tuberculosis en población carcelaria de Cali, Colombia, 2020. *Revista de Investigación UPNW*. 2021;10:119-37. <https://doi.org/10.37768/unw.rinv.10.02.010>
43. Fuertes-Bucheli JF, Peláez-Martínez JD, Martínez-Niño M del M, Aguilar-Gonzalez AM, Dorris M, Ferro BE, *et al*. Quinta arremetida de COVID-19 y el uso de mascarillas en espacios abiertos y cerrados. *Revista Universidad y Salud*. 2022;24:267-72. <https://doi.org/10.22267/rus.222403.281>
44. Becker C, Zumbunn S, Beck K, Vincent A, Loretz N, Müller J, *et al*. Interventions to improve communication at hospital discharge and rates of readmission: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2119346. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19346>
45. Zago PTN, Maffaccioli R, Riquinho DL, Kruse MHL, Rocha CMF. Treatment adherence under the foucauldian perspective: knowledge/powers in tuberculosis control manuals in Brazil. *Rev Gaucha Enferm*. 2022;43:e20210075. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2022.20210075.en>

Artículo original

Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos colombianos de *Salmonella enterica* no tifoidea de 1997 a 2022

Edna Caterin Rodríguez, Sandra Yamile Saavedra, Lucy Angeline Montaña, Diana Patricia Sossa, Francia Patricia Correa, Jireh Alejandra Vaca, Carolina Duarte
Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. *Salmonella* spp. es un agente patógeno zoonótico transmitido al humano por el agua o los alimentos contaminados. La presencia de β -lactamasas de espectro extendido es un creciente problema para la salud pública debido a que estas enzimas confieren resistencia contra las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Objetivo. Caracterizar las β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Salmonella* spp. recibidos por el programa de vigilancia de enfermedad diarreica aguda o enfermedad transmitida por alimentos del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud.

Materiales y métodos. Entre enero de 1997 y junio de 2022, se recibieron 444 aislamientos de *Salmonella* spp. resistentes, por lo menos, a una de las cefalosporinas de tercera generación. El fenotipo de las β -lactamasas de espectro extendido se identificó con la prueba de doble disco. El ADN se extrajo por ebullición y mediante PCR se amplificaron los genes *bla*CTX-M, *bla*SHV y *bla*TEM.

Resultados. Todos los aislamientos fueron positivos para la prueba de β -lactamasas de espectro extendido. Los resultados de la amplificación por PCR fueron: *bla*CTX-M + *bla*TEM (n=200), *bla*CTX-M (n=177), *bla*SHV (n=16), *bla*SHV + *bla*CTX-M (n=6), *bla*TEM (n=13) y *bla*SHV + *bla*CTX-M + *bla*TEM (n=3). Del total, 26 aislamientos fueron negativos para los genes evaluados. Los aislamientos positivos para β -lactamasas de espectro extendido se identificaron en Bogotá y en 21 departamentos: Chocó, Magdalena, Meta, Bolívar, Casanare, Cesar, Córdoba, Quindío, Atlántico, Tolima, Cauca, Cundinamarca, Huila, Boyacá, Caldas, Norte de Santander, Risaralda, Antioquia, Nariño, Santander y Valle del Cauca.

Conclusión. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en aislamientos de *Salmonella* spp. fue generada principalmente por *bla*CTX-M. El 44 % (197/444) de los aislamientos presentó resistencia a ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol. Los serotipos portadores de β -lactamasas de espectro extendido más frecuentes fueron *S. Typhimurium* y *S. Infantis*.

Palabras clave: *Salmonella*; farmacorresistencia bacteriana; beta-lactamasas.

Characterization of extended spectrum β -lactamases in Colombian clinical isolates of non-typhoidal *Salmonella enterica* between 1997 and 2022

Introduction. *Salmonella* spp. is a zoonotic pathogen transmitted to humans through contaminated water or food. The presence of extended-spectrum β -lactamases is a growing public health problem because these enzymes are resistant to third and fourth generation cephalosporins.

Objective. To characterize extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella* spp. isolates received by the acute diarrheal disease/foodborne disease surveillance program of the Grupo de Microbiología of the Instituto Nacional de Salud.

Materials and methods. A total of 444 *Salmonella* spp. isolates, resistant to at least one of the cephalosporins, were obtained between January 1997 and June 2022. The extended-spectrum β -lactamases phenotype was identified by the double disk test. DNA extraction was carried out by the boiling method, and the *bla*CTX-M, *bla*SHV, and *bla*TEM genes were amplified by PCR.

Results. All the isolates were positive for the extended-spectrum β -lactamases test. The genes identified were: *bla*CTX-M + *bla*TEM (n=200), *bla*CTX-M (n=177), *bla*SHV (n=16), *bla*SHV + *bla*CTX-M (n=6), *bla*TEM (n=13) and *bla*SHV + *bla*CTX-M + *bla*TEM (n=3). Twenty-six isolates were negative for the evaluated genes. Positive extended-spectrum β -lactamases isolates were identified in Bogotá and 21 departments: Chocó, Magdalena, Meta, Bolívar, Casanare, Cesar, Córdoba, Quindío, Atlántico, Tolima, Cauca, Cundinamarca, Huila, Boyacá, Caldas, Norte de Santander, Risaralda, Antioquia, Nariño, Santander y Valle del Cauca.

Conclusion. Resistance to third generation cephalosporins in *Salmonella* spp. isolates was mainly caused by *bla*CTX-M. Isolates were resistant to ampicillin, tetracycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole (44 %; 197/444). The most frequent extended-spectrum β -lactamases-expressing serotypes were *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* Infantis.

Recibido: 02/02/2023

Aceptado: 02/08/2023

Publicado: 11/08/2023

Citación:

Rodríguez EC, Saavedra SY, Montaña LA, Sossa DP, Correa FP, Vaca JA, Duarte C. Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos colombianos de *Salmonella enterica* no tifoidea de 1997 a 2022. Biomédica. 2023;43:374-84.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6891>

Correspondencia:

Edna Caterin Rodríguez, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (+57) (601) 220 7700, extensión 1420
erodriguezc@ins.gov.co

Contribución de los autores:

Edna Caterin Rodríguez: conceptualización, montaje de pruebas fenotípicas y genotípicas de laboratorio, depuración de bases de datos y análisis de resultados
Sandra Yamile Saavedra: conceptualización, montaje de pruebas genotípicas de laboratorio y análisis de resultados de laboratorio
Lucy Angeline Montaña, Diana Patricia Sossa, Francia Patricia Correa: montaje de pruebas fenotípicas de laboratorio y análisis de resultados
Jireh Alejandra Vaca: montaje de pruebas fenotípicas y genotípicas de laboratorio, y análisis de resultados
Carolina Duarte: administración de recursos de laboratorio para realizar los análisis.
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Financiación:

Este proyecto fue financiado con recursos del Plan Operativo Anual del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Keywords: *Salmonella*; drug resistance, bacterial; beta-lactamases.

Las infecciones por *Salmonella* spp. son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en humanos y animales (1). En el mundo, ocurren 93,8 millones de casos de salmonelosis y un estimado de 155.000 muertes cada año (2).

Cerca del 34 % de las enfermedades asociadas con agentes patógenos de transmisión alimentaria en Estados Unidos son producidos por *Salmonella* spp. (3). *Salmonella* spp. tiene, al menos, 2.600 serotipos adaptados a una amplia variedad de nichos que incluye el intestino de humanos y animales (4). La infección en los humanos ocurre por consumo de alimentos contaminados de origen animal, como carne de aves, vacas y cerdos (5).

Aunque en la mayoría de los casos la salmonelosis es de resolución espontánea, se puede requerir algún tipo de tratamiento antibiótico para evitar la diseminación de la infección desde el intestino, como el uso de fluoroquinolonas y cefalosporinas (6).

La resistencia de *Salmonella* spp. a las cefalosporinas de tercera generación se ha reportado desde 1983 y se ha presentado un incremento de su prevalencia en el mundo (6). Las cefalosporinas son una de las principales clases de antimicrobianos de amplio espectro y pueden ser hidrolizadas por β -lactamasas de tipo *AmpC* (como *bla*^{CMY-2}) y de la clase A en la que se encuentran las β -lactamasas de espectro extendido (*bla*^{CTX-M}, y algunos alelos de *bla*^{SHV} y *bla*^{TEM}) (7).

Al mismo tiempo, se ha incrementado la incidencia de las infecciones causadas por organismos portadores de genes que codifican enzimas de tipo β -lactamasas de espectro extendido, incluyendo *Salmonella* spp., ya que no solo presentan resistencia a los antibióticos de tipo betalactámico, sino también, a otras clases de antimicrobianos. Esto limita las opciones de tratamiento y genera peores pronósticos que las infecciones causadas por cepas no productoras de β -lactamasas de espectro extendido (8,9).

Durante la última década, los genes que codifican β -lactamasas de espectro extendido encontrados con mayor frecuencia, fueron aquellos de la familia de enzimas de tipo *CTX-M*, principalmente portados por plásmidos transferibles y transposones (10). La emergencia de β -lactamasas de espectro extendido de tipo *CTX-M* en *Salmonella* spp. ha sido reportada en aislamientos de humanos y animales, y de muestras de alimentos en todo el mundo (11-13). Los plásmidos y transposones que portan los genes *CTX-M* también contienen genes de resistencia a las fluoroquinolonas (14).

El incremento de *Salmonella* spp. multirresistente, la elevada prevalencia de enfermedades invasivas en muchas partes del mundo y el inadecuado uso de los antimicrobianos en agricultura para suplir la gran demanda de proteína animal se ha consolidado como un problema de salud pública mundial debido principalmente a la diseminación global de bacterias con mecanismos genéticos de resistencia (15-18).

El objetivo de este estudio fue identificar tres clases de β -lactamasas que producen resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en aislamientos de *Salmonella* spp. recuperados de muestras clínicas de pacientes en Colombia.

Materiales y métodos

Se hizo una búsqueda en la base de datos de *Salmonella* spp. disponible desde enero de 1997 y hasta junio de 2022 (n=15.720), de aislamientos colombianos recuperados por medio del programa de vigilancia por el laboratorio de enfermedad diarreica aguda y enfermedades transmitidas por alimentos. Estos aislamientos fueron remitidos al Grupo de Microbiología (laboratorio nacional de referencia) del Instituto Nacional de Salud, para su caracterización mediante técnicas convencionales de microbiología y paneles automatizados de identificación. La serotipificación se hizo de acuerdo con el esquema propuesto por Kaufmann-White y Le Minor, usando antisueros específicos (19).

Determinación de perfiles de resistencia

Hasta 2014, se utilizaron los paneles del equipo Microscan® (Siemens) para determinar los perfiles de sensibilidad antimicrobiana y obtener datos de concentración inhibitoria mínima para ampicilina (8-16 µg/ml), cefotaxima (2-32 µg/ml), ceftazidima (1-16 µg/ml), ciprofloxacina (1-2 µg/ml) y trimetoprim-sulfametoxazol (1-16 µg/ml - 19-304 µg/ml). Desde el 2015, se empleó la técnica de difusión de disco Kirby-Bauer para tetraciclina (30 µg), cloranfenicol (30 µg), ácido nalidíxico (30 µg), amoxicilina-ácido clavulánico (10 µg), ampicilina (10 µg), cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg) y trimetoprim-sulfametoxazol (23,75 µg - 1,25 µg). Para la ciprofloxacina se han utilizado técnicas de microdilución por la prueba de épsilon y por microdilución en placa desde el 2013.

Los resultados fueron validados y analizados con los controles de técnica y los puntos de corte descritos en las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* y sus correspondientes actualizaciones anuales (20).

Determinación genética de genes que codifican enzimas tipo β-lactamasas de espectro extendido.

Para la detección de los genes de interés se extrajo el ADN por ebullición y se utilizó la técnica descrita por Monstein *et al.* (21). Se detectaron fragmentos de 747 pb para *bla*SHV, 445 pb para *bla*TEM y 593 pb para *bla*CTX-M. Las reacciones se llevaron a cabo usando 1 µl de ADN y 10 pmol de cada par de iniciadores en un volumen final de 25 µl. Las condiciones de amplificación fueron: desnaturalización inicial de 95 °C por 15 minutos; 30 ciclos de desnaturalización a 94 °C por 30 s, anillamiento a 60 °C por 30 s, extensión a 72 °C por 2 minutos, y un paso de extensión final de 72 °C por 10 minutos.

Resultados

Características de los aislamientos

Se seleccionaron 444 aislamientos de *Salmonella* spp. que presentaban resistencia a cualquiera de las dos cefalosporinas evaluadas: ceftazidima y cefotaxima. Se les realizó la prueba de doble disco, según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (20) para evaluar la presencia de enzimas tipo β-lactamasa de espectro extendido.

Desde 1997 hasta 2013, se remitieron al Grupo de Microbiología menos de 10 aislamientos cada año con resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Para el 2014 este número incrementó hasta 24 y fue aumentando

cada año incluso hasta llegar a 94 aislamientos positivos para β -lactamasas de espectro extendido en el 2018. Seis departamentos aislaron más de 20 cepas de *Salmonella* spp. con β -lactamasas de espectro extendido, distribuidas así: Valle del Cauca (27,7 %; n=123), Bogotá (19,8 %; n=88), Santander (15,8 %; n=70), Nariño (9,5 %; n=42), Antioquia (6,8 %; n=30) y Risaralda (6,3 %; n=28) (figura 1).

La mitad de los aislamientos con enzimas de tipo β -lactamasas de espectro extendido fueron recuperados de materia fecal (50,9 %; n=226) y los aislamientos restantes se aislaron de hemocultivos (24,8 %; n=110), orina (12,4 %; n=55) y otras muestras invasivas (11,9 %; n=53). Los aislamientos positivos para β -lactamasas de espectro extendido fueron en su mayoría de los serotipos Typhimurium en el 35,4 % (n=157) de los casos, Infantis en el 19,4 % (n=86) y *Salmonella* I 4,[5],12:i:- en el 9 % (n=40). En los 161 aislamientos restantes se encontraron más de 30 serotipos diferentes de *Salmonella* spp.

Genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido

Se encontraron siete genotipos diferentes según la presencia de genes que codifican β -lactamasas, el más frecuente fue la combinación CTX-M + TEM (45 %; n=200), seguido de la presencia única del gen CTX-M (40 %; n=177 aislamientos) (cuadro 1).

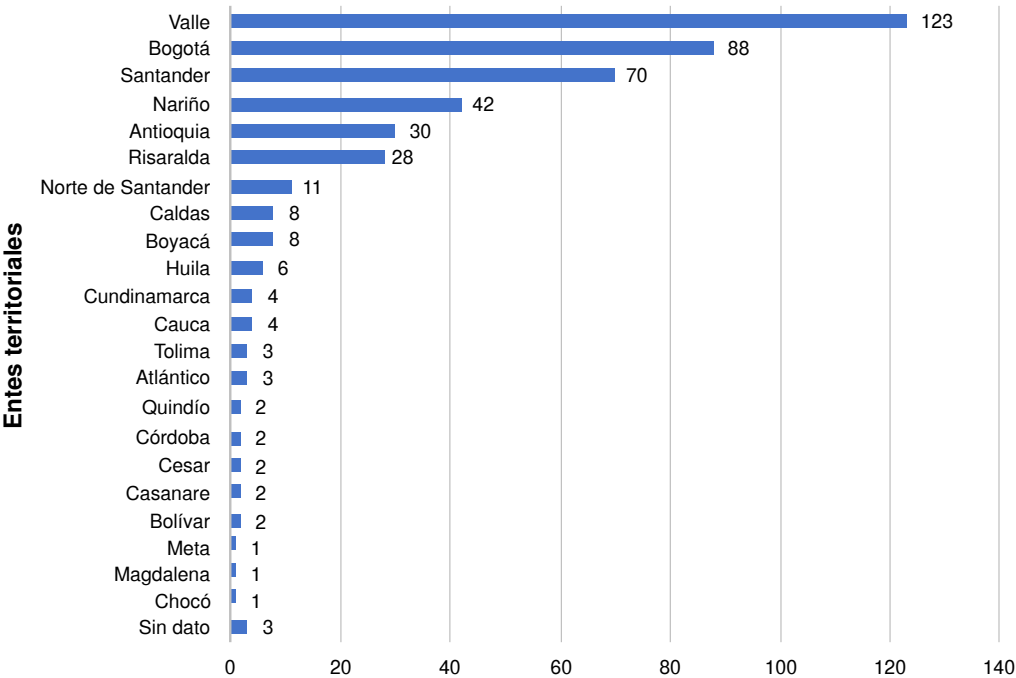


Figura 1. Aislamientos de *Salmonella* spp. positivos para β -lactamasas de espectro extendido, por entes territoriales

Cuadro 1. Distribución de serotipos y genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Salmonella* spp. de 1997 a 2022

Serotipo	Negativo n (%)	CTX-M n (%)	SHV n (%)	TEM n (%)	CTX-M + TEM n (%)	SHV+CTX-M n (%)	SHV+ CTX-M + TEM n (%)	Total
Typhimurium	3 (1,9)	17 (10,8)	7 (4,5)	4 (2,5)	118 (75,2)	5 (3,2)	3 (1,9)	157
Infantis	2 (2,3)	73 (84,9)	1 (1,2)		10 (11,6)	-	-	86
I 4,[5],12:i:-	7 (17,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	4 (10)	25 (62,5)	-	-	40
Otros serotipos	17 (10,6)	84 (52,2)	7 (4,3)	5 (3,1)	47 (29,2)	1 (0,6)	-	161
Total	29 (6,5)	177 (39,9)	16 (3,6)	13 (2,9)	200 (45)	6 (1,4)	3 (0,7)	444

Los serotipos Typhimurium y I 4,[5],12:i:- presentaron en mayor frecuencia el genotipo *CTX-M* + *TEM*, mientras que en los aislamientos del serotipo Infantis se identificó principalmente el gen de la familia *CTX-M*.

