



I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 43, No. 4 - Diciembre de 2023, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Portada: Primer puesto, Categoría VI - Medioambiente o históricas, Concurso Fotografía Biomédica 2022

Puesta de sol a orillas del río Amazonas

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. 4 - Bogotá, D.C., Colombia - Diciembre 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

ANTONIO BERMÚDEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE H. BOTERO
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

GUSTAVO ALONSO CABRERA
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

VÍCTOR CÁRDENAS
University of Arkansas
Little Rock, AK, Estados Unidos

ALBERTO CONCHA-EASTMAN
Guatapé, Colombia

ZOILO CUÉLLAR
Academia Nacional de Medicina
Bogotá, D.C., Colombia

LUIS GABRIEL CUERVO
Organización Panamericana
de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

PATRICIA DEL PORTILLO
Corpogén
Bogotá, D.C., Colombia

ANDRÉS DE FRANCISCO
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

FERNANDO DE LA HOZ
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

JOSÉ LUIS DI FABIO
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

JORGE HERNANDO DONADO
Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín, Colombia

CARLOS ANDRÉS FANDIÑO
Universidad del Valle
Cali, Colombia

JOSÉ FIGUEROA
World Health Organization
Ginebra, Suiza

LUIS FERNANDO GARCÍA
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

ALBERTO GÓMEZ
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, D.C., Colombia

ENRIQUE GONZÁLEZ
University of Texas Health Science Center
at San Antonio
San Antonio, TX, Estados Unidos

JOHN MARIO GONZÁLEZ
Universidad de los Andes
Bogotá, D.C., Colombia

FELIPE GUHL
Universidad de los Andes
Bogotá, D.C., Colombia

ANTONIO IGLESIAS
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE JARA
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

ERNESTO JARAMILLO
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza

MARCELO LABRUNA
Universidade de São Paulo
São Paulo, Brasil

JAIRO LIZARAZO
Hospital Universitario Erasmo Meoz
Cúcuta, Colombia

JUAN GUILLERMO McEWEN
Corporación para Investigaciones
Biológicas
Medellín, Colombia

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

Panorama epidemiológico de las enfermedades transmitidas por vectores: lecciones aprendidas y retos para romper el círculo	
<i>Julio César Padilla-Rodríguez</i>	422

Artículo original

Alimentos ricos en selenio potencialmente útiles para controlar los niveles de mercurio entre afrocolombianos: hacia una intervención intercultural	
<i>Sonia M. Díaz, Ruth Marién Palma, Edna M. Gamboa, Álvaro J. Idrovo</i>	427
Disminución de la debilidad muscular adquirida en una unidad de cuidados intensivos con la implementación de un protocolo multicomponente: ensayo clínico cuasiexperimental	
<i>Nelson Darío Giraldo, Carlos Carvajal, Fabián Muñoz, María del Pilar Restrepo, Michael Andrés García, Juan Miguel Arias, José Leonardo Mojica, Juan Carlos Torres, Álex García, Diego Muñoz, Francia Cecilia Rodríguez, Jorge Arias, Lina María Mejía, Gisela De la Rosa</i>	438
Tuberculosis multiresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles	
<i>Gloria Mercedes Puerto, Claudia Marcela Castro, Vivian Vanesa Rubio, Santiago Fadul, Fernando Montes</i>	447
Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021	
<i>Elsa De La Cadena, Christian J. Pallares, Juan Carlos García-Betancur, Jessica A. Porras, María Virginia Villegas</i>	457
Primer reporte de la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productora de toxina Shiga en carne molida en Quindío, Colombia	
<i>Valentina Giraldo-Rubio, Brayan Stiven Arango-Gil, Claudia Viviana Granobles-Velandia</i>	474
Descripción angiográfica de los aspectos anatómicos y clínicos de la arteria interventricular anterior en un grupo de personas colombianas	
<i>Gustavo Pabón, Valentina Patiño, Guillermo Rivera</i>	483
Frecuencia de estrongiloidiasis y factores asociados: análisis de 13 años de resultados de laboratorio en un hospital de tercer nivel de Honduras, 2010-2022	
<i>Jorge García-Aguilar, Jackeline Alger</i>	492

Comunicación breve

Distribución de <i>Aedes albopictus</i> en Ibagué: potencial riesgo de brotes de arbovirosis	
<i>Cristian Camilo Canizales, Julio César Carranza, Gustavo Adolfo Vallejo, Daniel Alfonso Urrea</i>	506