Bogotá presentó una proporción similar de los genotipos *CTX-M* + *TEM* y *CTX-M* con 39 y 35 aislamientos respectivamente; el genotipo más frecuente de Antioquia y Valle fue *CTX-M* + *TEM*, mientras que en Nariño y Santander fue *CTX-M* (figura 2).

Perfiles de sensibilidad antimicrobiana

Todos los 444 aislamientos presentaron resistencia a cefotaxima, pero a tetraciclina sólo 88,5 %; a ciprofloxacina, 81,5 %; a cloranfenicol, 73 %; a ceftazidima, 67 %, y a trimetoprim-sulfametoxazol, 59,4 %.

Los dos perfiles de genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido presentaron alta frecuencia de resistencia frente a otros antimicrobianos:

- Genotipo *CTX-M*: los aislamientos con este perfil presentaron resistencia a tetraciclina (88,8 %), ciprofloxacina (89,1 %), cloranfenicol (79,1 %), trimetoprim-sulfametoxazol (57,6 %) y ceftazidima (38,6 %), como se muestra en el cuadro 2.
- Genotipo *CTX-M*+*TEM*: los aislamientos con este perfil presentaron resistencia a tetraciclina (95,3 %), ciprofloxacina (86 %), cloranfenicol (79,5 %), trimetoprim-sulfametoxazol (71,7 %) y ceftazidima (91,5 %) (cuadro 2).

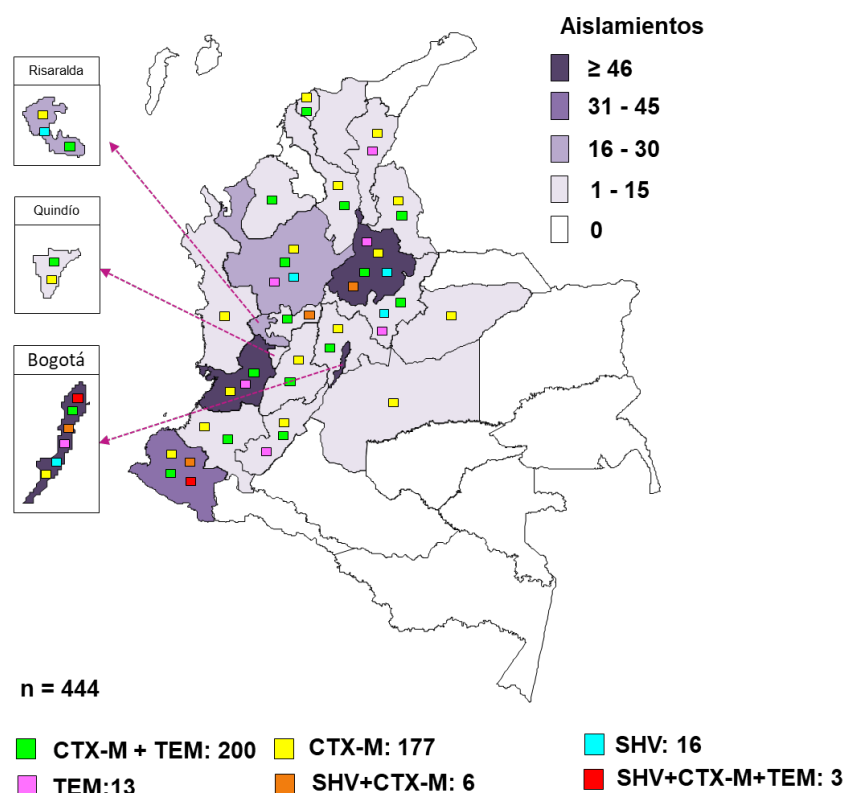


Figura 2. Distribución geográfica según el tipo de mutaciones de β -lactamasas de espectro extendido en *Salmonella* spp. entre enero de 1997 y junio del 2022

Cuadro 2. Porcentaje de resistencia a los antibióticos según el perfil de genes codificadores de β -lactamasas más frecuente en *Salmonella* spp.

Antibiótico	Perfil	Genotipo	
		CTX-M n (%)	CTX-M – TEM n (%)
Tetraciclina	Resistente	151 (88,8)	182 (95,3)
	Sensible	19 (11,2)	9 (4,7)
Ciprofloxacina	Resistente	131 (89,1)	148 (86,0)
	Sensible	16 (10,9)	24 (14,0)
Cloranfenicol	Resistente	140 (79,1)	159 (79,5)
	Sensible	37 (20,9)	41 (20,5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	Resistente	102 (57,6)	75 (71,1)
	Sensible	140 (42,4)	57 (28,9)
Ceftazidima	Resistente	68 (38,6)	183 (91,5)
	Sensible	108 (61,4)	17 (8,5)

Discusión

La resistencia a antibióticos de *Salmonella* spp. es un problema emergente ya que está limitando las opciones de tratamiento antibacteriano y representa una amenaza considerable para salud pública y la seguridad alimentaria.

En este estudio, el número de aislamientos de *Salmonella* spp. con genes que codifican enzimas de tipo β -lactamasa de espectro extendido se incrementó a lo largo de los años, como lo evidencian las tendencias de resistencia de *Salmonella* spp. reportadas en los informes de vigilancia nacional por laboratorio liderada por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud (22). Una situación similar se reportó en Europa, pues los aislamientos clínicos de *Salmonella* spp. entre el 2018 y el 2019 presentaron altos niveles de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, específicamente los serotipos Infantis, Kentucky y Typhimurium (23). Esta resistencia se ha relacionado principalmente con la producción de β -lactamasas de espectro extendido y CTX-M-1 como el tipo más frecuentemente reportado de β -lactamasa (23,24).

Las enzimas más comunes encontradas en los aislamientos de este estudio fueron de tipo CTX-M. Lo anterior se ha consolidado como la tendencia a nivel mundial en aislamientos de *Salmonella* spp. de origen clínico (25), así como en otras enterobacterias aisladas de aves de corral (26,27). Estas enzimas son codificadas por genes localizados en plásmidos, lo cual facilita su transferencia horizontal entre diferentes especies y géneros bacterianos (28,29).

Este estudio demostró la presencia de CTX-M en varios serovares, incluidos *S. Typhimurium*, *S. Infantis* y *S. I 4,[5],12:-*, reportados en otros lugares del mundo (23,30). Esto plantea la preocupación por la transmisión de genes de β -lactamasas de espectro extendido a *S. enterica*, a lo largo de la cadena alimentaria, desde los sistemas de producción primaria a infecciones humanas.

Recientemente, las cepas de *S. Infantis* portadores de β -lactamasas de espectro extendido aisladas de pollos de engorde, carne de abasto y muestras humanas, revelaron un linaje clonal que albergaba un plásmido conjugado especialmente exitoso: *pESI-like plasmid* (8,31-33). La estructura de este plásmido reporta genes de β -lactamasas de espectro extendido (*bla*CTX-M-65 y *bla*CTX-M-1), así como otros genes de resistencia—*tet*(A), *sul*1, *dfr*A1, *dfr*A14, *aad*A1—y resistencia a metales pesados (34). El proceso específico de adaptación de este plásmido observado en *S. Infantis*, puede facilitar la diseminación de resistencia en aislamientos de *Salmonella* spp.(35).

La emergencia y diseminación de este plásmido es preocupante debido a que los aislamientos portadores de este constructo son difíciles de eliminar en infecciones humanas y la presencia de estos genes en elementos genéticos móviles puede facilitar la diseminación de esta resistencia a otros agentes patógenos bacterianos (33,34,36).

Con respecto a la variante monofásica de *S. Typhimurium*, con fórmula antigénica 1,4,[5], 12:i:- (*S.* 1,4,[5],12:i:-), se ha observado en años recientes emergencia sanitaria por esta cepa en Europa, siendo la tercera más reportada en aislamientos clínicos del 2019 (37). La resistencia a los antimicrobianos de la variante monofásica es un problema emergente de salud pública global. Se ha demostrado que tiene un fenotipo de multirresistencia mayor que otros serovares, con un patrón de resistencia ASSuT (ampicilina, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclina) (38).

Durante los años 90, los brotes de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido ocurridos en todo el mundo, fueron causados principalmente por cepas de *Klebsiella pneumoniae* portadoras de enzimas SHV y TEM. Desde entonces, la resistencia por enzimas CTX-M se ha incrementado rápidamente, ya que las enzimas β -lactamasas de espectro extendido ahora son las más comunes (39). En Estados Unidos, las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido son un problema común en los centros de atención de salud. En 2017, estos agentes patógenos causaron cerca de 200.000 infecciones, desencadenando 9.000 muertes y costos de tratamiento cercanos a los USD \$1,2 billones (5).

Se ha demostrado que el incremento de las β -lactamasas de espectro extendido puede derivarse del uso de cefalosporinas en la agricultura y en la salud animal. En estudios recientes en China, se han reportado frecuencia elevadas de recuperación de *Salmonella* spp. con β -lactamasas de espectro extendido a partir de alimentos (9,7 %) y de carne de animales (17,7 %) (13,40).

El hallazgo de aislamientos de cepas de *Salmonella* spp. portadoras de β -lactamasas de espectro extendido, se reporta frecuentemente en alimentos listos para el consumo, por lo que son una fuente potencial de diseminación de agentes patógenos a partir de la cadena alimentaria (41). En el presente estudio no se estableció una relación entre las β -lactamasas de espectro extendido encontradas en aislamientos clínicos humanos y las presentes en los alimentos o en el campo agrícola. Sin embargo, existe evidencia de que el uso generalizado de cefalosporinas de espectro extendido en medicina humana y veterinaria, combinado con la aplicación no terapéutica en la agricultura, está impulsando la propagación de mecanismos genéticos de resistencia a los antimicrobianos en agentes patógenos transmitidos por los alimentos en todo el mundo (18,42).

Lo anterior resalta la necesidad de fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en *Salmonella* spp., combinada con un manejo adecuado de antibióticos con enfoque *One Health*, con el fin, por ejemplo, de preservar la ceftriaxona para el tratamiento de salmonelosis humana grave. Para esto es necesario entender que la resistencia antimicrobiana está influenciada por el uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones humanas y en los ámbitos veterinario, agrícola y ambiental (43,44). Otro ejemplo del abordaje *One Health*, para preservar la efectividad de estos antibióticos es la directriz de la *US Food and Drug Administration* que, desde el 2012, prohibió el uso de cefalosporinas en ganado vacuno, porcino y avícola (pollos y pavos) (45).

En un análisis de aislamientos de *Salmonella* spp. de la cadena productiva avícola en Colombia, llevado a cabo entre el 2008 y el 2013, determinó que los genes de tipo β -lactamasas de espectro extendido-AmpC tipo *bla*CMY-2, *bla*CTX-M-165, *bla*SHV-12y *bla*SHV-129, eran los más prevalentes en aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (46). Aunque los serovares encontrados en las aves de este estudio colombiano son diferentes a los reportados en casos humanos, su presencia en plásmidos alerta sobre una posible transferencia horizontal a aislamientos más relacionados con infecciones humanas y, con ello, un potencial desenlace inadecuado del tratamiento.

Los resultados obtenidos en el presente estudio respecto al incremento de aislamientos de *Salmonella* spp. portadoras de genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido, ponen de manifiesto la necesidad de integrar la vigilancia de este agente enteropatógeno, para monitorear las tendencias de resistencia a los antibióticos. Lo anterior, con el fin de detectar agentes patógenos resistentes emergentes en infecciones humanas o en animales destinados a consumo humano (5,11,16,47).

Asimismo, se evidencia la necesidad de generar políticas e intervenciones locales, nacionales y transnacionales coordinadas, para regular la administración de antimicrobianos en la medicina humana y en la producción de alimentos, tal como se articula en el plan de acción global coordinado por la Organización Mundial de la Salud (48).

En Colombia, la vigilancia por laboratorio de este agente patógeno permite conocer la distribución de sus patrones de resistencia a los antimicrobianos y los factores genéticos de *S. entérica*. No obstante, presenta limitaciones en lo que respecta a la determinación de la carga de enfermedad por cepas de *Salmonella*, portadoras de β -lactamasas de espectro extendido, que son transmitidas por alimentos. Esto se debe a que la vigilancia es pasiva y a que se lleva a cabo una selección de aislamientos con características de resistencia específicas.

Agradecimientos

A los laboratorios departamentales de salud pública que coordinan la red de laboratorios de microbiología clínica, confirman los mecanismos de resistencia y remiten los aislamientos de patógenos bacterianos de *Salmonella* spp. para la vigilancia de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en Colombia.

Referencias

1. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, et al. International collaboration on enteric disease 'Burden of Illness' studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. Clin Infect Dis. 2010;50:882-9. <https://doi.org/10.1086/650733>
2. Balasubramanian R, Im J, Lee JS, Jeon HJ, Mogeni OD, Kim JH, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. Hum Vaccin Immunother. 2019;15:1421-6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717>
3. Tack DM, Ray L, Griffin PM, Cieslak PR, Dunn J, Rissman T, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2016-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:509-14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6917a1>
4. Gal-Mor O, Boyle EC, Grassl GA. Same species, different diseases: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. Front Microbiol. 2014;5:391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00391>

5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Fecha de consulta: 17 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
6. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis. 2001;32:263-9. <https://doi.org/10.1086/318457>
7. Bush K. Past and present perspectives on beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:1-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
8. Franco A, Leekitcharoenphon P, Feltrin F, Alba P, Cordaro G, Lurescia M, *et al.* Emergence of a clonal lineage of multidrug-resistant ESBL-producing *Salmonella* *Infantis* transmitted from broilers and broiler meat to humans in Italy between 2011 and 2014. PLoS ONE. 2015;10:e0144802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144802>
9. Wei Z, Xu X, Yan M, Chang H, Li Y, Kan B, *et al.* *Salmonella* *typhimurium* and *Salmonella* *enteritidis* infections in sporadic diarrhea in children: source tracing and resistance to third-generation cephalosporins and ciprofloxacin. Foodborne Pathog Dis. 2019;16:244-55. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2557>
10. Canton R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: Origin and diffusion. Front Microbiol. 2012;3:110. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00110>
11. Brown AC, Chen JC, Watkins LKF, Campbell D, Folster JP, Tate H, *et al.* CTX-M-65 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella* *enterica* serotype *Infantis*, United States. Emerg Infect Dis. 2018;24:2284-91. <https://doi.org/10.3201/eid2412.180500>
12. Moura Q, Fernandes MR, Silva KC, Monte DF, Esposito F, Dropa M, *et al.* Virulent nontyphoidal *Salmonella* producing CTX-M and CMY-2 beta-lactamases from livestock, food and human infection, Brazil. Virulence. 2018;9:281-6. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1279779>
13. Zhang CZ, Ding XM, Lin XL, Sun RY, Lu YW, Cai RM, *et al.* The emergence of chromosomally located blaCTX-M-55 in *Salmonella* from foodborne animals in China. Front Microbiol. 2019;10:1268. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01268>
14. Okoro CK, Barquist L, Connor TR, Harris SR, Clare S, Stevens MP, *et al.* Signatures of adaptation in human invasive *Salmonella* *Typhimurium* ST313 populations from sub-Saharan Africa. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9:e0003611. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003611>
15. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2020. Fecha de consulta: 27 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332081>
16. Collaborators GBDN-TSID. The global burden of non-typhoidal *Salmonella* invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Infect Dis. 2019;19:1312-24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30418-9)
17. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, Hasman H, Magiorakos AP, Mevius D, *et al.* Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum beta-lactamases or AmpC beta-lactamases in food and food-producing animals: An EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. Clin Infect Dis. 2013;56:1030-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1043>
18. van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, *et al.* Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:5649-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
19. World Health Organization. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars. Fecha de consulta: 20 de marzo de 2022. Disponible en: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. Wayne P: CLSI; 2020.
21. Monstein HJ, Ostholm-Balkhed A, Nilsson MV, Nilsson M, Dornbusch K, Nilsson LE. Multiplex PCR amplification assay for the detection of blaSHV, blaTEM and blaCTX-M genes in Enterobacteriaceae. APMIS. 2007;115:1400-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.00722.x>
22. Instituto Nacional de Salud Colombia. Vigilancia por laboratorio de *Salmonella*. 2021. Fecha de consulta: 4 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/vigilancia-por-laboratorio-de-salmonella-no-tifoidea-en-colombia-2021.pdf>

23. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. EFSA J. 2021;19:6490. Fecha de consulta: 7 de octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>
24. Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. J Antimicrob Chemother. 1998;41(Suppl.D):25-41. https://doi.org/10.1093/jac/41.suppl_4.25
25. Eller C, Simon S, Miller T, Frick JS, Prager R, Rabsch W, *et al.* Presence of beta-lactamases in extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* of 30 different serovars in Germany 2005-11. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1978-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt163>
26. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kuhn K, Schulz K, *et al.* High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2631-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dks295>
27. Rodríguez I, Barownick W, Helmuth R, Mendoza MC, Rodicio MR, Schroeter A, *et al.* Extended-spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07. J Antimicrob Chemother. 2009;64:301-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp195>
28. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. Int J Med Microbiol. 2013;303:298-304. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.001>
29. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J, Wagenaar JA, González-Zorn B, Guerra B, *et al.* Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2018;73:1121-37. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx488>
30. Coipan CE, Westrell T, van Hoek A, Alm E, Kotila S, Berbers B, *et al.* Genomic epidemiology of emerging ESBL-producing *Salmonella* Kentucky bla_{CTX-M-14b} in Europe. Emerg Microbes Infect. 2020;9:2124-35. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1821582>
31. Aviv G, Tsyba K, Steck N, Salmon-Divon M, Cornelius A, Rahav G, *et al.* A unique megaplasmid contributes to stress tolerance and pathogenicity of an emergent *Salmonella enterica* serovar Infantis strain. Environ Microbiol. 2014;16:977-94. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12351>
32. Hancock SJ, Phan MD, Peters KM, Forde BM, Chong TM, Yin WF, *et al.* Identification of IncA/C plasmid replication and maintenance genes and development of a plasmid multilocus sequence typing scheme. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.01740-16>
33. Tate H, Folster JP, Hsu CH, Chen J, Hoffmann M, Li C, *et al.* Comparative analysis of extended-spectrum-beta-lactamase CTX-M-65-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis isolates from humans, food animals, and retail chickens in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00488-17>
34. Cohen E, Rahav G, Gal-Mor O. Genome sequence of an emerging *Salmonella enterica* serovar Infantis and genomic comparison with other S. Infantis strains. Genome Biol Evol. 2020;12:151-9. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa048>
35. Pietsch M, Simon S, Meinen A, Trost E, Banerji S, Pfeifer Y, *et al.* Third generation cephalosporin resistance in clinical non-typhoidal *Salmonella enterica* in Germany and emergence of bla_{CTX-M}-harbouring pESI plasmids. Microb Genom. 2021;7. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000698>
36. Gymoese P, Kiil K, Torpdahl M, Osterlund MT, Sorensen G, Olsen JE, *et al.* WGS based study of the population structure of *Salmonella enterica* serovar Infantis. BMC Genomics. 2019;20:870. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6260-6>
37. Sun H, Wan Y, Du P, Bai L. The epidemiology of monophasic *Salmonella Typhimurium*. Foodborne Pathog Dis. 2020;17:87-97. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2676>
38. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2019 Zoonoses Report. EFSA J. 2021;19:6406. Fecha de consulta: 20 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>
39. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M beta-lactamases: Temporal and geographical shifts in genotype. J Antimicrob Chemother. 2017;72:2145-55. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx146>

40. Wang W, Zhao L, Hu Y, Dottorini T, Fanning S, Xu J, *et al.* Epidemiological study on prevalence, serovar diversity, multidrug resistance, and CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases of *Salmonella* spp. from patients with diarrhea, food of animal origin, and pets in several provinces of China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-20>
41. M'ikanatha NM, Yin X, Boktor SW, Dettinger LA, Tewari D. Integrated surveillance for antimicrobial resistance in *Salmonella* from clinical and retail meat sources reveals genetically related isolates harboring quinolone- and ceftriaxone-resistant determinants. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8:ofab213. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab213>
42. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of beta-lactamase-reducing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
43. The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Fecha de consulta: 19 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/>
44. Karp BE, Tate H, Plumblee JR, Dessai U, Whichard JM, Thacker EL, *et al.* National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance. *Foodborne Pathog Dis.* 2017;14:545-57. <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2283>
45. US Food and Drug Administration. New animal drugs; cephalosporin drugs; extralabel animal drug use; order of prohibition. 21 CFR part 530 (Docket No. FDA-2008-N-0326). *Federal Register.* 2012;77:736-8. Fecha de consulta: 19 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2012/01/06/2012-35/new-animal-drugs-cephalosporin-drugs-extralabel-animal-drug-use-order-of-prohibition>
46. Castellanos LR, van der Graaf-van Bloois L, Donado-Godoy P, León M, Clavijo V, Arévalo A, *et al.* Genomic characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* in the Colombian poultry chain. *Front Microbiol.* 2018;9:2431. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02431>
47. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65:e45-e80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>
48. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Fecha de consulta: 16 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/globalaction-plan/en/>

Original article

Sociodemographic determinants and mortality of premature newborns in a medium and low-income population in Colombia, 2017-2019

Javier Torres-Muñoz¹, Daniel Alberto Cedeño², Jennifer Murillo¹, Sofía Torres-Figueroa^{1,3}, Julián Torres-Figueroa^{1,3}

¹ INSIDE Research Group, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia,

² Universidad del Valle, Departamento de Pediatría, Cali, Colombia

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia

Introduction. The birth of premature babies is a public health problem with a high impact on infant morbidity and mortality. About 40% of mortality in children under five years occurs in the first month of life.

Objective. To identify the association between maternal sociodemographic factors, premature birth, and mortality in newborns under 37 weeks in Santiago de Cali, 2017-2019.

Materials and methods. We conducted a descriptive, cross-sectional study. We evaluated the records of Cali's Municipal Public Health Office. We calculated the crude and adjusted odd ratios and confidence intervals (95%) using the logistic regression model, data processing in Stata 16, and georeferencing the cases in the QGIS software.

Results. From 2017 to 2019, premature babies in Cali corresponded to 11% of births. Poor prenatal care increased 3.13 times the risk of being born before 32 weeks (adjusted OR = 3.13; 95% CI = 2.75 - 3.56) and 1.27 times among mothers from outside the city (adjusted OR = 1.27; 95% CI = 1.15-1.41). Mortality was 4.29 per 1,000 live births. The mortality risk in newborns weighing less than 1,000 g increased 3.42 times (OR = 3.42; 95% CI = 2.85-4.12), delivery by cesarean section in 1.46 (OR = 1.46; CI 95% = 1.14-1.87) and an Apgar score – five minutes after birth– lower than seven in 1.55 times (OR = 1.55; CI 95% = 1.23-1.96).

Conclusions. We found that less than three prenatal controls, mothers living outside Cali, afro-ethnicity, and cesarean birth were associated with prematurity of less than 32 weeks. We obtained higher mortality in newborns weighing less than 1,000 g.

Keywords: Obstetric labor, premature; social determinants of health; developing countries; Colombia.

Factores determinantes sociodemográficos y de mortalidad en recién nacidos prematuros en población de medianos y bajos ingresos en Colombia, 2017-2019

Introducción. El nacimiento de bebés prematuros es un problema de salud pública con gran impacto en la morbilidad infantil: cerca del 40 % de las muertes de niños menores de cinco años sucede en el primer mes de vida.

Objetivo. Identificar la asociación entre los factores sociodemográficos maternos, el parto prematuro y la mortalidad en recién nacidos menores de 37 semanas en Santiago de Cali, 2017-2019.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo transversal. Se evaluaron los registros de la Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali. Se calcularon las razones de probabilidad y los intervalos de confianza (95 %) crudos y ajustados mediante el modelo de regresión logística, en tanto que los datos se procesaron en Stata 16 y los casos se georreferenciaron con el programa QGIS.

Resultados. Entre el 2017 y el 2019, los nacimientos de bebés prematuros en Cali correspondieron al 11 %. El control prenatal deficiente aumentó 3,13 veces el riesgo de nacer con menos de 32 semanas (OR ajustado = 3,13; IC_{95%} = 2,75-3,56) y, en madres de municipios fuera de la ciudad, 1,27 veces (OR ajustado = 1,27; IC_{95%} = 1,15-1,41). La mortalidad fue de 4,29 por 1.000 nacidos vivos. Nacer con un peso menor de 1.000 g aumentó el riesgo de mortalidad en 3,42 veces (OR = 3,42; IC_{95%} = 2,85-4,12) y, un puntaje Apgar menor de siete a los cinco minutos del nacimiento, en 1,55 veces (OR=1,55; IC_{95%} = 1,23-1,96).

Conclusiones. Se encontró que tener menos de tres controles prenatales, la procedencia de la madre fuera de Cali, ser afrodescendiente y el parto por cesárea, estaban asociados significativamente con la prematuridad de menos de 32 semanas. Hubo mayor mortalidad en los recién nacidos con menos de 1.000 gramos al nacer.

Palabras clave: trabajo de parto prematuro; determinantes sociales de la salud; países en desarrollo; Colombia.

Received: 10/02/2023

Accepted: 12/08/2023

Publicado: 15/08/2023

Citation:

Torres-Muñoz J, Cedeño DA, Murillo J, Torres-Figueroa S, Torres-Figueroa J. Sociodemographic determinants and mortality of premature newborns in a medium and low-income population in Colombia, 2017-2019. *Biomédica*. 2023;43:385-95. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6863>

Corresponding author:

Javier Torres Muñoz, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia
Phone: (+57) (602) 558 7004
javier.torres@correounivalle.edu.co

Author's contributions:

Javier Torres-Muñoz and Daniel Alberto Cedeño: design and data analysis
Jennifer Murillo: data analysis
Sofía Torres-Figueroa and Julián Torres-Figueroa: data collection
All authors participated in the manuscript draft.

Funding:

The study was financed entirely by the *Universidad del Valle*.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflicts of interest regarding the content of this manuscript.

The birth of premature babies is a public health problem with a high impact on infant morbidity and mortality (1). In 2018, about 40% of mortality in children under five years occurred in their first month of life, mainly associated with prematurity factors (2), which explains why the neonatal period is critical and determining in children's health.

According to the World Health Organization (WHO), preterm infants are classified according to their gestational age (3) into "extreme preterm" (less than 28 weeks), "early preterm" (between 28 and 31.6 weeks), "moderate preterm" (between 32 and 33.6 weeks), and "late preterm" (between 34 and 36.6 weeks). They can also be classified according to their birth weight as "low birth weight" (less than 2,500 g), "very low birth weight" (less than 1,500 g), and "extremely low birth weight" (less than 1,000 g). Higher prematurity and lower birth weight increase the risk of neonatal mortality and morbidity, as well as the presence of pathologies such as respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, perinatal asphyxia and cerebral palsy, among others (2).

Premature infants present difficulties during their neonatal stage and in the long term, affecting child, adolescent, and adult health by increasing the risk of neurological, visual, and auditory alterations (4). In adults, prematurity can lead to a greater risk of developing metabolic syndrome (5) and chronic kidney disease (6), among other comorbidities.

In 2014, based on national civil registration and vital statistics databases, the WHO established an estimated rate of premature births worldwide of 10.6% (14,835,606 premature births per 139,945,950 live births). The highest rate of premature births was found in North Africa (13.4%), while the rate in Latin America and the Caribbean was reported at 9.8%. The countries with the highest proportion of premature births were India (18.5%), China (12%), and Nigeria (5%) (1). In Latin America and Caribbean countries, the proportion of extremely preterm infants was 8.9% (4.1% worldwide) of early preterm infants, 9.8% (11.3% worldwide), and of moderate and late premature infants, 81.2% (84.7% globally). The highest proportion of extremely preterm infants worldwide was reported in Latin America and the Caribbean (1).

According to the Colombian *Instituto Nacional de Salud*, from 2007 to 2016, the prematurity rate in Colombia was 9.07%, in conformity with the last decade's trend (7). In 2017, the WHO reported neonatal mortality worldwide of almost 2.5 million children (8,9). About one million babies die each year due to prematurity complications (10,11), considered the second most common cause of death in children under five years (3,12), especially in low- and middle-income countries where it is associated with lack of availability and access to services and care personnel for premature infants (3).

In 2018, this indicator showed 7.7 cases per 1,000 live births in Latin America. In 2019, neonatal mortality in Colombia was 15.2 deaths per 1,000 live births (13,14), while the mortality rate among preterm newborns in Valle del Cauca was 12 per 1,000 live births and 13.9 per 1,000 live births in Cali (15).

Risk factors associated with premature births include sociodemographic factors (maternal age, race, socioeconomic level, marital status, other); maternal biological conditions (uterine malformations, maternal pathological history, other); behavioral factors (smoking, alcohol and psychoactive substances consumption, malnutrition, absence or poor prenatal controls), and complications during pregnancy (hypertensive disorders, multiple

pregnancies, amniotic fluid disorders, fetal anomalies, hemorrhages, infections, other) (2,16).

Here we describe the sociodemographic factors associated with premature births and mortality in low- and middle-income populations in Cali, Colombia.

Materials and methods

Definitions

According to WHO, premature birth occurs before 37 weeks of gestation or less than 259 days from the first day of a woman's last menstrual period (1), and perinatal mortality is death after 22 weeks of gestation or a fetal weight of 500 g or more up to seven days after birth. Neonatal mortality is death between the birth day and the first 28 days of life (9). The incidence of preterm birth was calculated as the ratio of the preterm live births divided into the total live births, and the incidence of premature mortality, as the ratio of preterm infants who died divided into the preterm infants alive. Inadequate prenatal control was defined as assistance to three or fewer controls (16).

Type of study

We conducted a descriptive, observational, cross-sectional study based on data from the public health surveillance system of births of at the *Secretaría de Salud Pública Municipal* in Cali (Colombia) from 2017 to 2019.

Study area

The study was based on the reports from Cali's *Secretaría de Salud Pública Municipal*, which are mandatory for the health institutions in the city.

Study population

We included babies born prematurely under 37 weeks of gestational age who complied inclusion criteria: Cali's premature newborns (less than 37 weeks of gestation) registered with the *Departamento Administrativo Nacional de Estadística* (DANE) between January 2017 and December 2019. The exclusion criteria included term newborns (37 or more weeks of gestation); newborns not registered with the *Secretaría de Salud Pública Municipal* and born before January 2017 or after December 2019; preterm newborns with a weight for a gestational age above the 97th percentile (Fenton tables).

Sample size

We considered all premature births recorded by the *Secretaría de Salud Pública Municipal* between January 2017 and December 2019, according to the inclusion and exclusion criteria. There were 3,716 registrations in 2017, 3,646 in 2018, and 3,639 in 2019, for a total of 11,001 records (figure 1).

Data analysis

First, we made a univariate analysis exploring the distribution of continuous variables and frequency distributions in qualitative variables, data loss, and consistency of information. We measured frequency, central tendency, and dispersion according to each variable's classification and distribution.

Subsequently, we made a bivariate analysis to compare the distribution of the characteristics of interest using chi square and Fischer's exact tests. For this bivariate analysis, prematurity was categorized according to the WHO classification of gestational age (up to 32 weeks and between 33 and 37 weeks).

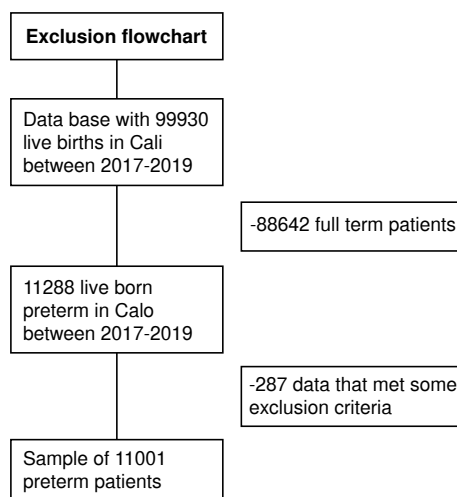


Figure 1. Diagram of the selected preterm infants included in the study between 2017 and 2019

Finally, the odd ratio strength of association and the respective confidence intervals (95% CI) were determined by logistic regression. Data analysis and processing were done with Stata, version 16, and case georeferencing with the QGIS Software.

Ethical statement

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki. It was approved by the institutional ethics committee at Cali's *Sectoraría de Salud Pública Municipal* (code E004-021) and by the Ethics Committee at the *Universidad del Valle* (code E004-021).

Results

From 2017 to 2019, the DANE reported 99,930 births in Cali, and 11% (11,001) were premature births (less than 37 weeks at birth) (figure 1). Out of these, 6,672 (60.7%) mothers lived in Cali, while 4,017 (36.5%) were from other cities, and 312 (2.9%) had no information recorded for the place of residence.

Regarding maternal variables, 1,929 (17.5%) subjects were Afro-descendants; 910 (8.3%) were adolescent mothers; 1,624 (14.8%) were over 35 years; 1,774 (16.3%) were mothers without a partner; 871 (8.0%) had completed primary school; 4,717 (42.9%) were new mothers, and 1,734 (15.8%) had poor prenatal controls. Regarding newborns variables, 6,007 (54.6%) were delivered by cesarean section; 1,413 (12.8%) were products of twin pregnancies, and 5,861 (53.3%) were male.

According to the WHO classification of prematurity, extreme prematurity was found in 613 (5.6%) newborns, early prematurity in 1,227 (11.2%), moderate prematurity in 1,299 (11.8%), and late prematurity in 7,862 (71.5%). Regarding birth weight, 714 (6.5%) newborns were less than 1,000 g; 1,025 (9.3%) were between 1,000 and 1,500 g; 5,385 (49%) were between 1,500 and 2,500 g, and 3,877 (35.2%) weighed more than 2,500 g. Of the premature newborns, 8,016 (72.9%) were delivered at private institutions.

Prematurity under 32 weeks occurred in 1,840 (16.7%) newborns. In this group, 829 (45.0%; $p < 0.00$) newborns' mothers came from municipalities outside Cali; 492 (26.7%; $p < 0.05$) had poor prenatal controls; 1,482 (80.5%;

$p < 0.05$) born at private institutions; 1,319 (71.7%; $p < 0.05$) were delivered by cesarean section; 375 (20.4%; $p < 0.05$) were Afro-descendant; 281 (15.3%; $p < 0.05$) were products of twin pregnancies, and 406 (22.0%; $p < 0.05$) died (table 1).

Poor prenatal controls increased 3.13 times the risk of being born at less than 32 weeks ($ORa = 3.13$; $CI\ 95\% = 2.75-3.56$); being an Afro-descendant newborn, 1.31 times ($ORa = 1.31$; $CI\ 95\% = 1.15-1.50$), and the mother coming from municipalities other than Cali, 1.27 times ($ORa = 1.27$; $CI\ 95\% = 1.15-1.41$). Conversely, births in private institutions ($ORa = 0.56$; $95\%\ CI = 0.49-0.64$) and births by cesarean section ($ORa = 0.39$; $95\%\ CI = 0.35-0.44$) were protective factors (table 2).