Revisión de tema

Fundamento y generalidades de la construcción de modelos estadísticos multinivel en el ámbito de la investigación en salud	
<i>Andry Yasmid Mera-Mamián, José Moreno-Montoya, Laura Andrea Rodríguez Villamizar, Diana Isabel Muñoz, Ángela María Segura, Héctor Iván García</i>	520

Carta al editor.....	534
----------------------	-----

Fe de erratas.....	538
--------------------	-----

Índices.....	539
--------------	-----

Contents

Editorial

Epidemiological outlook for vector-borne diseases: Learned lessons and challenges to break the circle <i>Julio César Padilla-Rodríguez</i>	422
---	-----

Original article

Selenium-rich food potentially useful to control mercury levels among Afro-Colombians: Towards an intercultural intervention <i>Sonia M. Díaz, Ruth Marién Palma, Edna M. Gamboa, Álvaro J. Idrovo</i>	427
Decrease in the intensive care unit-acquired weakness with a multicomponent protocol implementation: A quasi-experimental clinical trial <i>Nelson Darío Giraldo, Carlos Carvajal, Fabián Muñoz, María del Pilar Restrepo, Michael Andrés García, Juan Miguel Arias, José Leonardo Mojica, Juan Carlos Torres, Álex García, Diego Muñoz, Francia Cecilia Rodríguez, Jorge Arias, Lina María Mejía, Gisela De La Rosa</i>	438
Drug-resistant tuberculosis in Colombia, 2013-2018: Case-control study <i>Gloria Mercedes Puerto, Claudia Marcela Castro, Vivian Vanesa Rubio, Santiago Fadul, Fernando Montes</i>	447
Update of antimicrobial resistance in level III and IV health institutions in Colombia between January 2018 and December 2021 <i>Elsa De La Cadena, Christian J. Pallares, Juan Carlos García-Betancur, Jessica A. Porras, María Virginia Villegas</i>	457
First report of the prevalence of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> in ground beef in Quindío, Colombia <i>Valentina Giraldo-Rubio, Brayan Stiven Arango-Gil, Claudia Viviana Granobles-Velandia</i>	474
Angiographic description of the anatomy and clinical aspects of the anterior interventricular artery in a group of Colombians individuals <i>Gustavo Pabón, Valentina Patiño, Guillermo Rivera</i>	483
Frequency of strongyloidiasis and associated factors: Analysis of 13 years of laboratory results in a tertiary referral hospital in Honduras, 2010-2022 <i>Jorge García-Aguilar, Jackeline Alger</i>	492

Brief communication

<i>Aedes albopictus</i> distribution in Ibagué, Colombia: Potential risk of arboviral outbreaks <i>Cristian Camilo Canizales, Julio César Carranza, Gustavo Adolfo Vallejo, Daniel Alfonso Urrea</i>	506
---	-----

Topic review

Construction of multilevel statistical models in health research: Foundations and generalities <i>Andry Yasmid Mera-Mamián, José Moreno-Montoya, Laura Andrea Rodríguez Villamizar, Diana Isabel Muñoz, Ángela María Segura, Héctor Iván García</i>	520
--	-----

Letter to the editor	534
-----------------------------------	-----

Erratum	538
----------------------	-----

Indexes	539
----------------------	-----

Editorial

Panorama epidemiológico de las enfermedades transmitidas por vectores: lecciones aprendidas y retos para romper el círculo

Actualmente, en los perfiles de salud-enfermedad de la población en la mayoría de los países de la región de las Américas, se observa la coexistencia y la simultaneidad de enfermedades transmisibles endemo-epidémicas persistentes, la reemergencia de enfermedades que se habían controlado y la aparición cada vez más frecuente de otras nuevas, con eventos crónicos no transmisibles prevalentes, las cuales imponen una importante carga social y económica en la población expuesta y en las instituciones responsables. Entre las enfermedades transmisibles, se destacan las transmitidas por vectores que mantienen una alta prevalencia. Según la OPS/OMS, las enfermedades transmisibles en las Américas ponen en riesgo la salud de una de cada dos personas y una gran proporción de estas son transmitidas por artrópodos de importancia en salud pública, como las enfermedades transmitidas por vectores o metaxénicas (1,2).

De todas estas, las más frecuentes son la malaria y el dengue. En zonas rurales tropicales de la región, las enfermedades parasitarias como la malaria, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas tienen una mayor prevalencia. A su vez, en los centros urbanos de las ciudades ubicadas en climas cálidos y templados, prevalecen las arbovirosis reemergentes como el dengue y las emergentes como la del virus del Zika y la fiebre del chikunguña, las cuales son transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*, principal vector transmisor en la región. Estas presentan amplia distribución e intensidad variable de transmisión (3). La carga de la morbilidad producida por estas arbovirosis en las áreas urbanas de la región de las Américas en 2022, fue de 3'123.752 casos, y el dengue contribuyó con cerca del 90 % de esta carga (4).

En Colombia, se estima que cerca de 40 millones de personas se encuentran en riesgo de adquirir estas arbovirosis (5). Desde su reemergencia en el país durante la década de 1970, la endemia del dengue se incrementó alrededor de ocho veces entre 1980 y 2019. Pasó de 108.159 casos en los ochenta, a 876.986 casos en la década del 2010; las formas complicadas representaron alrededor del 5 % y se registró una media anual de 133 muertes en el territorio colombiano entre el 2010 y el 2019 (6).

La carga económica y social producida por este evento en el país, se ha estimado en años recientes. Castro-Rodríguez *et al.*, en el 2015, determinaron que, en un año epidémico como el 2010, se perdieron en Colombia 1'198,73 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por millón de habitantes, frente a 83,88 AVAD en años endémicos. El costo financiero total del dengue en el país, desde una perspectiva social, fue de USD\$ 167,8 millones en el 2010, de USD\$ 129,9 millones en el 2011 y de USD\$ 131,7 millones en el 2012 (7).

Uno de los factores determinantes esenciales en la expansión y el mantenimiento del dengue, ha sido la creciente urbanización. Esta ha sido ocasionada, principalmente, por las migraciones poblacionales del campo a la ciudad, huyendo de la violencia por conflictos sociopolíticos o en búsqueda de oportunidades laborales y mejores condiciones de vida. La Comisión Económica para América Latina y el Caribe ha estimado que, actualmente, más del 70 % de la población de los países de las Américas viven en los principales centros urbanos.

Esto ha ocasionado el crecimiento caótico de las zonas marginales periféricas en las ciudades, con una gran proporción de poblaciones vulnerables que viven en precarias condiciones de vida, con insuficiente cobertura y mala calidad de servicios básicos (8). La situación genera la necesidad de almacenar agua para uso y consumo humano, problemas de saneamiento ambiental y proliferación de criaderos que mantienen una gran infestación del vector; además, la mayoría son zonas densamente pobladas y en hacinamiento, con desarraigo, baja percepción del riesgo de adquirir la enfermedad, con predominio de conductas y prácticas que favorecen la reproducción de criaderos de *A. aegypti*. La circulación frecuente de diferentes serotipos virales del dengue favorece y mantiene la dinámica e intensidad de la transmisión endemo-epidémica y la aparición de contingencias epidémicas estacionales. La población está expuesta a los serotipos circulantes transmitidos por *A. aegypti*, los cuales favorecen la dinámica de transmisión endemo-epidémica y las recrudescencias frecuentes por estas enfermedades. Además, la globalización ha producido mayor frecuencia y rapidez de los viajes debido a la gran cantidad de intercambios comerciales, desplazamientos poblacionales y turismo, lo que agrava aún más la situación (9).

Actualmente, un factor contextual global de enorme relevancia es el cambio climático, el cual contribuye a la exacerbación de la dinámica de la transmisión persistente y la emergencia de eventos nuevos. Se asocia con cambios en la temperatura, las precipitaciones y la humedad, que influyen en el ciclo de vida, la tasa de crecimiento, la supervivencia de las larvas y los huevos, y el ciclo reproductivo del mosquito *A. aegypti*. También, afecta la replicación del virus, la maduración y el periodo infeccioso, el desplazamiento de la distribución de las poblaciones de mosquitos y la mayor supervivencia en altitudes más elevadas, la modificación de la frecuencia de picadura, la supervivencia, la reducción o el aumento del periodo de incubación externo, lo cual aumenta la tasa de replicación vírica en el mosquito (10).