Table 1. Premature infants' characteristics when comparing them by gestational age: less than 32 weeks versus more than 32 weeks

Characteristic		Gestational age		p value
		< 32 weeks n = 1,840 (%)	≥ 32 weeks n = 9,161 (%)	
Birth area	Other municipalities	829 (45.00)	3,500 (38.20)	< 0.001
	Cali	1,011 (55.00)	5,661 (61.80)	
Birth site	Health institution	1,829 (99.40)	9,127 (99.63)	0.252*
	Home	6 (0.33)	23 (0.25)	
	Other	5 (0.27)	11 (0.12)	
Institution type	Public	358 (19.46)	2,627 (28.68)	< 0.001
	Private	1,482 (80.54)	6,534 (71.32)	
Newborn sex	Male	998 (54.24)	4,863 (53.10)	0.357
	Female	841 (45.71)	4,296 (46.90)	
Newborns' weight (g)	< 1,000	702 (38.15)	12 (0.13)	< 0.001*
	1,000-1,500	760 (41.30)	265 (2.89)	
	>1,500-2,500	378 (20.54)	5,007 (54.66)	
	< 2,500	0 (0.00)	3,877 (42.32)	
Number of prenatal controls	≤ 3	492 (26.74)	1,242 (13.56)	< 0.001
	≥ 4	1,348 (73.26)	7,918 (86.44)	
Delivery method	Vaginal delivery	521 (28.32)	4,473 (48.83)	< 0.001
	Cesarean section	1,319 (71.68)	4,688 (51.17)	
Twin pregnancy	Yes	281 (15.27)	1,132 (12.36)	< 0.001
	No	1,559 (84.73)	8,029 (87.64)	
Apgar score at five minutes	< 7	761 (41.54)	5,626 (61.61)	< 0.001
	8 - 10	1,071 (58.46)	3,505 (38.39)	
Ethnicity	Afrodescendant	375 (20.38)	1,554 (16.96)	< 0.001
	Others	1,465 (79.62)	7,607 (83.04)	
Maternal age (years)	< 19	144 (7.83)	766 (8.36)	0.741
	19 - 35	1,425 (77.45)	7,042 (76.87)	
	> 35	271 (14.73)	1,353 (14.77)	
Marital status	With a partner	1,524 (83.83)	7,567 (83.64)	0.844
	Without a partner	294 (16.17)	1,480 (16.36)	
Educational level	Primary	137 (7.67)	734 (8.12)	0.525
	Secondary and superior	1,649 (92.33)	8,307 (91.88)	
Number of pregnancies	1	779 (42.34)	3,938 (42.99)	0.475
	2 - 4	854 (46.41)	4,279 (46.71)	
	> 4	207 (11.25)	944 (10.30)	
Social security	Subsidized	785 (42.66)	3,989 (43.54)	0.785
	Contributory	968 (52.61)	4,747 (51.82)	
	Uninsured	87 (4.73)	425 (4.64)	
Nationality	Colombian	1,840 (100.00)	9,159 (99.98)	0.526*
	Migrants	0 (0.00)	2 (0.02)	
Mortality	Yes	406 (22.07)	3 (0.03)	< 0.001*
	No	1,434 (77.93)	9,158 (99.97)	

Table 2. Multivariate analysis of the significant variables for less than 32 weeks and more than 32 weeks of gestational age at birth

Variable	Gestational age $\geq$ 32 week		Gestational age < 32 week	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Type of institution	0.60 (0.53-0.68)	< 0.001	0.56 (0.49-0.64)	< 0.001
Number of prenatal controls	2.32 (2.06-2.62)	< 0.001	3.13 (2.75-3.56)	< 0.001
Delivery method	0.41 (0.37-0.46)	< 0.001	0.39 (0.35-0.44)	< 0.001
Twin pregnancy	1.27 (1.10-1.47)	0.001	1.04 (0.90-1.21)	0.550
Ethnicity	1.25 (1.10-1.42)	< 0.001	1.31 (1.15-1.50)	< 0.001
Other municipalities	1.32 (1.19-1.46)	< 0.001	1.27 (1.15-1.41)	< 0.001

OR: odds ratio; CI: confidence interval

Mortality was 4.29 per 1,000 live births. Eighty-one (18.9%) corresponded to Afro-descendant newborns; 29 (6.8%) were born from adolescents mothers; 27 (6.3%) from mothers without a partner; 24 (5.8%) from mothers with only primary education; 176 (41.0%) from new mothers; 158 (36.8%) had poor prenatal controls; 280 (65.3%) were delivered by cesarean section; 81 (18.9%) were products of twin pregnancies, and 255 (59.8%) were male. When categorizing mortality by gestational age, 305 (71.1%) corresponded to premature babies under 28 weeks, 101 (23.5%) from 28 to 32 weeks, 18 (4.2%) from 32 to 34 weeks, and 5 (1.2%) from 34 to 37 weeks. Four hundred and six (406; 94.6%) children under 32 weeks died. Regarding the weight, 373 were born below 1,500 g, representing 86.9% of the deceased (table 3).

We found a significant association between higher mortality and gestational age less than 32 weeks in 94.6% ($p < 0.01$) of the children. The weight was less than 1,000 g in 66.4% ($p < 0.01$), 59.4% ($p < 0.01$) were males, 65.2% ($p < 0.01$) were born by cesarean section, and the Apgar score was less than seven at five minutes after birth in 53.8% ($p < 0.05$). In the group with more than three prenatal controls, 63.2% ($p < 0.01$) had a higher mortality rate.

In the final model, the mortality risk of newborns weighing less than 1,000 g increased 3.42 times (OR = 3.42; 95% CI = 2.85-4.12). In babies born under 32 weeks, that risk increased 19.92 times (OR = 19.68; CI 95% = 11.77-33.72); being male, 1.50 times (OR = 1.50; CI 95% = 1.19-1.90); born by cesarean section, 1.46 times (OR = 1.46; CI 95% = 1.14-1.87), and an Apgar score below seven at five minutes after birth, 1.55 times (OR = 1.55; CI 95% = 1.23-1.96) (table 4).

Table 3. Premature mortality in Cali, Colombia, according to premature newborns' year of birth, gestational age, and birth weight

Variable	Mortality (n)	Total (n)	(%)
Year			
2017	158	3,716	4.3
2018	143	3,646	3.9
2019	128	3,639	3.5
Accumulated	429	11,001	3.9
Gestational age (weeks)			
< 28	305	613	71.09
28-32	101	1,227	23.54
32-34	18	1,299	4.19
34-37	5	7,862	1.17
Weight (g)			
<1,000	285	714	66.43
1,000-1,500	88	1,025	20.51
1,500-2,500	54	5,385	12.58
>2,500	2	3,877	0.48

Table 4. Significant variables associated with premature newborns’ mortality born under 37 weeks

Mortality	p value	OR	95% IC
Birth weight < 1,000 g	0.00	3.42	2.85-4.12
Gender (male)	0.00	1.50	1.19-1.90
Delivery method (cesarean)	0.00	1.46	1.14-1.87
Gestational age of the newborn (< 32 weeks)	0.00	19.92	11.77-33.72
Apgar score at five minutes of birth (< 7)	0.00	1.55	1.23-0.96

OR: odds ratio; CI: confidence interval

Procedence of mothers with babies born en Santiago de Cali 2017-2019. We considered as premature all babies born with less than 37 gestational weeks.

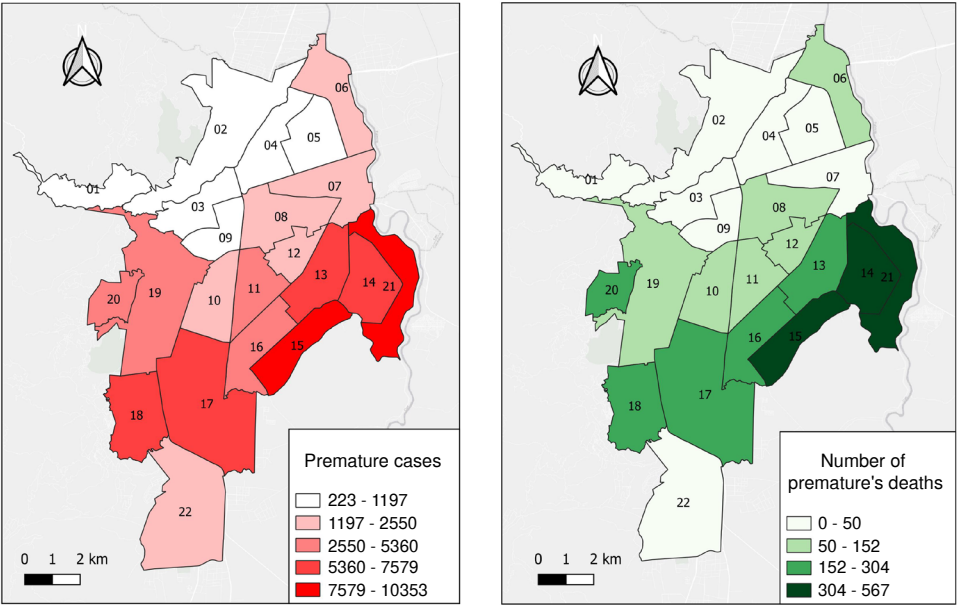


Figure 2. Left: Premature cases by mothers’ commune origin. Right: Death rates in premature infants by mothers’ commune origin. Distribution of the 6,672 mothers of babies born under 37 weeks, residing in Cali, with a mortality of 72.49% (n=311) of the total mortality (n=429). Of the 6,672 mothers, 33.38% (n=2,227) came from the city east communes (13, 14, 15, and 21), with a mortality rate of 33.76% (n=105). Mothers from other municipalities were 39.35% (n=4,329) and the mortality rate among their babies was 27.50% (n=118).

The georeferencing of premature infants of mothers from Cali (6,672) identified a non-significant number of premature infants (33.4%; n=2,227) and mortality rates (33.76%; n=105) in communes 13, 14, 15, and 21, in the east of Cali (figure 2). Inadequate prenatal control (16.9%) in mothers from other municipalities and the risk of delivering babies before 37 weeks were significantly higher compared to Cali’s risk (14.9%; p<0.01). The mortality of babies born to mothers from these municipalities was 27.50% (n=118).

Discussion

According to our study, the prematurity rate in Cali was slightly higher than that reported for Colombia, other Latin American countries, and the world (15). A significant number of premature births occurred among mothers from low-income families living in eastern communes of the city (33.4%; 2,227), representing 24.3% of Cali’s houses and 15.2% of its total area. Low income was defined according to the city’s multidimensional poverty analysis, issued by multiple government entities (17,18). This analysis identified 36.3% of people living in monetary poverty in 2020 in Cali (36 out of 100 people were poor, more than in 2019 by 14.4 percentage points). Such an indicator was

higher in women, with 1.9 percentage points above men (17). Belonging to an Afro-ethnic group increased the gap from 10% to 30% (18).

All these factors reveal this population vulnerability, characterized by high social inequalities and unsatisfied basic needs. Their association with premature birth and its complications has already been raised by other authors, who found significant relations and differences between birth rates, survival of premature babies, place of origin, poverty, nutritional deficiencies (lack of iron, calcium, and vitamins), and difficulties to access health services (19,20).

When we evaluated the maternal variables by gestational age, we found that babies under 32 weeks have a three-fold risk of not having adequate prenatal care compared to those over 32 weeks. In 2013, a study conducted among late preterm infants in a public institution in Cali found that in 98% of the cases, the mothers had inadequate prenatal care (defined as fewer than three controls) (21). Another study in six low- and middle-income countries found that less than three prenatal controls increased the risk of premature birth by 1.68 times (16). A cohort study in Israel also showed that the lack of prenatal control and adverse pregnancy outcomes were significantly associated with recurrent preterm birth (up to four times in the first case) (19). Finally, a systematic review published in 2021 found that interventions for a better quality of prenatal care in low- and middle-income countries led to significant reductions in premature birth and fetal deaths (2).

Regarding ethnicity, we found that 17.5% of all premature births corresponded to the Afro-descendant population. The probability of being born within less than 32 weeks and belonging to the Afro-descendant ethnic group was 31% higher than in other ethnic groups. Publications evaluating ethnicity in the United States and the United Kingdom have found that African American and Afro-Caribbean women are at increased risk of preterm birth, with 16-18% in black women compared to 5-9% in white women. Black women are three to four times more likely to have preterm labor than women of other races or ethnic groups (22,23). A meta-analysis and systematic review of forty-five studies evaluating the effect of maternal ethnicity (African/Black, Asian, Hispanic, other) on the risk of preterm birth showed that black ethnicity was associated with an increased risk of having a two-time higher rate of preterm birth compared to white mothers (24).

In our study, twin pregnancy appeared to be significant, but this was not evident when we adjusted the analysis.

Premature birth occurs due to early labor induction or delivery by cesarean section for medical or non-medical reasons. Some studies reported that unnecessary cesarean sections increased two-fold the probability of iatrogenic prematurity (25,26). An increased rate of cesarean sections is related to maternal age over 35 years and overweight (27). In our study, those under 32 weeks had a 61% more chance of being born by cesarean section.

The proportion of premature births within less than 32 weeks reported in this study was 16.7%, like the reported worldwide (16.0%) (28,29).

A 4.29 per 1,000 live births mortality rate was reported among premature newborns. Twenty-four-point five percent were born to mothers living east of the city. Newborns under 32 weeks and those weighing less than 1,000 g had a significantly higher probability of dying. Similar results were published in a multicenter population study conducted in Hubei Province, China, from 2001

to 2012 (30), where shorter gestation, lower birth weight, and lower income were associated with a higher mortality rate. The mortality rate was 13.4 per 1,000 live births, higher than in our study.

A study in 26 centers in six South American countries (31) found a birth mortality rate of 22.3% in premature infants of less than 37 weeks of gestational age, higher than in our study (4.29 per 1,000 live births). However, there was a high variability between centers. The study concluded that social determinants, lack of access to healthcare, gestational age less than 32 weeks, and low Apgar impact the mortality rates, similar to our results. There are significant variations in preterm birth rates and mortality between and within countries. Yet, the burden of preterm birth is particularly high in low- and middle-income countries, especially in Southeast Asia and Sub-Saharan Africa (32-34).

Our results will contribute to reduce the information gap about premature births in countries with medium and low-income populations like ours since 90% of publications report data from medium or high-income regions representing the lowest proportion of births in the world (1).

The strengths of our study included a database collecting information on the total number of births in Cali with a significant sample size of premature infants from different public and private institutions in the city. The limitations included incomplete information, specifically, the place of origin of the mothers (2.9% of the cases), introducing information bias. There was no information on the method used to evaluate gestational age, considering that WHO recommends prenatal ultrasound (before 24 weeks) for all pregnant women.

We found that less than three prenatal controls, mothers living outside Cali, afro ethnicity, and cesarean birth were significantly associated with newborns within less than 32 weeks and weighing under 1,000 g, implying higher mortality rates. We concluded that social determinants and lack of access to care impact premature births and infant mortality in low- and middle-income countries like Colombia, for which further studies are required.

Acknowledgments

We appreciate the support of the working group of Cali's *Secretaría de Salud Pública Municipal*.

References

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, *et al*. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
2. Wastnedge E, Waters D, Murray SR, McGowan B, Chipeta E, Nyondo-Mipando AL, *et al*. Interventions to reduce preterm birth and stillbirth, and improve outcomes for babies born preterm in low- and middle-income countries: A systematic review. *J Glob Health*. 2021;11:04050. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04050>
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, *et al*. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th edition. Cleveland, OH: Elsevier; 2015. p.1856.

5. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2019;210:69-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>
6. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study. *BMJ.* 2019;365:1346. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1346>
7. Ospino-Guzmán MP, Mercado-Reyes MM. Comportamiento de la prematuridad en Colombia durante los años 2007 a 2016. Bogotá; INS: 2007. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://fundacioncanguro.co/wp-content/uploads/2018/11/Comportamiento-de-la-prematuridad-en-Colombia-durante-los-a%C3%B1os-2007-a-2016.pdf>
8. The Global Health Observatory. Estadísticas Sanitarias Mundiales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://www.who.int/es/data/gho/publications/world-health-statistics>
9. Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud. CIE-10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Washington, D.C.: OPS-OMS; 1995. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/6282/Volume1.pdf>
10. World Health Organization. Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: WHO; 2012. Accessed: February 8, 2023. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf;jsessionid=C45F9897754A467E67CED827537FD757?sequence=1
11. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, *et al.* The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>
12. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10(Suppl.1):1-22. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S1>
13. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2018. Situación de salud en las Américas. Washington: PAHO; 2018. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49511>
14. Alexa D, Motta F. Informe de evento mortalidad perinatal y neonatal tardía, Colombia, 2020. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2020. Accessed: February 8, 2023. Available at: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20PERINATAL%20Y%20NEONATAL%20TARD%C3%8DA_2020.pdf
15. Pungiluppi Leyva J. Informe de Gestión ICBF 2019. Bogotá: ICBF; 2020. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://www.icbf.gov.co/informe-de-gestion-icbf-2019>
16. Pusdekar YV, Patel AB, Kurhe KG, Bhargav SR, Thorsten V, Garcés A, *et al.* Rates and risk factors for preterm birth and low birthweight in the global network sites in six low- and low middle-income countries. *Reprod Health.* 2020;17(Suppl.3):S187. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01029-z>
17. Cali cómo vamos. Informe anual de calidad de vida. Santiago de Cali; 2021. Accessed: February 8, 2023. Available at: https://www.calicomovamos.org.co/_files/ugd/ba6905_2a6681f601a5475ebfbfc95788a108e.pdf
18. Alcaldía de Cali. Observatorio de Hacienda Pública Distrital. Santiago de Cali; 2021. Accessed: February 8, 2023. Available at: <https://www.cali.gov.co/observatorios/publicaciones/168676/observatorio-de-hacienda-publica-distrital/>
19. Ratzon R, Sheiner E, Shoham-Vardi I. The role of prenatal care in recurrent preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154:40-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.08.011>
20. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, *et al.* A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015;385:629-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61651-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61651-2)
21. Torres-Muñoz J, Jiménez-Fernández CA, Ortega RR, Cuero DJM, Mendoza DM. Factors associated with late prematurity in the University Hospital of Valle, Cali, Colombia, during 2013-2014. *Front Public Health.* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00200>

22. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, *et al.* Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1317-24. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70048-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70048-0)
23. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
24. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2013;30:433-50. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326988>
25. Lansky S, Friche AA, Silva AA, Campos D, Bittencourt SD, Carvalho ML, *et al.* Birth in Brazil survey: Neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad Saúde Pública.* 2014;30(Suppl.1):S192-207. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00133213>
26. Defilipo EC, Chagas PSC, Ribeiro LC, Drumond CM. Factors associated with premature birth: A case-control study. *Rev Paul Pediatr.* 2022;40:e2020486. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020486IN>
27. Ip M, Peyman E, Lohsoonthorn V, Williams MA. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:34-44. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01087.x>
28. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico del bajo peso al nacer a término, Colombia, semana epidemiológica 27 de 2020. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2020. Accessed: February 8, 2023. Available at: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_28.pdf
29. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TAJ, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:80-8. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>
30. Xu H, Dai Q, Xu Y, Gong Z, Dai G, Ding M, *et al.* Time trends and risk factor associated with premature birth and infants' deaths due to prematurity in Hubei Province, China from 2001 to 2012. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0767-x>
31. Grandi C, González A, Zubizarreta J. Factores perinatales asociados a la mortalidad neonatal en recién nacidos de muy bajo peso: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr.* 2016;5:426-33. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.426>
32. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150:31-3. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
33. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr.* 2022;176:787-96. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1622>
34. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383:49-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>

Original article

Complete pathological response in patients with *HER2* positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in Colombia

Mauricio Rodríguez¹, Diego M. González^{1,2}, Farah El-Sharkawy³, Mileny Castaño², Jorge Madrid¹

¹ Departamento de Cirugía Oncológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Instituto de Cancerología Las Américas Auna, Medellín, Colombia

³ Department of Pathology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, United States of America

Introduction. Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of death by cancer in women in Colombia. Approximately 15 to 20% of breast cancers overexpress *HER2*.