Asimismo, la malaria o paludismo es otra enfermedad transmitida por vectores prioritaria que, por su magnitud y persistencia histórica, principalmente en los entornos rurales tropicales de las Américas, se ha mantenido como uno de los mayores problemas de salud pública en la mayoría de los países endémicos de la región. Se le considera un evento endemo-epidémico persistente, con una distribución regional heterogénea y focalizada, inestable y de escasa transmisión. Ocurre en espacios receptivos donde la interacción socioecológica de las poblaciones expuestas y las portadoras de parásitos, y la presencia de vectores ocasionada por alteraciones en la receptividad y vulnerabilidad, favorecen las dinámicas de transmisión. Esta prevalece en zonas rurales receptoras de 17 países de la región. Durante los años transcurridos en el presente milenio, hubo una reducción de la carga de malaria de unos 900.000 casos, pasando de 1,5 millones en el 2000, a 600.000 reportados en el 2021. En los países endémicos de la región, se presenta un espectro de situaciones

epidemiológicas que incluye los pocos que la han eliminado o están en proceso de hacerlo, algunos que registran resurgencia de la transmisión y otros que no muestran cambios aparentes (11).

En Colombia, entre 1978 y 2021, se registró un acumulado de 4'505.552 casos de malaria, correspondientes a una media anual de 102.399 casos. El comportamiento general de la morbilidad por malaria en Colombia mantuvo un patrón endemo-epidémico variable en el período 1978-2021, observándose una acentuada tendencia al ascenso entre 1978 y 1999, seguida de un progresivo descenso a partir de la primera década del presente siglo hasta el 2021. La reducción de nuevos casos se produjo a expensas del componente endémico, pero no hubo cambios en la frecuencia o en la intensidad de la transmisión epidémica. En el mismo periodo de 1978 a 2021, la mortalidad por malaria mantuvo un descenso importante y sostenido en el país (Padilla-Rodríguez JC, Olivera M, Acuña L, Chaparro P. Cambios en la endemo-epidemia de la malaria en Colombia, 1978-2021. En prensa).

Recientemente, se ha estimado la carga económica institucional y social producida por la malaria en el país. Olivera *et al.* calcularon que, en el 2019, considerado un año epidémico, se registraron 80.415 casos de malaria y los costos totales atribuibles a esta enfermedad fueron de USD\$ 2,1 millones, con diferencias sustanciales entre los regímenes de seguro (USD\$ 1,9 millones para el régimen subsidiado y USD\$ 191.973,4 para el régimen contributivo). El costo promedio de atención de la malaria no complicada en el país fue de USD\$ 22,5. Los costos de atención de los casos no complicados por especies parasitarias fue de USD\$ 17,5 para las infecciones por *P. falciparum*, USD\$ 17,4 para *P. vivax* y de USD\$ 17,3 para las infecciones mixtas. En cambio, el costo de la atención de la malaria complicada para todas las edades y especies fue, en promedio, de USD\$ 593,75 (12).

La transmisión endemo-epidémica y persistente de la malaria ha evolucionado históricamente en forma variable en los diferentes espacios o territorios receptivos y endémicos de transmisión en el territorio nacional, y ha estado ligada con el desarrollo social y económico del país. Actualmente, entre los principales factores determinantes que explican la dinámica de dicha transmisión, se encuentran: la explotación ilegal, intensiva e irracional de los recursos naturales y minerales, en regiones receptoras; la expansión y concentración de áreas de cultivos de uso ilícito en regiones endémicas, con abundante biomasa vegetal y gran riqueza hídrica, la cual hace parte actualmente del continuo e inacabado proceso de ampliación de la frontera agrícola. Esto ha conllevado deforestación permanente de las selvas y deterioro del medio ambiente, generando riesgos que favorecen la proliferación de criaderos y el incremento de la densidad de la población de anofelinos competentes que mantienen la endemia local y la aparición de brotes estacionales frecuentes. A su vez, la intensa migración interna de grupos poblacionales no inmunes procedentes de áreas no endémicas hacia regiones rurales endémicas –donde existen centros de explotación de cultivos ilícitos y de minería ilegal con condiciones adecuadas para la existencia de una abundante fauna anofelínica, cuyas interacciones socio-ecológicas– favorecen la aparición de epidemias estacionales y explosivas frecuentes. Además, desde estos focos de transmisión activa, se producen flujos de dispersión poblacional de portadores (sintomáticos o asintomáticos) de parásitos hacia otras regiones receptoras del territorio nacional, lo cual contribuye al resurgimiento de focos de transmisión (13).