Objective. To analyze the relationship between multiple clinical and histological variables and pathological complete response in patients with *HER2*-positive breast cancer undergoing neoadjuvant therapy in a specialized cancer center in Colombia.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of non-metastatic *HER2*-positive breast cancer patients who received neoadjuvant therapy between 2007 and 2020 at the *Instituto de Cancerología Las Américas Auna* (Medellín, Colombia). Assessed parameters were tumor grade, proliferation index, estrogen receptor, progesterone receptor, *HER2* status, type of neoadjuvant therapy, pathologic complete response rates, and overall survival.

Results. Variables associated with low pathologic complete response rates were tumor grades 1-2 (OR = 0.55; 95% CI = 0.37-0.81; $p = 0.03$), estrogen receptor positivity (OR = 0.65; 95% CI = 0.43-0.97; $p = 0.04$), and progesterone receptor positivity (OR = 0.44; 95% CI = 0.29-0.65; $p = 0.0001$). *HER2* strong positivity (score 3+) was associated with high pathological complete response rates (OR = 3.3; 95% CI = 1.3-8.35; $p = 0.013$). Five-year overall survival was 91.5% (95% CI = 82.6-95.9) in patients with pathological complete response and 73.6% (95% CI = 66.4-79.6) in patients who did not achieve pathological complete response ($p = 0.001$). Additionally, the pathological complete response rate was three times higher in patients receiving combined neoadjuvant chemotherapy with anti-*HER2* therapy than in those with chemotherapy alone (48% versus 16%).

Conclusion. In patients with *HER2*-positive breast cancer, tumor grade 3, estrogen receptor negativity, progesterone receptor negativity, strong *HER2* positivity (score 3+), and the use of the neoadjuvant trastuzumab are associated with higher pathological complete response rates.

Keywords. Breast neoplasms; neoadjuvant therapy; Colombia.

Respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de mama *HER2* positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante en Colombia

Introducción. El adenocarcinoma de seno es el tipo de cáncer más frecuente y con mayor tasa de mortalidad asociada en mujeres en Colombia. Aproximadamente entre el 15 al 20 % de estos cánceres sobreexpresan el gen *HER2*.

Objetivo. Analizar las asociaciones existentes entre múltiples variables clínicas e histológicas con respecto a la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama *HER2* positivo que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante en un centro especializado en el tratamiento del cáncer en Colombia.

Materiales y métodos. Se realizó un análisis retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama *HER2* positivo, no metastásicas, que recibieron quimioterapia neoadyuvante entre el 2007 y el 2020 en el Instituto de Cancerología Las Américas Auna (Medellín, Colombia). Se evaluaron los parámetros de grado tumoral, índice de proliferación, estatus de receptores de estrógeno y de progesterona, tipo de quimioterapia neoadyuvante recibida, tasas de respuesta patológica completa y supervivencia global.

Resultados. Las variables asociadas con tasas de respuesta patológica completa más bajas fueron grados tumorales 1-2 (OR = 0,55; IC 95% = 0,37-0,81; $p = 0,03$), positividad de receptores de estrógeno (OR = 0,65; IC 95 % = 0,43-0,97; $p = 0,04$) y positividad de receptores de progesterona (OR = 0,44; IC 95 % = 0,29-0,65; $p = 0,0001$). La positividad fuerte para *HER2* (puntaje 3+) se asoció a tasas de respuesta patológica completa más altas (OR = 3.3; IC 95 % = 1,3-8,35; $p = 0,013$). La supervivencia global a cinco años fue del 91,5 % (IC 95 % = 82,6-95,9) en pacientes con respuesta patológica completa y del

Received: 17/08/2022

Accepted: 15/08/2023

Published: 16/08/2023

Citation:

Rodríguez M, González DM, El-Sharkawy F, Castaño M, Madrid J. Complete pathological response in patients with *HER2* positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in Colombia. *Biomédica*. 2023;43:396-405.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6665>

Corresponding author:

Mauricio Rodríguez, Departamento de Cirugía Oncológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Teléfono: (+57) (300) 296 3875
maromo05@gmail.com

Author's contributions:

Mauricio Rodríguez participated in all stages of the study.

Diego M. González and Jorge Madrid: Planning and interpretation

Farah El-Sharkawy: Interpretation and writing

Mileny Castaño: Interpretation

Funding:

The authors declare that no funds, grants, or any other support were received during the preparation of this manuscript.

Conflicts of interest:

Mauricio Rodríguez reports participation in advisory boards for Pfizer, Roche, Novartis, and Lilly. All other authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

73,6 % (IC 95 % = 66.4-79.6) en pacientes sin respuesta patológica completa ($p = 0.001$). La tasa de respuesta patológica completa fue tres veces mayor en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con terapia anti-*HER2* comparado con aquellos que recibieron quimioterapia sola sin agentes anti-*HER2* (48 % versus 16 %).

Conclusión. En pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de *HER2*, grado tumoral tres, receptores de estrógeno y progesterona negativos, positividad fuerte para *HER2* (puntaje 3+) y uso de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab se asociaron con mayores tasas de respuesta patológica completa.

Palabras clave. Neoplasias de la mama; terapia neoadyuvante; Colombia.

Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of death by cancer in women in Colombia. Approximately, 13,000 new cases and 3,700 deaths are reported annually nationwide (1-3). Data from the Antioquia population cancer registry shows that breast cancer represents 17 % of the total cancer cases in this Colombian region. It is the type of cancer with the highest prevalence and accounts for 13.5 % of mortality by cancer, only superseded by lung cancer (4-7).

North American data shows significantly improved overall survival and disease-free survival of breast cancer in the last decade, likely due to better treatment strategies guided by immunohistochemical subclassification (8,9). Using immunohistochemical for estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermic growth factor receptor 2 (*HER2*), and Ki-67 (proliferation rate), breast cancer can be divided into the following subtypes (10,11):

- **Luminal A:** estrogen receptor positive, progesterone receptor positive, *HER2* negative, and low Ki-67.
- **Luminal B1:** estrogen receptor positive, *HER2* negative, and progesterone receptor negative or high Ki-67.
- **Luminal B2:** estrogen receptor positive and *HER2* positive, regardless of progesterone receptor or Ki-67.
- ***HER2* enriched:** *HER2* positive and estrogen receptor negative.
- **Triple-negative:** estrogen receptor negative, progesterone receptor negative, and *HER2* negative.

Notably, approximately 15 to 20% of breast cancers overexpress *HER2*.

The standard treatment worldwide is the administration of neoadjuvant chemotherapy or targeted anti-*HER2* therapy in the following cases (12):

1. Patients with locally advanced disease: N+ (independent of tumor stage) or higher than T3 independent of the immunohistochemical subgroup.
2. Patients with tumor stage higher than T1c triple negative or *HER2* positive cancer (13).
3. Patients with a high tumor-to-breast volume ratio, with possible future breast-conserving surgery.

Neoadjuvant therapy in *HER2*-positive tumors has the benefit of increased rates of breast-conserving surgery without compromising (14) or even improving long-term oncological outcomes such as overall survival and recurrence (15,16). Adding anti-*HER2* antibody therapies, such as trastuzumab, to neoadjuvant chemotherapy not only doubles pathological complete response rates but is also associated with improved disease-free survival (17,18).

The pattern of response to neoadjuvant therapy is also important. The CTNeoBC study showed that pathological complete response in the breast and axillae was related with increased disease-free survival and overall survival compared to pathological complete response in the breast only. This association was strongest in triple-negative and *HER2*-enriched groups, decreasing the probability of death by 84% and 71%, respectively (19).

In Colombia, there is not sufficient data regarding the pathological complete response of *HER2*-positive breast cancer after neoadjuvant therapy.

This study aimed to analyze the relationship between multiple clinical and histologic variables and pathological complete response status in patients with *HER2*-positive breast cancer undergoing neoadjuvant therapy in a specialized cancer center in Colombia.

Materials and methods

We performed a retrospective analysis of 467 non-metastatic *HER2*-positive breast cancer patients who received neoadjuvant therapy between 2007 and 2020 at the *Instituto de Cancerología Las Américas Auna* (Medellín, Colombia).

Data was obtained from the institutional cancer registry RIC REDCAP. The exclusion criteria were age under 14 or above 75 years, the presence of a second primary malignancy in the last five years (except for non-melanoma skin cancer), less than six months of life expectancy after initiation of neoadjuvant therapy, and patients missing 25% or more data.

Pathological complete response was defined as the absence of invasive carcinoma in the breast and lymph nodes after neoadjuvant therapy. Overall survival was defined as the percentage of patients who are still alive after a period of five years, and disease-free survival was defined as the length of time after treatment that the patient survives without any signs or symptoms of breast cancer.

Quantitative variables were presented as mean and standard deviation (SD) or interquartile range (IQR). Categorical variables were presented as absolute values or percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine normality. Bivariate analysis of continuous and categorical variables was performed using t test, Mann Whitney U, and chi square test, as appropriate, and associations were measured with odds ratios (OR). A p-value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant. Differences in overall survival were assessed using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. All analyses were performed with Stata, version 12 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

This study received approval from the institutional review board of *Instituto de Cancerología Las Américas Auna* and was conducted following the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

Results

A cancer registry review yielded 467 patients that met the study criteria. Demographic, clinical, and histologic characteristics of the study population are summarized in table 1. The mean age was 50 years, the mean body mass index was 26.9, and the mean size of the lesion before neoadjuvant therapy was 48 mm. A total of 43.5% of patients had a family history of breast

cancer. The most common stage at presentation was stage III, with 54.2% of patients, followed by stage II (34.9%) and stage I (7.5%). Axillary lymph node dissection was performed in 69% of patients, sentinel lymph node biopsy in 31%, mastectomy in 66%, and breast-conserving surgery in 34% (figure 1).

The associations of different clinical and histological variables with pathological complete response status are shown in table 2. Variables associated with low pathological complete response rates were tumor grades 1-2 (OR=0.55; 95% CI=0.37-0.81; $p=0.03$), estrogen receptor positivity (OR=0.65; 95% CI=0.43-0.97; $p=0.04$), and progesterone receptor positivity (OR=0.44; 95% CI=0.29-0.65; $p=0.0001$). In contrast, strong *HER2* positivity (score 3+) was associated with high pathological complete response rates (OR=3.3; 95% CI=1.3-8.35; $p=0.013$).

Table 1. Demographic, clinical, and histological characteristics of the studied population

Variable	Number (N=467)
Age (years), mean (IQR)	50 (22-75)
Weight (kg), mean (IQR)	65.7 (35-114)
Body Mass Index, n (%)	
Mean	26.9
<20	11 (24)
21-25	167 (35.8)
26-30	173 (37)
>30	113 (24.2)
T status	
T1	45 (9.6)
T2	173 (37)
T3	82 (17.6)
T4	166 (35.5)
N status	
N0	138 (29.6)
N1	241 (51.6)
N2	73 (15.6)
N3	9 (1.9)
ER (n=421)	
Positive	270 (64.1)
Negative	151 (35.9)
PR (n=418)	
Positive	232 (55.5)
Negative	186 (44.5)
HER2 (n=378)	
3+	350 (92.6)
2+ (FISH +)	28 (7.4)
Ki67 (n=342)	
<20	38 (11.1)
≥20	304 (88.8)
Histological grade (n=459)	
1	44 (9.6)
2	163 (35.5)
3	252 (54.9)
Lymphovascular invasion (n=467)	
Yes	72 (15.4)
No	395 (84.6)
pCR, n (%) (n=467)	
Yes	184 (39)
No	283 (61)

QR: Interquartile range; T: Tumour size; N: Lymph node;
ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; pCR:
Pathological complete response

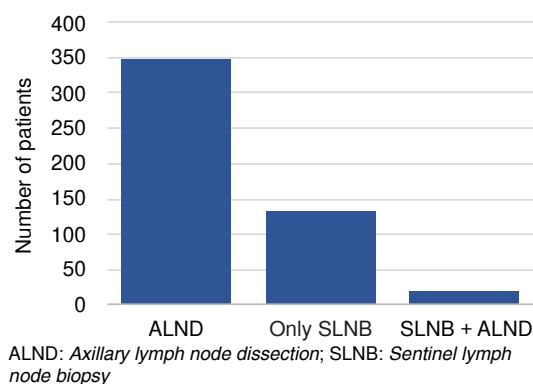


Figure 1. Number of patients by type of axillary surgery

Table 2. Associations of clinical and histologic variables with pCR status

Variable	pCR (n)	Non pCR (n)	Total (n)	OR (95% CI)	p value
Age (years)					
<40	26	51	77	0.74 (0.44-1.25)	0.32
>40	158	232	390		
Histologic grade					
1 and 2	65	142	207	0.55 (0.37-0.81)	0.0003
3	114	138	252		
Ki 67					
<20	14	24	38	0.62 (0.31-1.25)	0.24
≥ 20	147	157	304		
ER					
Positive	104	166	270	0.65 (0.43-0.97)	0.47
Negative	74	77	151		
PR					
Positive	79	153	232	0.44 (0.29-0.65)	0.0001
Negative	100	86	186		
HER2					
3+	166	184	350	3.30 (1.30-8.35)	0.013
2+ (FISH +)	6	22	28		
Surgery window time (days)					
<15	7	10	17	1.00	0.07
16-45	70	91	161	0.91	
46-90	84	127	211	1.05	
91-180	21	31	52	1.03	
>180	0	12	12		

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; pCR: Pathological complete response; OR: Odds ratio

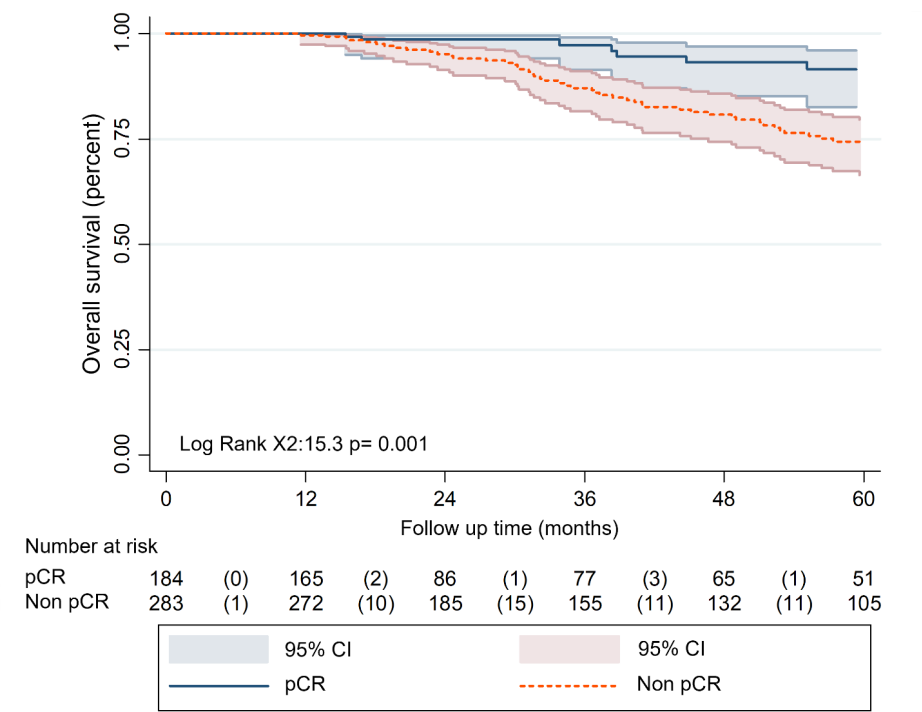
The average five-year overall survival was 79.1% (95% CI=73.5-83.6), with a median follow-up of 35 months. In the group that achieved pathological complete response, 168 patients (91.5%; 95% CI=82.6-95.9) were alive after five years, compared with 208 patients (73.6%; 95% CI=66.4-79.6) in the non-pathological complete response group (figure 2). This difference was statistically significant ($p=0.001$).