En Colombia, desde la primera mitad del siglo XX, se han importado y adoptado iniciativas políticas de control y erradicación de enfermedades como la uncinariasis, la fiebre amarilla urbana, el dengue, la malaria, el pian y el sarampión, entre otras, promovidas desde sus inicios por instituciones internacionales de cooperación técnica, lográndose algunos resultados exitosos puntuales y otros fugaces e insostenibles. Un ejemplo de esto fueron las campañas de erradicación del dengue y la malaria, en las décadas de los cincuenta y sesenta, respectivamente, las cuales mostraron resultados positivos inicialmente, pero que no fueron sostenibles en el tiempo (14). El estruendoso fracaso se atribuyó, principalmente, a problemas técnicos y administrativos durante la gestión de las campañas. A pesar de esto, este paradigma hegemónico ha sido revitalizado y readecuado para insistir en la eliminación de la malaria, casi que con la misma estrategia, en el mediano plazo.

Este modelo hegemónico, biologicista, reduccionista, prescriptivo, monológico y tecnocrático, ha demostrado ser insuficiente para intentar un abordaje más holístico e integral que responda a la complejidad y multidimensionalidad de estos problemas. Además, predominan la percepción y la convicción de que este tipo de problemas solo se abordan con soluciones tecnológicas de tipo bala mágica y, en realidad, se le presta poca atención e importancia a la voluntad y el compromiso político permanente de los actores sociales e institucionales responsables del problema y la solución. Pese a esto, los organismos de cooperación internacional que lideran las políticas mundiales y regionales, mantienen el enfoque y lo remozan coyunturalmente, y siguen recomendando a los países endémicos su adopción. Estos lo adoptan y aplican, la mayoría de las veces de forma acrítica y empírica, perpetuando una especie de círculo vicioso y la sensación de un *deja vú*.

Finalmente, teniendo en cuenta que las enfermedades transmitidas por vectores son problemas complejos, multidimensionales, dinámicos y prioritarios de salud pública, el reto más inmediato que enfrentamos sería proponer y desarrollar modelos innovativos de intervención, que aborden la complejidad de estos eventos de forma integral, multidisciplinaria y transdisciplinaria, bajo el liderazgo del sector salud, garantizando la participación de los actores institucionales y sociales responsables en forma dialógica, así como optimizando el uso inteligente de la tecnología costo-efectiva disponible y el desarrollo institucional, la capacitación y la generación de masa crítica y el desarrollo de la investigación básica y aplicada. Además, se requiere optimizar los recursos existentes y la búsqueda de fuentes adicionales de financiación, para la mejora continua de la capacidad institucional que conlleve el fortalecimiento de la respuesta técnica operativa permanente de las acciones de prevención y el control oportuno.

Julio César Padilla-Rodríguez
Consultor, Red Nacional de Innovación e Investigación en Malaria

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades transmitidas por vectores. Ginebra: OMS; 2017. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2023. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/vector-borne-diseases>.
2. Coetzer JAW, Tustin RC. Infectious diseases of livestock. Second edition. London: Oxford University Press; 2004.
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Ministros de la Salud de las Américas acuerdan fortalecer acciones para prevenir las enfermedades transmitidas por vectores. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020. Fecha de consulta: 23 de

- agosto de 2023. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14681:ministerios-of-health-of-the-americas-agree-to-strengthen-actions-to-prevent-vector-borne-diseases&Itemid=1926&lang=es.
4. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikungunya y zika en 2022. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/boletin-anual-arbovirosis-2022.html>
 5. Ministerio de Salud y Protección Social. Poblaciones en riesgo de dengue y arbovirosis en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2023. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Paginas/enfermedades-transmitidas-por-el-Aedes-aegypti.aspx>
 6. Instituto Nacional de Salud. Informes de dengue en Colombia, 2008-2021. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2022. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
 7. Castro-Rodríguez R, Carrasquilla G, Porras A, Galera-Gelves K, López-Yesca JG, Rueda-Gallardo JA. The burden of dengue and financial cost to Colombia, 2010-2012. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:1065-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0280>
 8. Cepal. América Latina: urbanización y evolución de la población urbana. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/39540-america-latina-urbanizacion-evolucion-la-poblacion-urbana-latin-america>
 9. Tamayo-Escobar OE, García-Olivera TM, Escobar-Yéndez NV, González-Rubio D, Castro-Peraza O. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. *Medisan*. 2019;23:308-24.
 10. Cromar L, Cromar K. Dengue fever and climate change. In: Pinkerton KE, Rom WN, editors. *Global climate change and public health*. New York: Humana Press; 2014. p.167-91.
 11. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la malaria, 2022. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
 12. Olivera M, Padilla-Rodríguez JC, Cárdenas IM. A propensity score matching analysis using statistical methods for estimating the impact of intervention: The cost of malaria and its impact on the health system. *Healthcare Analytics*. 2023;4:100246. <https://doi.org/10.1016/j.health.2023.100246>
 13. Padilla JC, Olivera MJ, Ahumada-Franco ML, Paredes-Medina AE. Malaria risk stratification in Colombia 2010 to 2019. *PLoS ONE*. 2021;16:e0247811. doi:10.1371/journal.pone.0247811. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247811>
 14. Mejía P. Intolerable burdens: Malaria and yellow fever control in Colombia in the twentieth century [thesis]. New York: Columbia University; 2009. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/5f719134da0afbcaf33f63654a4991a8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750>