Ninety patients were initially classified as *HER2*-negative based on biopsy results and were later classified as *HER2*-positive based on examination of the resection specimen. Combined neoadjuvant chemotherapy and anti-*HER2* therapy (trastuzumab) were administered to 345 patients (74% of the total), while the remaining 122 (26%) patients received neoadjuvant chemotherapy alone (figure 3). The latter included those 90 patients whose initial biopsy was *HER2*-negative, and the patients who received their first and second chemotherapy cycles at other healthcare institutions. None of the patients received neoadjuvant radiotherapy. The pathological complete response rate was three times higher in patients receiving combined

neoadjuvant chemotherapy with anti-*HER2* therapy than in those with chemotherapy alone (48% versus 16%).

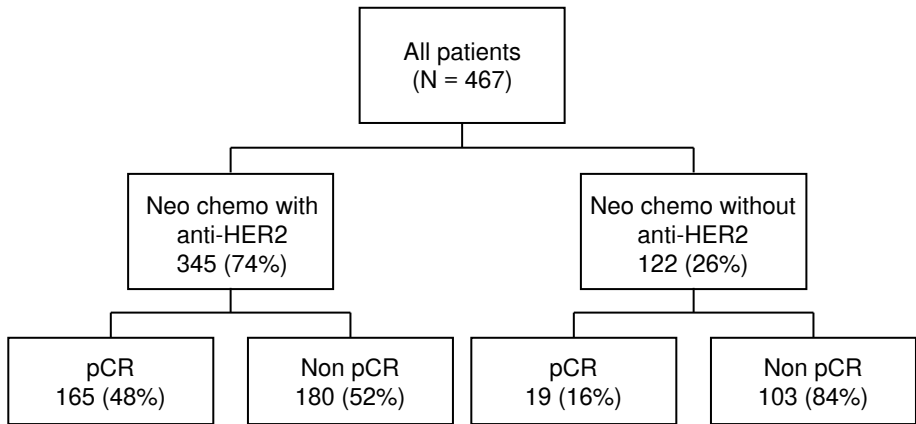
Ethical approval

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the *Instituto de Cancerología Las Américas Auna*.



pCR: Pathological complete response

Figure 2. Survival analysis based on pathologic complete response status



pCR: Pathological complete response; *HER2*: Human epidermal growth factor receptor 2

Figure 3. Number of patients by type of neoadjuvant therapy and rates

Discussion

The most used pathological complete response definition is the absence of residual invasive cancer in the breast and lymph nodes after neoadjuvant therapy (20,21). In our study, tumor grade 3, estrogen receptor negativity, progesterone receptor negativity, *HER2* strong positivity (score 3+), and the use of neoadjuvant trastuzumab were associated with higher pathological complete response rates. Unsurprisingly, a significantly increased overall survival was observed in patients with pathological complete response. The findings of this study are of particular importance for the Colombian population since oncological guidelines and protocols employed in this country have been largely based on studies conducted elsewhere. However, our findings agree with the international literature and confirm previously reported results.

It has been well documented that anti-*HER2* monoclonal antibodies (*e.g.*, trastuzumab) improve overall survival (primary goal) and pathological complete response rates (surrogate result) in patients with luminal B2 or *HER2*-enriched breast cancers (22). Based on our data, the number needed to treat with trastuzumab, to achieve pathological complete response, was three (16% versus 48% pathological complete response rate). This agrees with results from the phase 3 trial NOAH (18), which reported a 38% pathological complete response rate in patients receiving combined neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, compared with a 19% pathological complete response rate in patients with chemotherapy alone (number needed to treat of five, $p=0.001$). Results from this trial also showed increased five-year overall survival and disease-free survival in the combined chemotherapy with trastuzumab group (overall survival 74% versus 63%; hazard ratio=0.66; $p=0.055$). In a pooled analysis by Petrelli *et al.* (23), the addition of trastuzumab to neoadjuvant chemotherapy decreased the relapse rate from 20 to 12% and increased the pathological complete response rate from 20 to 43% (risk ratio=2.07; 95% CI=1.41-3.30; $p=0.0002$). Similarly, other studies have demonstrated that adding trastuzumab to neoadjuvant chemotherapy in *HER2*-positive breast cancer patients was associated with a threefold increase in pathological complete response rates (24,25).

In a pooled analysis of almost 6,500 patients with breast cancer receiving neoadjuvant therapy (13), pathological complete response was associated with increased disease-free survival (hazard ratio=0.446), and this correlation was greater in patients with triple-negative or *HER2*-positive breast cancers. The CTNeoBC study, including almost 12,000 patients, showed that pathological complete response in the breast and axillae was associated with increased disease-free survival and overall survival compared to pathological complete response only in the breast (19). The NeoSphere trial reported a five-year disease-free survival of 75% in non-pathological complete response patients compared with 85% in pathological complete response patients receiving neoadjuvant dual *HER2* blockade (22). These results were confirmed by the phase 2 TRYPHAENA trial, which demonstrated that neoadjuvant chemotherapy combined with dual *HER2* blockade (trastuzumab + pertuzumab) was associated with increased pathological complete response rates, from 55 to 64%, compared to neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab only (26,27). This effect was greater in patients with estrogen receptor-negative disease (27,28).

Based on the data above, recommendations from the St. Gallen and ESMO guidelines (11,29) include neoadjuvant chemotherapy plus *HER2*

blockade in patients with *HER2*-positive breast cancer. Trastuzumab use should be continued for one year after surgery (adjuvant therapy). Following the KATHERINE trial (14), emtansine (T-DM1) use should be considered in patients who fail to achieve a pathological complete response. This phase 3 trial compared 14 cycles of either T-DM1 or trastuzumab as adjuvant therapy in patients with residual invasive disease following trastuzumab-based neoadjuvant therapy. They found a reduced risk of invasive and distant recurrence and an increased invasive-disease-free survival at three years, from 77.0 to 88.3% (hazard ratio = 0.50; $p < 0.001$). The St. Gallen and ESMO guidelines also recommend using dual *HER2* blockade in the neoadjuvant setting and for one year as adjuvant therapy.

In our study, an unexpectedly large number of patients (approximately 20%) were deemed *HER2*-negative at initial diagnosis based on biopsy results. Previous studies suggest that around 3% of patients initially classified as *HER2*-negative are later diagnosed as *HER2*-positive following surgical resection (30). Our findings may be explained by possible technical issues in the staining procedure or the interpretation of *HER2* and suggest that tissue handling and biopsy review by specialized pathology practices must be warranted before making treatment decisions.

This study has several limitations. One of the major disadvantages is the observational and retrospective nature of the study because, despite the size of the sample (one of the most extensive series documented in this population), the results cannot be generalized to all of Colombia due to the biases it could have. In addition, pathological complete response was used as the primary outcome, but its definition is not universal. Furthermore, pathological complete response has emerged as an early endpoint for clinical trials investigating novel approaches to decrease the time needed to evaluate these therapies, and it is a well-known surrogate result for long-term outcomes. In a future analysis, we plan to report the association of specific chemotherapeutic agents with long-term outcomes, such as overall survival, disease-free survival, and pathological complete response.

In summary, our study shows that patients with *HER2*-positive breast cancer, tumor grade 3, estrogen receptor negativity, progesterone negativity, strong *HER2* positivity (score 3+), and the use of neoadjuvant trastuzumab have higher pathological complete response rates. Pathological complete response is associated with increased overall survival.

Acknowledgments

Special thanks to Héctor García and all the Epidemiology Department of the *Instituto de Cancerología Clínica Las Américas AUNA* for the assistance in the statistical analysis.

References

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín del aseguramiento en salud. Boletín No. 01 - Primer trimestre 2017. Accessed: February 10, 2022. Available in: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/DOA/boletin-aseguramiento-i-trimestre-2017.pdf>.
2. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2017. p. 124.
3. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Med*. 2018;49:9-12. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3877>

4. Brome-Bohórquez MR, Montoya-Restrepo DM, Amell L. Cancer incidence and mortality in Medellín-Colombia, 2010-2014. *Colomb Med.* 2018;49:81-8. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3740>
5. Registro Poblacional de Cáncer de Antioquia. Situación del cáncer, departamento de Antioquia. Año 2017. Accessed: February 10, 2022. Available in: https://www.dssa.gov.co/images/estadisticas/cancer/Perfil_Epidemiologico_Cancer_Version28_Mayo2019_Definitivo.pdf
6. Ossa CA, Gómez R, Ascuntar J, García H. Supervivencia global y libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con cáncer de mama. Experiencia de un centro colombiano. *Revista Médica Sanitas.* 2015;18:122-32.
7. Egurrola-Pedraza JA, Gómez-Wolff LR, Ossa-Gómez CA, Sánchez-Jiménez V, Herazo-Maya F, García-García HI. Diferencias en supervivencia debidas al aseguramiento en salud en pacientes con cáncer de mama atendidas en un centro oncológico de referencia en Medellín, Colombia. *Cad Saúde Publica.* 2018;34:e00114117. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00114117>
8. Narod SA, Iqbal J, Miller AB. Why have breast cancer mortality rates declined? *J Cancer Policy.* 2015;5:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2015.03.002>
9. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20:2015-20. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.2015>
10. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:10393-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1732912100>
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;9:2206-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
12. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant therapy for *HER2*-positive breast cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12:81-92. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170202165049>
13. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
14. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, *et al.* Trastuzumab emtansine for residual invasive *HER2*-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:617-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
15. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD005002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005002.pub2>
16. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, *et al.* Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19:27-39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
17. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnani M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel).* 2019;14:103-10. <https://doi.org/10.1159/000499931>
18. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with *HER2*-positive locally advanced breast cancer (NOAH): Follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel *HER2*-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:640-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4)
19. Cortázar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
20. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39:1485-505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>

21. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark series: Neoadjuvant chemotherapy for triple-negative and *HER2*-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:2111-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09480-9>
22. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, *et al*. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage *HER2*-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:791-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
23. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: A pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22:128-35. <https://doi.org/10.1097/cad.0b013e32834120aa>
24. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, *et al*. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-18. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
25. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, *et al*. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: Pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125:145-56. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x>
26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, *et al*. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with *HER2*-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;89:27-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>
27. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of *HER2* inhibitors in combination with or without pertuzumab for *HER2*-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19:973. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6132-0>
28. Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, Maeda H, Toyota T, Kikuchi M, *et al*. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for *HER2*-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:9-17. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.009>
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, *et al*. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
30. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, *et al*. Changes in tumor expression of *HER2* and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol*. 2016;27:480-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv611>

Artículo original

Pruebas funcionales en esclerosis múltiple y su comparabilidad con los valores de administración autónoma: estudio piloto

Laura Estefanía Arenas-Vargas^{1,2}, Lorena López-Reyes¹, Simón Cárdenas-Robledo^{1,2}

¹ Centro de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

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

Introducción. El deterioro neurológico en la esclerosis múltiple es variable para cada paciente y su cuantificación se dificulta con el tiempo. El *Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium* estableció medidas clínicas sensibles, costo-efectivas y reproducibles para medir los resultados de los estudios clínicos. Sin embargo, sus valores de referencia se desconocen y, en la atención habitual, su uso no está extendido por limitaciones de tiempo y entrenamiento.

Objetivo. Establecer la factibilidad de la administración autónoma de las pruebas de marcha de 25 pies, símbolos y dígitos, y clavijas y nueve hoyos en individuos sanos.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio piloto descriptivo. Se incluyeron individuos sanos entre los 18 y los 80 años. Las pruebas de *Timed 25-Foot Walking Test* (T25-FWT) [caminata cronometrada de 25 pies], *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) [símbolos y dígitos] y *Nine-Hole Peg Test* (9-HPT) [clavijas y nueve agujeros] fueron administradas por un médico capacitado, quien también instruyó a los sujetos sobre la administración autónoma de las pruebas. La correlación y la concordancia entre la prueba guiada y la autónoma se evaluaron con los coeficientes de Pearson y Spearman, y el análisis gráfico de Bland-Altman.

Resultados. Se incluyeron 38 voluntarios sanos. La mediana de edad fue de 36 (rango: 23-55 años) y el 55,26 % eran mujeres. El coeficiente de correlación entre la prueba de administración guiada y la autónoma fue de 0,37 para la T25-FWT ($p=0,01$), de 0,54 para la SDMT ($p<0,001$) y de 0,64 y 0,65 para la 9-HPT, en las manos dominante y no dominante, respectivamente ($p<0,001$). Ambas formas de administración fueron concordantes para las pruebas T25-FWT ($IC_{95\%}$: -1,49 a 1,43), 9-HPT con la mano dominante ($IC_{95\%}$: -5,23 a 4,09), 9-HPT con la mano no dominante ($IC_{95\%}$: -7,75 a 7,14) y SDMT ($IC_{95\%}$: -20,94 a 24,10).

Conclusiones. Los resultados de este estudio ayudan a determinar los valores de normalidad poblacional obtenidos con las pruebas T25-FWT, 9-HPT y SDMT; además, establecen la posibilidad de practicarlas de forma autónoma.

Palabras clave: Esclerosis múltiple; telemonitorización; autoevaluación; evaluación de la discapacidad; valores de referencia.

Multiple sclerosis functional tests and their comparability with self-administered values: A pilot study

Introduction. Neurological impairment in multiple sclerosis is highly variable among patients and over time it is difficult to quantify. The Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium established sensitive, cost-effective, clinically significant, and reproducible measures of different functional systems to measure outcomes in clinical trials. However, their use in clinical care routines is not widespread due to time and training constraints.

Objective. To evaluate the self-administration feasibility of the timed 25-foot walking, symbol-digit-modality, and 9-peg hole tests in healthy individuals.

Materials and methods. We performed a descriptive pilot study. Healthy individuals between 18 and 80 years of age were included. The Timed 25-Foot Walking Test (T25-FWT), the Symbol Digit Modality Test (SDMT), and the Nine-Hole Peg Test (9-HPT) (using the dominant and non-dominant hand) were administered by a trained physician, who also instructed the subjects about test self-administration. The correlation and agreement, between the guided and self-administered tests were assessed with Pearson and Spearman coefficients and the Bland-Altman method.

Results. Thirty-eight healthy volunteers were included. The median age was 36 (range: 23-55) years old, and 55.26% were female. The correlation coefficient between guided and self-administered tests was 0.37 for the T25-FWT ($p=0.01$), 0.54 for the SDMT ($p<0.001$), and 0.64 and 0.65 for the 9-HPT, in the dominant and non-dominant hands, respectively ($p<0.001$). Both forms of administration were concordant for the T25-FWT (95%CI: -1,49 to 1,43), the 9-HPT with dominant hand (95%CI: -5,23 to 4,09), the 9-HPT with non-dominant hand (95%CI: -7,75 to 7,14) and the SDMT (95% CI: -20,94 to 24,10).

Recibido: 13/02/2023

Aceptado: 29/08/2023

Publicado: 29/08/2023

Citación:

Arenas-Vargas LE, López-Reyes L, Cárdenas-Robledo S. Pruebas funcionales en esclerosis múltiple y su comparabilidad con los valores de administración autónoma: estudio piloto. *Biomédica*. 2023;43:406-17.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6873>

Correspondencia:

Simón Cárdenas-Robledo, Calle 44 N°59-75, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (+57) (313) 480 0049
simon.cardenas@hun.edu.co; scardenasro@unal.edu.co

Contribución de los autores:

Laura Estefanía Arenas-Vargas: diseño y ejecución del estudio

Simón Cárdenas-Robledo: concepción de la pregunta de investigación y diseño del estudio

Todos los autores participaron en el análisis estadístico y en la escritura del manuscrito.

Financiación:

El estudio se desarrolló sin financiación específica.

Conflicto de intereses:

Laura Estefanía Arenas-Vargas ha recibido, en los últimos tres años, gastos de viaje para reuniones científicas por parte de Biogen-Idec.

Lorena Viviana López-Reyes ha recibido, en los últimos tres años, compensación por charlas académicas por parte de Roche, Merck, y Biogen-Idec.

Simón Cárdenas-Robledo fue becario clínico ECTRIMS 2019-2020 y, en los últimos tres años, ha recibido gastos de viaje para reuniones científicas de Merck y Genzyme; compensación por servicios de consultoría o participación en consejos asesores de Merck, Biogen-Idec, Sanofi y Novartis; honorarios por conferencias de Novartis, Merck, Sanofi, Janssen y Biogen-Idec; y apoyo a la investigación de Biogen-Idec. Es editor temático de la esclerosis múltiple para *Acta Neurológica Colombiana* y miembro del comité editorial de *Frontiers of Neurology*.

Conclusions. We provide a proof of concept related to the feasibility of the self-administration of the T25-FWT, the 9-HPT, and the SDMT, as a tool to improve monitoring in routine clinical practice.

Keywords: Multiple sclerosis; telemonitoring; self-testing; disability evaluation; reference values.

La esclerosis múltiple es una de las principales causas de discapacidad motora y cognitiva en personas jóvenes (1,2). Se estima que en el mundo hay cerca de tres millones de personas con esclerosis múltiple, con una prevalencia global de 35,9 casos por cada 100.000 habitantes (3). En Colombia, la prevalencia de la enfermedad se ha estimado en 7,5 casos por 100.000 habitantes y, en Bogotá, asciende a 16 casos por cada millón de habitantes (4).