Original article

Selenium-rich food potentially useful to control mercury levels among Afro-Colombians: Towards an intercultural intervention

Sonia M. Díaz¹, Ruth Marién Palma², Edna M. Gamboa³, Álvaro J. Idrovo¹

¹ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Grupo de Salud Ambiental y Laboral, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

³ Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introduction. Diet-based interventions may be a culturally acceptable option to decrease mercury levels and thus prevent the adverse effects of this metal on population health. Selenium is an element present in Colombian geology that can act as a chelator, decreasing mercury concentrations in the human body.

Objective. To identify potentially useful selenium-rich foods to control the effects of mercury exposure among Afro-Colombians.

Materials and methods. A cross-sectional study was carried out with 320 individuals from five municipalities of Chocó. They were asked about the frequency of consumption of selenium-rich foods, and their association with mercury concentrations in hair was estimated with multiple robust regression.

Results. Guava, whole wheat flour, strawberries, cow liver, spinach and yeast extract were the foods with higher consumption. Walnuts, whole wheat flour, and yeast extract were identified in multiple robust regression as foods to consider in future interventions.

Conclusion. It is proposed that the banana juice, the pineapple colada, the borojó (*Borojoa patinoi*) sorbet, the *cucas*, and the *enyucado* are basic elements for a culturally acceptable intervention.

Keywords: mercury; selenium; mining; diet; ethnicity.

Alimentos ricos en selenio potencialmente útiles para controlar los niveles de mercurio entre afrocolombianos: hacia una intervención intercultural

Introducción. Las intervenciones basadas en la dieta pueden ser una opción culturalmente aceptable para disminuir los niveles de mercurio y prevenir los efectos adversos de este metal en la salud de la población. El selenio es un elemento presente en la geología colombiana que puede actuar como quelante, disminuyendo las concentraciones de mercurio en el cuerpo humano.

Objetivo. Identificar los alimentos ricos en selenio potencialmente útiles para controlar los efectos de la exposición a mercurio entre afrocolombianos.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio transversal con 320 individuos de cinco municipios del departamento del Chocó. Se les preguntó sobre la frecuencia de consumo de alimentos ricos en selenio y su asociación con las concentraciones de mercurio en cabello fue estimada con regresión múltiple robusta.

Resultados. La guayaba, la harina de trigo integral, las fresas, el hígado de vaca, la espinaca y el extracto de levadura fueron los alimentos de mayor consumo. Las nueces, la harina de trigo integral y el extracto de levadura fueron identificados en regresión múltiple robusta como alimentos por considerar en futuras intervenciones.

Conclusiones. Se propone que el jugo de plátano, la piña colada, el sorbete de borojó (*Borojoa patinoi*), las *cucas*, el *enyucado* y la sábida de plátano primitivo maduro son elementos básicos para una intervención culturalmente aceptable.

Palabras clave: mercurio; selenio; minería; dieta; etnicidad.

Exposure to mercury in gold mining contexts is frequent and risky to human health, especially in artisanal and small-scale mines in African, Asian, and Latin American countries (1). In these contexts, environmental and occupational exposures are high and frequent, and related with sociocultural process of vulnerable populations. Higher levels of the trophic chain are related with the highest concentrations of mercury as consequence of bioaccumulation and biomagnification processes (2). For this reason, humans and other carnivorous species are more exposed to mercury. However, special attention has been given to neonates and children due to their high

Received: 13/04/2023

Accepted: 02/10/2023

Published: 03/10/2023

Citation:

Díaz SM, Palma RM, Gamboa EM, Idrovo AJ. Selenium-rich food potentially useful to control mercury levels among Afro-Colombians: Towards an intercultural intervention. Biomédica. 2023;43:427-37. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6981>

Corresponding author:

Álvaro Javier Idrovo, Departamento de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia
idrovoaj@uis.edu.co

Author's contributions:

Sonia M. Díaz: Conceptualization, investigation, writing, methodology and editing.
Ruth Marién Palma and Edna M. Gamboa: Investigation, writing and review.
Álvaro Javier Idrovo: Conceptualization, writing, methodology and review.