La historia natural de la esclerosis múltiple es muy variable, pero se reconoce que la mayoría de los pacientes tienen una fase inicial de recurrencias y remisiones (esclerosis múltiple recurrente-remitente) (5). Una parte de estos pacientes tiende a presentar discapacidad progresiva tras este periodo (denominada esclerosis múltiple secundaria progresiva) y, en una minoría, la enfermedad se presenta de esta manera desde el principio (esclerosis múltiple primaria progresiva) (6). En años recientes, se ha encontrado que incluso pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tienden a presentar discapacidad en los periodos de remisión (7).

La esclerosis múltiple produce discapacidad en diferentes sistemas funcionales como la visión, la cognición, la destreza manual y la capacidad de marcha. Estas manifestaciones son muy variables entre pacientes y en un mismo paciente a lo largo del tiempo, lo que dificulta la cuantificación del estado de la discapacidad en un momento dado y de forma longitudinal.

La medida de discapacidad más utilizada en la práctica diaria y en estudios clínicos es la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (8), que evalúa varios sistemas funcionales y la capacidad de marcha. Con esta escala, se puntúa a cada paciente entre 0 (examen neurológico normal) y 10 (muerte por esclerosis múltiple), con diferentes hitos intermedios, como la necesidad de apoyo unilateral (EDSS 6.0) o bilateral (EDSS 6.5) para la marcha, y la dependencia de la silla de ruedas para la movilidad (EDSS 7.0).

Esta escala tiene varias limitaciones reconocidas; las dos principales son que en etapas iniciales de la enfermedad, su sensibilidad para detectar progresión de la discapacidad es muy baja, y que, en estadios avanzados de discapacidad, su valoración se centra en la capacidad de marcha, desatendiendo otras funciones importantes como la cognitiva y la movilidad de los miembros superiores (9).

Por tales motivos, el *Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium* estableció herramientas sensibles, prácticas, costo-efectivas, clínicamente significativas y reproducibles para medir los resultados de discapacidad cognitiva, visual, de marcha y de destreza manual en los estudios clínicos (10). Estas son el *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) [símbolos y dígitos] (11), el *Timed 25-Foot Walking Test* (T25-FWT) [caminata cronometrada de 25 pies] (12), y *Nine-Hole Peg Test* (9-HPT) [clavijas y nueve agujeros] (13) y las pruebas de agudeza visual al contraste (14).

Sin embargo, se desconocen los valores normales de la población colombiana, razón por la cual no se cuenta con un parámetro para comparar los resultados de la valoración de un paciente. Además, dado que la

administración de dichas pruebas requiere de equipos específicos y tiempo, no son ampliamente utilizadas en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, es útil determinar si estas pruebas pueden ser practicadas de forma ambulatoria por el propio paciente.

Este estudio piloto tiene dos objetivos: proporcionar los datos necesarios para llevar a cabo un estudio ulterior para determinar los valores normales en nuestra población y evaluar la factibilidad de la aplicación autónoma de las pruebas de evaluación de resultados en esclerosis múltiple por parte de los pacientes afectados.

Materiales y métodos

Este es un estudio piloto observacional de corte transversal, realizado en el Hospital Universitario Nacional de Colombia durante el año 2020. Los participantes fueron voluntarios de ambos sexos, entre los 18 y 80 años, sin manifestaciones clínicas neurológicas.

El muestreo se hizo por conveniencia. Para su inclusión en el estudio, los sujetos fueron sometidos a un examen neurológico que incluyó la evaluación de las funciones cognitivas (nivel de conciencia, orientación, atención, lenguaje y pensamiento), los nervios craneales, y la función motora y sensitiva. Se excluyeron los participantes con alteraciones de sus funciones cognitivas, motoras o sensitivas, y aquellos con una agudeza visual corregida menor de 20/50.

Procedimientos y variables de estudio

Después de obtener el consentimiento para la participación en el estudio, se recolectaron los datos de las variables demográficas (edad, sexo, escolaridad, peso y talla) y un neurólogo capacitado en la administración de las pruebas de evaluación de resultados en esclerosis múltiple practicó las de marcha, destreza manual y cognitiva en los participantes.

La prueba T25-FWT consiste en medir el tiempo que toma el paciente en caminar una distancia de 25 pies (7,62 m) (figura 1). Con la prueba 9-HPT, se mide el tiempo que le toma al paciente colocar nueve clavijas en sus hoyos respectivos y volver a retirarlos, con una sola mano, en un dispositivo de madera (figura 1B). La unidad de medida de estas dos pruebas es el tiempo aproximado a décimas de segundo del promedio de dos evaluaciones. En el caso de la prueba 9-HPT, se examinan de forma independiente la mano dominante y la no dominante. Los sujetos ambidextros fueron analizados como diestros.

La prueba SDMT consiste en asignar números del 1 al 9 a diferentes símbolos, según una clave establecida (figura 1C). Se puntúa contando el número de símbolos que se asignaron correctamente en un lapso de 90 segundos; el reporte puede hacerse de forma verbal o escrita. Dado el potencial compromiso de la destreza manual o visual en las personas con esclerosis múltiple (15), se decidió evaluar el reporte verbal.

La muestra de participantes se dividió en dos grupos. En uno de ellos, se administraron las pruebas y, luego, se entregó una carta de instrucciones a los participantes para que las aplicaran de forma autónoma. En el segundo grupo, se llevó a cabo el mismo procedimiento, pero en orden inverso. Para este estudio se omitieron las pruebas de agudeza y contraste visual, porque su administración requiere de implementos específicos (cartillas de Sloan y

Pelli-Robson), además de una iluminación estándar y la guía por parte de personal entrenado. Dado que la mayoría de las instituciones no cuentan con estas facilidades, la administración por parte del paciente no es viable.

Tamaño de muestra y análisis estadístico

La muestra se calculó con una técnica no probabilística de muestreo. Teniendo en cuenta un poder del 90 %, un valor alfa de 0,01 y un valor esperado de $3,0 \pm 1,5$ s, se calculó un tamaño de muestra de 37 participantes para la T25-FWT. Ya que se desconocen completamente los valores de referencia en la población colombiana, se tomaron una media y una desviación estándar arbitraria para el resultado esperado de la T25-FWT.

Las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central (medias, medianas) y dispersión (desviación estándar: DE; rangos intercuartílicos; Q_1 - Q_3) de acuerdo con su distribución estadística. Las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencias absolutas y relativas.

Dado que el desempeño del participante en cada prueba puede afectarse por diferentes variables, se categorizó la muestra en tres rangos de edad (18 a 30 años, 31 a 50 años y más de 50 años), los cuales fueron analizados luego con la prueba de Kruskal-Wallis.

Se evaluó la correlación entre las mediciones obtenidas de las pruebas por administración guiada y las de las practicadas de forma autónoma, mediante los coeficientes de Pearson o Spearman, según la distribución de los datos.

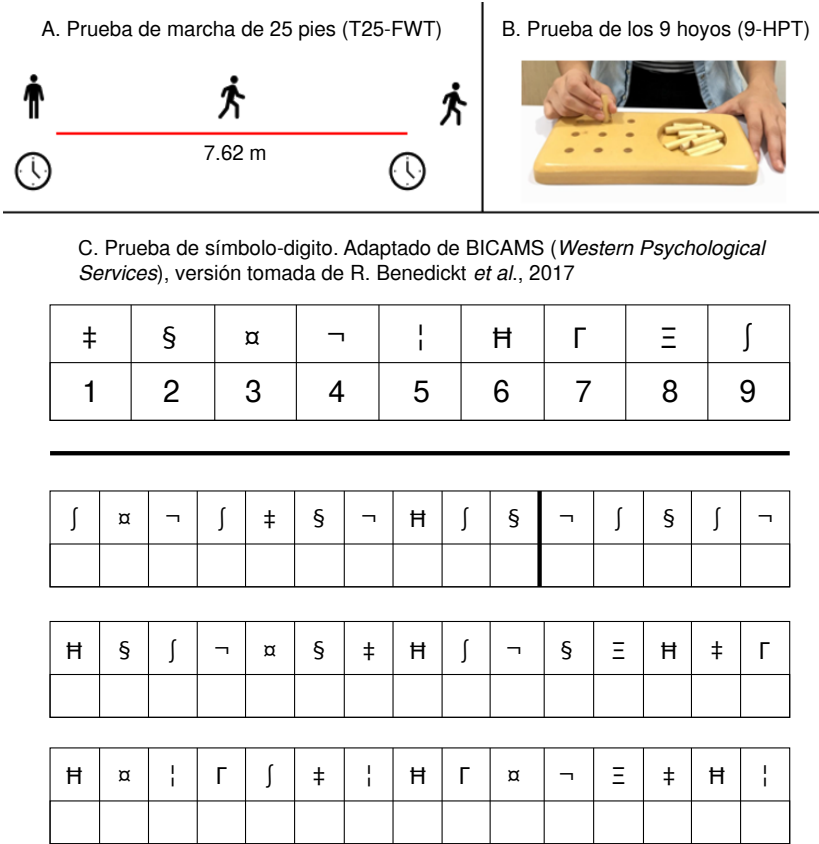


Figura 1. Pruebas de marcha (A), destreza manual (B) y velocidad de procesamiento (C) establecidas por el Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium (8-11).

Cuadro 1. Distribución de variables demográficas (n=38)

Sexo, n (%)	Femenino	21	(55,26)
	Masculino	17	(44,74)
Escolaridad, n (%)	Primaria y secundaria	11	(28,95)
	Técnica	7	(18,42)
	Universitaria y postgrado	20	(52,63)
Lateralidad, n (%)	Diestra	29	(76,32)
	Zurda	6	(15,79)
	Ambidextra	3	(7,89)
Edad (años), mediana (Q1-Q3)		36	(23-55)
Talla (m), media (DE)		1,65	(0,07)
Peso (kg), media (DE)		66,83	(11,45)
IMC, mediana (Q1-Q3)		22,83	(21,30 - 26,34)

Q₁-Q₃: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal

La concordancia entre la administración guiada y la autónoma se evaluó con el método de Bland-Altman. Este método es una medida absoluta de concordancia, que permite determinar la variabilidad o precisión de dos mediciones (en este caso, la administración guiada y la autónoma), establecer los límites de concordancia y definir si las mediciones son concordantes en el rango de valores medidos. Consiste en el cálculo de la diferencia de las observaciones de los dos métodos frente a la media de las observaciones de las técnicas en comparación y la desviación típica de las diferencias.

Por último, se calcularon los límites de concordancia, que corresponden a la diferencia media más o menos dos veces la desviación estándar. Cuando el intervalo de las diferencias de las medias incluye el cero, se puede considerar que las dos mediciones son concordantes (16,17).

Los datos se recolectaron por medio de la plataforma REDcap (18) y se analizaron con Stata, versión 15.0.

Consideraciones éticas y disponibilidad de los datos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Nacional de Colombia. Los datos anonimizados se encuentran disponibles, previa solicitud razonable al autor de correspondencia y la autorización por dicho Comité.

Resultados

Se evaluaron 38 sujetos (17 hombres y 21 mujeres). En el cuadro 1 se resumen las variables sociodemográficas de la muestra evaluada.

Los participantes realizaron las pruebas por administración guiada y autónoma. Para la administración guiada, la mediana de la prueba T25-FW fue de 3,97 s (Q₁-Q₃ = 3,68-4,40). La media para la prueba 9-HPT para la mano dominante fue de 19,68 (DE = 2,88) s y, para la mano no dominante, la mediana fue de 21,70 s (Q₁-Q₃ = 17,96-23,27). La mediana de la prueba SDMT fue de 64,60 (Q₁-Q₃ = 59-70) identificaciones correctas. Los resultados de las formas de administración autónoma y de la guiada se muestran en el cuadro 2.

Según la evaluación de la normalidad de la distribución de los datos, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para la 9-HPT con la mano dominante y, para el resto de las pruebas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. La correlación entre ambas formas de administración de las tres pruebas fue significativa, con un coeficiente de correlación de 0,37 para la T25-FW ($p = 0,01$), de 0,54 para la SDMT

($p < 0,001$), y 0,64 y 0,65 para la 9-HPT en la manos dominante y la no dominante, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas pruebas) (cuadro 2 y figura 2). El test de Kruskal-Wallis mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) por grupos de edad para la T25-FW guiada, la 9-HPT con mano dominante, autoadministrada y guiada, y para la 9-HPT con mano no dominante autoadministrada (cuadro 3).

Se encontró una concordancia significativa entre las dos formas de administración. Para la T25-FW, la media de las diferencias entre la administración guiada y la autónoma, fue de -0,02 s ($IC_{95\%}$: -1,49 a 1,43; $DE = 0,74$). Para la 9-HPT con la mano dominante, la media de las diferencias entre la administración guiada y la autónoma fue de -0,69 s ($IC_{95\%}$: -5,23 a 4,09; $DE: 2,36$), mientras que para la mano no dominante, la media de las diferencias entre la administración guiada y la autónoma fue de -0,30 s ($IC_{95\%}$: -7,75 a 7,14; $DE = 3,80$). Finalmente, para la SDMT, la media de las diferencias entre la administración guiada y la autónoma fue de 1,57 respuestas correctas ($IC_{95\%}$: -20,94 a 24,10; $DE = 11,49$) (figura 3).

Cuadro 2. Resultados de las pruebas según la forma de administración

Prueba	Mediana (Q1-Q3) o media (DE)	Mínimo	Máximo	Correlación	p
T25-FW-a	3,97 (3,60 - 4,40)	3,05	5,88	0,37 ^a	0,01
T25-FW-g	3,97 (3,68 - 4,40)	3,15	5,85		
9-HPT-a con mano dominante	19,68 (2,88)	14,53	25,65	0,64 ^b	<0,001
9-HPT-g con mano dominante	20,28 (2,71)	14,53	25,34		
9-HPT-a con mano no dominante	21,59 (18,05 - 23,49)	14,93	25,50	0,65 ^a	<0,001
9-HPT-g con mano no dominante	21,70 (17,96 - 23,27)	11,79	39,78		
SDMT-a	62,50 (60 - 71)	50	85	0,54 ^a	<0,001
SDMT-g	64,60 (59 - 70)	24	90		

^a Coeficiente de correlación de Spearman; ^b Coeficiente de correlación de Pearson; Q₁-Q₃: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; T25-FW-a: prueba de 25 pies autoadministrada; T25-FW-g: prueba de 25 pies, guiada; 9-HPT-a: prueba de 9 hoyos, autoadministrada; 9-HPT-g: prueba de 9 hoyos, guiada; SDMT-a: prueba de dígito-símbolo, autoadministrada; SDMT-g: prueba de dígito-símbolo, guiada

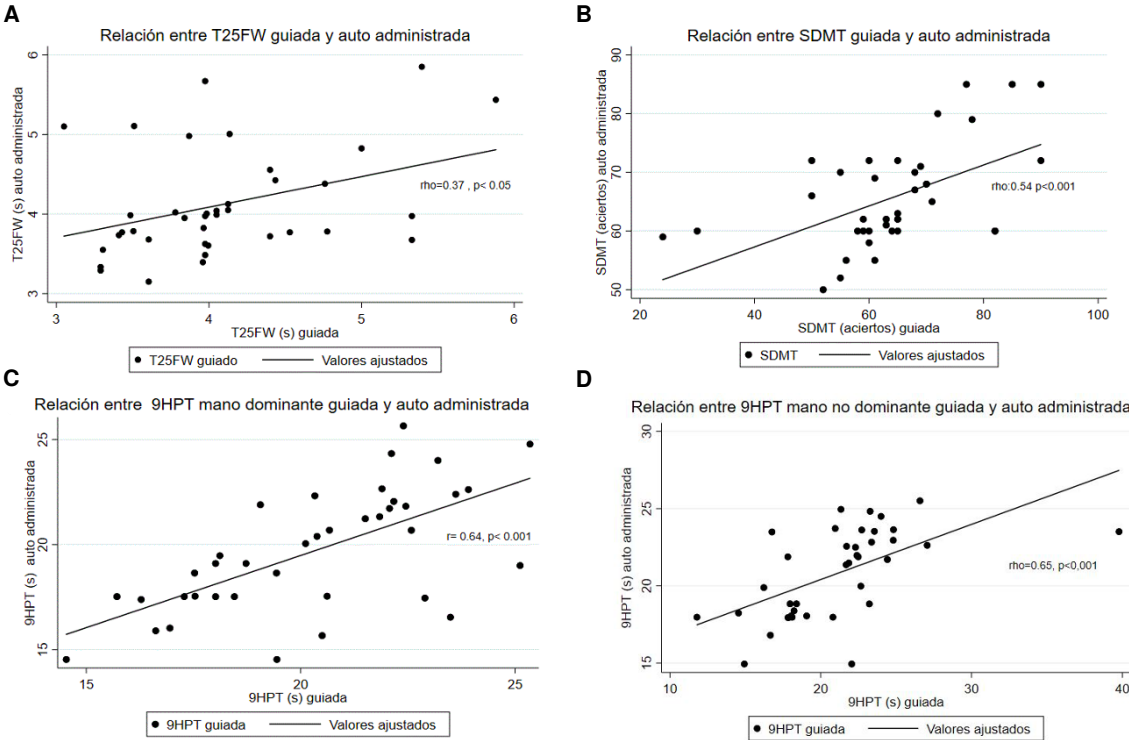


Figura 2. Correlación entre las formas de administración para las pruebas (A) T-25FW, (B) símbolos y dígitos, (C) 9-HPT con mano dominante y (D) 9-HPT con mano no dominante

Cuadro 3. Comparación de las medianas (Q1-Q3) entre las dos formas de administración, según los rangos de edad