Funding:

This study was funded by the *Instituto Nacional de Salud* of Colombia.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

biological susceptibility related with the presence of methyl-mercury in foods (fish and other marine animals) from rivers, sea, or other water sources (3,4).

Although there are several experiences with interventions to reduce the effects of mercury exposure, the results have not been consistent (5). This suggests that interventions should be tailored to each population. In Latin America, some dietary interventions have been proposed to reduce the potential effects of environmental exposure to mercury. Most have focused on reducing the consumption of fish, or carnivorous fish (6), or to increase the consumption of selenium-rich foods (7). However, there is another group of interventions that suggest reducing breastfeeding (8), without considering the conditions of social vulnerability associated with poverty in populations exposed to mercury. In general, these interventions are focused on reducing exposure to organic mercury of dietary origin, without considering the occupational or para-occupational exposure that can occur in these places (9).

Unfortunately, proposals of this type can lead to malnutrition among vulnerable ethnic groups, because benefits related with breastfeeding are higher than the risk of mercury-exposure. These benefits have been shown to be protective against morbidity and mortality as well as related to the promotion of optimal physical and cognitive development, and the reduction of the risk of contracting some chronic diseases related to nutrition in adulthood (10).

Otherwise, selenium is an antagonist of mercury toxicity. According to some researchers, the mechanisms involved in this protection are related to a direct effect on the absorption, disposal, and removal of mercury. Some studies have shown that selenium can prevent mercury poisoning (11). Mercury has a strong binding affinity for selenium and works by binding to selenium, producing mercury selenium, a non-absorbable substance in the human body (12). As a result of this new compound, the body eliminates mercury before it settles in fatty tissue and causes damage. This interaction between mercury and selenium prevents effective mercury uptake.

However, the interaction between selenium and mercury is complex and depends on several factors, including the chemical forms of selenium and mercury, the relative amounts of each, and the organ in which they interact (13). For instance, in a study conducted by Orct *et al.* with lactating rats exposed simultaneously to selenium and mercury (II) for 4 days, it was found that the concentration of mercury in organs and plasma decreased with the highest oral doses of selenium (14). The recommended selenium intake for children and adolescents is 15-40 µg/day and for adults 19-70 years is 55 µg/day. It has been found that a dose of 200 µg/day can neutralize the toxic effects of mercury (15).

A review of international data from 28 countries reported that serum/plasma selenium levels were 91.51 ± 18.78 µg/L among adults (16), whereas a study with apparently healthy people living in Turbo or El Bagre (Antioquia) reported that mean plasma selenium was 43.5 ± 12.7 µg/L (95% CI: 39.5 to 47.5) (17). These concentrations are much lower than the international mean, which would allow an intervention by increasing concentrations. However, the importance of the selenium as chelating agent (18) has not been very studied in Colombia, despite the geological importance of this element.

On the other side of the spectrum, the adverse effects of selenium on the ground and some vegetables were described by some chroniclers during the time of the Conquest (16th and 17th centuries). Fray Pedro Simón described

the toxicity of corn and other vegetables that grew in specific places; poisoned animals and humans fell their hair and had dermal lesions (19). Subsequent geological studies confirmed the presence of selenium at very high levels in various regions of the Colombian Eastern Cordillera (20). Even recent studies in several Colombian mining regions have found that selenium has protective effects on some metals at relatively low doses, and adverse effects when selenium has high concentrations and acts synergistically with other metals (21,22). This means that there is no single recipe to use selenium in the prevention of mercury-related adverse effects among Colombian peoples.