	18-30 años (n=16)	31-50 años (n=9)	> 50 años (n=13)	Test de Kruskal-Wallis (p)
T25-FW-a	3,85 (3,42 - 4,06)	3,98 (3,96 - 4,4)	4,13 (3,97 - 4,77)	0,1
T25-FW-g	3,79 (3,51 - 4,01)	3,99 (3,82 - 4,42)	4,04 (3,78 - 5,19)	0,01
9-HPT-a con mano dominante	17,53 (16,64 - 19,10)	21,23 (20,39 - 21,72)	21,89 (18,65 - 22,62)	0,01
9-HPT-g con mano dominante	18,59 (17,07 - 20,41)	21,84 (20,67 - 22,07)	22,17 (19,06 - 23,61)	0,01
9-HPT-a con mano no dominante	18,60 (17,96 - 21,62)	22,49 (21,47 - 23,53)	22,82 (18,83 - 23,63)	0,02
9-HPT-g con mano no dominante	19,93 (18,00 - 22,27)	21,86 (20,95 - 22,39)	23,37 (17,96 - 24,81)	0,26
SDMT-a	65 (61 - 72)	61 (60 - 65)	66 (60 - 70)	0,37
SDMT-g	65 (61 - 80)	63 (59 - 70)	59 (52 - 80)	0,07

Q₁-Q₃: rango intercuartílico; T25-FW-a: prueba de caminata cronometrada de 25 pies, autoadministrada; T25-FW-g: prueba de caminata cronometrada de 25 pies, guiada; 9-HPT-a: prueba de clavijas y nueve agujeros, autoadministrada; 9-HPT-g: prueba de clavijas y nueve agujeros, guiada; SDMT-a: prueba de símbolos y dígitos, autoadministrada; SDMT-g: prueba de símbolos y dígitos, guiada

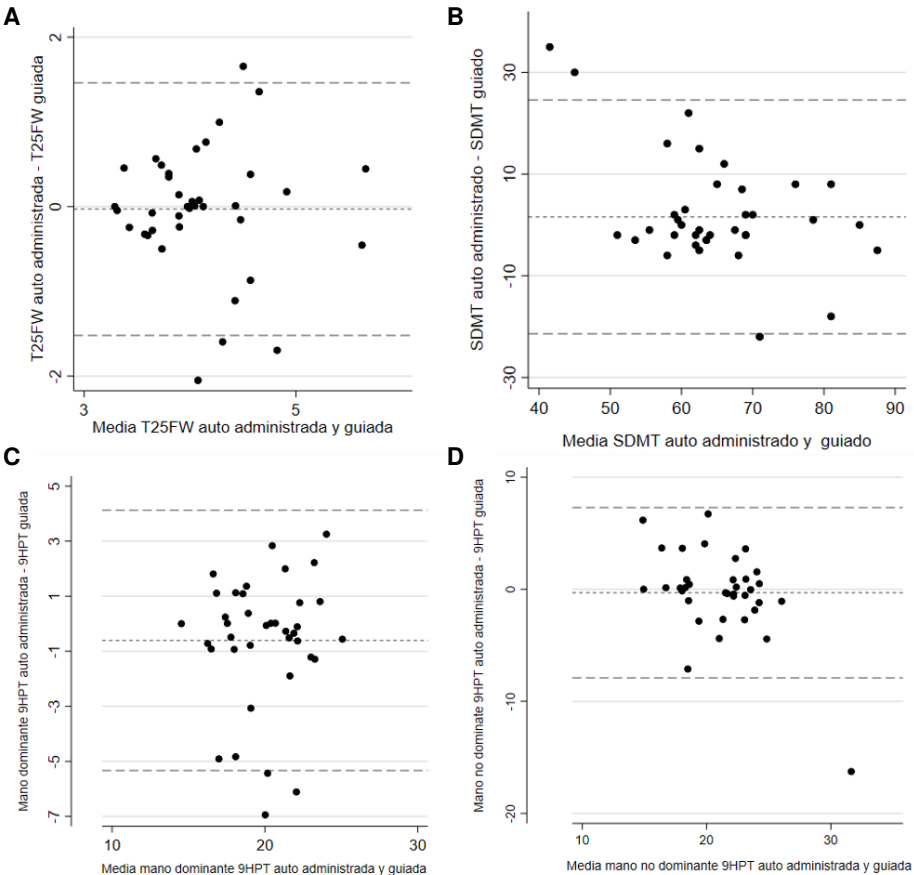


Figura 3. Análisis de Bland-Altman para la evaluación de concordancia entre la administración dirigida y la autoadministración de las pruebas: (A) T25-FW (B) SDMT, (C) 9-HPT con mano dominante y (D) 9-HPT con mano no dominante. Las líneas punteadas representan los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95 %.

Discusión

Este estudio piloto determina las medias o medianas de las pruebas T25-FW, 9-HPT y SDMT, según la edad y establece la posibilidad de su administración autónoma en personas sanas.

Desde la publicación inicial de la prueba SDMT (19), se han llevado a cabo estudios en búsqueda de valores normales para diferentes poblaciones con resultados para la versión escrita (20-23) y la verbal (24,25). Las medias encontradas en estos estudios son bastante divergentes, con 51,3 (24) y 32,4 (25) respuestas correctas. Ambas difieren de la mediana de 64,6 (Q₁-

$Q_3 = 59-70$) encontrada en este estudio, lo que resalta la importancia de determinar valores normales de cada población. La mayoría de los datos de estas publicaciones, al igual que en el presente trabajo, coinciden en que existen diferencias significativas según la edad y el nivel educativo (24,25). Por lo tanto, es importante tener en cuenta estas variables para estratificar la muestra en estudios futuros.

Con respecto a las pruebas T25-FW y 9-HPT, la información de valores normativos es más escasa. Se ha evaluado la T25-FW en grandes cohortes de pacientes con esclerosis múltiple, reportándose una media de 6,8 s (DE = 3,1) (26). Sin embargo, se desconocen los valores de esta prueba en poblaciones sanas. Para la 9-HPT, Mathiowetz *et al* (27) describieron valores normales con resultados muy similares a los de este estudio: media de hombres con mano derecha igual a 19,0 s (DE = 3,2) y con mano izquierda igual a 20,6 s (DE = 3,9); y mujeres con mano derecha igual a 17,9 s (DE = 2,8) y con mano izquierda igual a 19,6 s (DE = 3,4), en una muestra de 618 voluntarios sanos. Resultados similares se documentaron en Bangladesh, aunque con una muestra menor ($n=180$) (28).

Si bien en el presente estudio no fue posible determinar los valores normales por ausencia de un valor de referencia para calcular un adecuado tamaño muestral, los datos obtenidos permitirán calcular la muestra requerida y obtener el poder estadístico necesario para establecer valores de normalidad en la población colombiana.

Además de informar la desviación de la función de un paciente en comparación con los valores normales de su población, las pruebas del *Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium* permiten cuantificar el cambio en la función de forma longitudinal. En ese sentido, se considera que el cambio, al menos, del 20 % entre una medición y otra, en un mismo paciente, representa significancia clínica (26) y predicen el incremento del estado de discapacidad a largo plazo, independientemente del puntaje basal (29).

Así, si un paciente tiene una reserva cognitiva alta y un puntaje muy superior al normativo en la SDMT, en el momento del diagnóstico o del inicio del tratamiento, es posible que, en el transcurso de un tiempo determinado, la enfermedad genere un detrimento que interfiera en el desarrollo de sus funciones diarias. Sin embargo, puede que este detrimento no afecte tanto el puntaje como para considerado anormal al compararlo con el valor normativo de la población sana. Esto es importante porque permite detectar cambios tempranos en la función neurológica, antes de cambios evidenciables en el puntaje del estado de discapacidad, y tomar decisiones terapéuticas más oportunas.

La correlación entre las dos formas de administración fue débil para la T25-FW ($\rho = 0,37$), media para la SDMT ($\rho = 0,54$) y fuerte para la 9-HPT ($\rho = 0,61$ con mano dominante y $0,65$ con mano no dominante), pero fue significativa en todos los casos. Dado que la variabilidad entre ambas formas de administración es similar según lo encontrado con el método de Bland-Altman, se sugiere la aplicación autónoma de las pruebas.

Los estudios en que han evaluado la correlación de estas pruebas en diferentes formas de aplicación (guiada o autónoma) en personas con esclerosis múltiple, han contribuido con sus resultados al desarrollo de herramientas digitales que permiten la evaluación funcional autónoma de los pacientes. La tecnología portátil permite que las personas lleven consigo sensores para un monitoreo continuo y remoto de las enfermedades.

En la esclerosis múltiple, se han evaluado productos para medir aspectos como marcha, cognición, actividad, estado de ánimo y fatiga, principalmente por medio de aplicaciones para teléfonos inteligentes, considerando costo, adaptabilidad del paciente y precisión (30-32). Lam *et al.* investigaron la utilidad de la SDMT adaptada a teléfonos inteligentes para detectar y monitorear la disfunción cognitiva en personas con esclerosis múltiple. Evaluaron la confiabilidad con coeficientes de correlación intraclase, la validez del constructo (análisis entre deterioro cognitivo, la conservación cognitiva y los controles sanos), y la validez concurrente (coeficientes de correlación). Los resultados mostraron confiabilidad (alta correlación test-retest) y capacidad para detectar diferencias entre pacientes con deterioro cognitivo, conservación cognitiva y personas sanas (33).

También, se desarrolló la “prueba de velocidad de procesamiento”, una herramienta en el iPad para medir la disfunción cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple. Esta prueba mostró confiabilidad, correlación con la SDMT, sensibilidad para discriminar entre pacientes y controles sanos, y utilidad para detectar déficits de velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple (34).

Con la aplicación “dreaMS” y mediante 11 pruebas, se evalúan la marcha, el equilibrio, la destreza manual, la cognición y la visión. Se evaluó su confiabilidad con coeficientes de correlación intraclase y coeficientes de variación mediana, y se consultó a los participantes con esclerosis múltiple sobre la significación y la aceptación de las pruebas. De las 133 características extraídas, 89 cumplieron con los criterios de confiabilidad.

Todas las pruebas se consideraron significativas y útiles por las personas con esclerosis múltiple. Además, la observancia de la aplicación fue alta, con un promedio del 96 % de las pruebas realizadas en los horarios programados.

En el estudio se concluyó que “dreaMS” es confiable y significativa para medir funciones neurológicas en personas con esclerosis múltiple (35). Se destacó la importancia de estudios a más largo plazo para validar estas medidas digitales y su potencial como biomarcadores en el monitoreo de la esclerosis múltiple. En caso de comprobarse su viabilidad, la administración autónoma de las pruebas del *Multiple Sclerosis Outcome Assessment Consortium*, por parte de las personas con esclerosis múltiple será una herramienta adicional para el seguimiento clínico, con medidas validadas y extensamente probadas en estos pacientes.

Este estudio tiene ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. La más relevante es el sesgo de selección derivado de la técnica de muestreo, porque los participantes pueden no ser una muestra representativa de la población general en términos de distribución de variables demográficas. Por lo tanto, para determinar los valores normales deben tenerse en cuenta estas variables en un muestreo estratificado, con el fin de tener una muestra representativa.

Además, el diseño del estudio permitió que los participantes realizaran las pruebas de forma autónoma, sin un control estricto de las condiciones de su aplicación. Esto podría introducir sesgo de medición, pero, en parte, contribuye a que los resultados sean aplicables en las circunstancias en que se pretende implementar en las personas con esclerosis múltiple: la administración en casa sin supervisión.

Este estudio no involucró pacientes con esclerosis múltiple, que es la población objetivo de la administración autónoma de las pruebas. Es posible que los resultados obtenidos en voluntarios sanos no sean extrapolables a los pacientes, razón por la cual se requiere su confirmación en personas con esclerosis múltiple. Sin embargo, se considera que de no ser viable la administración autónoma de estas pruebas en personas sin déficit cognitivo o motor, tampoco lo será en personas con una enfermedad neurológica como la esclerosis múltiple.

Finalmente, en el estudio no se evaluaron los cambios longitudinales en los resultados de las pruebas, lo cual es deseable para el seguimiento a largo plazo de los pacientes.

Los resultados de este estudio piloto dan paso a la determinación de valores de normalidad poblacional de las pruebas T25-FW, SDMT y 9-HPT en estudios futuros, y establecen la posibilidad de su administración autónoma, previa confirmación con estudios en pacientes con esclerosis múltiple. De hacerlo, se podría contar con herramientas con validez clínica y estadística para la evaluación prospectiva y autónoma de las personas con esclerosis múltiple.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Rodrigo Pardo, Claudia Guío y Liliana Duarte, por sus sugerencias para el diseño y el análisis del estudio; y a Juan Pablo Alzate, por su apoyo con el análisis estadístico. Todos tienen conocimiento de esta mención y están de acuerdo con ella.

Referencias

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:752-9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
2. Coetzee T, Thompson AJ. Atlas of MS 2020: Informing global policy change. *Mult Scler*. 2020;26:1807-8. <https://doi.org/10.1177/1352458520968>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, *et al*. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26:1816-21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
4. Jiménez C, Zarco L, Castañeda C, Otalora M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31:385-90.
5. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: Insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, *et al*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
7. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, *et al*. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of two randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020;77:1132-40. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.1568>
8. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1983;33:1444-52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
9. Koch MW, Mostert JP, Wolinsky JS, Lublin FD, Uitdehaag B, Cutter GR. Comparison of the EDSS, timed 25-foot walk, and the 9-hole peg test as clinical trial outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97:1560-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012690>
10. Rudick RA, Larocca N, Hudson LD. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium: Genesis and initial project plan. *Mult Scler*. 2014;20:12-7. <https://doi.org/10.1177/1352458513503392>

11. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the symbol digit modalities test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:721-33. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
12. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, *et al*. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:704-10. <https://doi.org/10.1177/1352458517690823>
13. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, Larocca N, *et al*. The nine-hole peg test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:711-20. <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>
14. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, *et al*. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:734-47. <https://doi.org/10.1177/1352458517690822>
15. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, *et al*. Brief international cognitive assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
16. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *Statistician*. 1983;32:307-17. <https://doi.org/10.2307/2987937>
17. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Oxford Medicine Online Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use. Fifth edition. Oxford: Oxford University Press; 2019. p. 1-27.
18. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernández M, O'Neal L, *et al*. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. <https://doi.org/10.1016/J.JBI.2019.103208>
19. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Fecha de consulta: 15 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.wpspublish.com/sdmt-symbol-digit-modalities-test>
20. Ryan J, Woods RL, Britt CJ, Murray AM, Shah RC, Reid CM, *et al*. Normative data for the symbol digit modalities test in older white Australians and Americans, African-Americans, and Hispanic/Latinos. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4:313-23. <https://doi.org/10.3233/ADR-200194>
21. Sheridan LK, Fitzgerald HE, Adams KM, Nigg JT, Martel MM, Puttler LI, *et al*. Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:23-8. <https://doi.org/10.1016/J.AC.N.2005.07.003>
22. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Trapp S, Jiménez-Pérez C, Hernández-Carrillo CL, Pohlenz-Amador S, *et al*. Symbol Digit Modalities Test: Normative data for Spanish-speaking pediatric population. *NeuroRehabilitation*. 2017;41:639-47. <https://doi.org/10.3233/NRE-172243>
23. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The symbol digit modalities test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29:767-75. <https://doi.org/10.1093/ARCLIN/ACU055>
24. Vanotti S, Cores EV, Eizaguirre B, Ángeles M, Rey R, Villa A, *et al*. Normalization of the symbol digit modalities test-oral version in a Latin American Country. *Appl Neuropsychol*. 2015;22:46-53. <https://doi.org/10.1080/23279095.2013.831866>
25. Nocentini U, Giordano A, Di Vincenzo S, Panella M, Pasqualetti P. The symbol digit modalities test - Oral version: Italian normative data. *Funct Neurol*. 2006;21:93-6.
26. Goldman MD, Motl RW, Scagnelli J, Pula JH, Sosnoff JJ, Cadavid D. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: Timed 25-foot walk and the real world. *Neurology*. 2013;81:1856-63. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000436065.97642.D2>
27. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther*. 2003;5:570-3. <https://doi.org/10.5014/ajot.57.5.570>
28. Lindstrom-Hazel D, Aeyman U, Hossain SS, Nayan MJ, Chowdhury SK, Rector J, *et al*. A normative study of the nine-hole peg test in Bangladesh. *Work*. 2015;50:403-9. <https://doi.org/10.3233/WOR-151996>
29. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, *et al*. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Multi Scler*. 2017;23:94-105 <https://doi.org/10.1177/1352458516638941>

30. Alexander S, Peryer G, Gray E, Barkhof F, Chataway J. Wearable technologies to measure clinical outcomes in multiple sclerosis: A scoping review. *Mult Scler.* 2021;27:1643-56. <https://doi.org/10.1177/1352458520946005>
31. Maillart E, Labauge P, Cohen M, Maarouf A, Vukusic S, Donzé C, *et al.* MSCopilot, a new multiple sclerosis self-assessment digital solution: Results of a comparative study versus standard tests. *Eur J Neurol.* 2020;27:429-36. <https://doi.org/10.1111/ENE.14091>
32. van Oirschot P, Heerings M, Wendrich K, Den Teuling B, Martens MB, Jongen PJ. Symbol digit modalities test variant in a smartphone app for persons with multiple sclerosis: Validation study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8:e18160. <https://doi.org/10.2196/18160>
33. Lam KH, van Oirschot P, den Teuling B, Hulst HE, de Jong BA, Uitdehaag BMJ, *et al.* Reliability, construct and concurrent validity of a smartphone-based cognition test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28:300-8. <https://doi.org/10.1177/13524585211018103>
34. Rao SM, Losinski G, Mourany L, Schindler D, Mamone B, Reece C, *et al.* Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler.* 2017;23:1929-37. <https://doi.org/10.1177/1352458516688955>
35. Woelfle T, Pless S, Reyes O, Wiencierz A, Feinstein A, Calabrese P, *et al.* Reliability and acceptance of dreaMS, a software application for people with multiple sclerosis: A feasibility study. *J Neurol.* 2022;23:262-71. <https://doi.org/10.1007/S00415-022-11306-5>