In this context, the objective of this study was to identify potentially useful selenium-rich foods to control the levels of mercury among a group of Afro-Colombians. This approach seeks to have an appropriate intercultural approach that allows long-term effectiveness, respecting the traditions of ethnic groups, and without generating additional costs. For a food to be important in a diet-based intervention, it is important to consider the content of selenium in the food, the frequency of consumption, and the “food culture”. The content is an inherent characteristic of the food, which could be modified by adding selenium, as currently occurs in Colombian products such as bread and eggs, available in various regions of the country. The frequency of consumption is an indicator of the availability, taste of the food, customs, and preferences, among the population, so they correspond to the first option of being included in a diet-based intervention. Then, future specific food intervention strategies could be considered, such as nutritional education focused on the incorporation of foods with a high selenium content or the fortification of foods with this micronutrient.

Material and methods

This study was conducted in the municipalities of Quibdó, Río Quito, Cantón, Itmina, and Condoto, all in the Chocó department (figure 1). This department is in the northwest of the country being border with Panamá. This region is one of the most biodiverse and rainiest in the world (average annual precipitation: 8,000 to 13,000 mm) (23), and its geography is dominated by extensive jungles and the basins of the Atrato, San Juan and Baudó rivers.

In Chocó there is gold and platinum mining (a high proportion of this activity is informal and illegal) in a context where there is illegal armed groups and criminal organizations (24). In this way it is a clear example of a region where gold mining is associated with poverty and other manifestations of social inequality (25). The five municipalities were selected because of the high number of workers involved in artisanal gold mining.

The department of Chocó is the one with the highest concentration of Afro population in Colombia. This population began to arrive in Colombian territory since the times of the Conquest, in the 16th century. Gold was the reason that led to the appearance of settlements, and the mining extraction of the gold present in the rivers was the main reason for the Afro to arrive in the region. However, in this jungle region there were multiple Afro and indigenous revolts that prevented large-scale mining until the middle of the 17th century. The possession of slaves was a sign of power and wealth, which ended after the Independence from Spain (1810) and the entry into force of the abolition of slavery in 1851 (26).

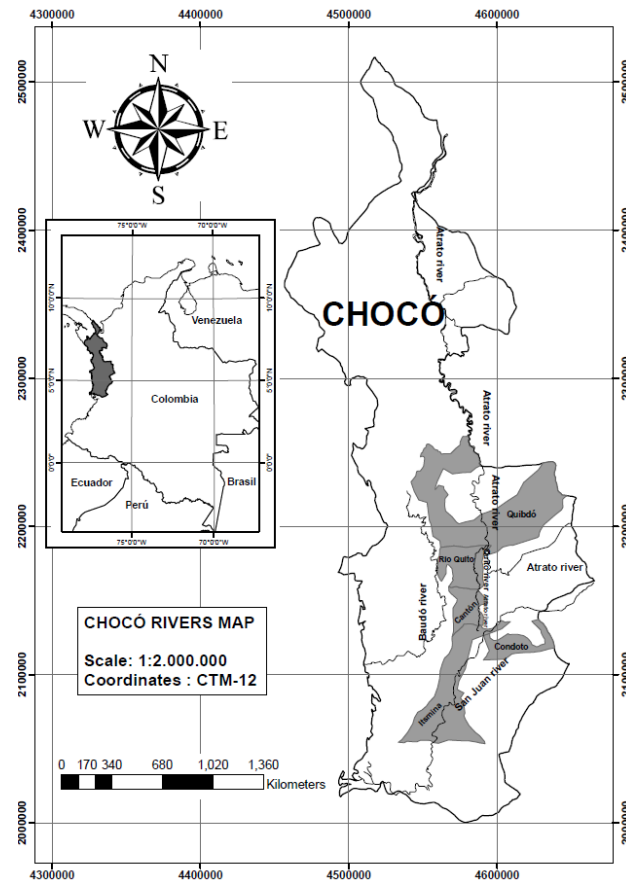


Figure 1. Municipalities included in the study (Chocó, Colombia)

Freedom allowed the various Afro communities from Chocó and those who immigrated from other regions to mix and disperse throughout the jungle regions, where they began to have subsistence activities, such as fishing, agriculture, and in some cases artisanal gold mining. The isolation of the Andean regions of the country, from where political and economic power is exercised, allowed the emergence of an Afro culture where colonialism, slavery, Catholic religion, African knowledge and traditions were mixed (27). This together with the government abandonment of this region of the country generated a context of very high social vulnerability. Recent econometric studies show that large-scale slavery during the Colonial period is associated with lower gross domestic product and greater poverty today (28). Without a doubt, these are some of the social determinants with more influence on health conditions of the Afro-Colombian population.

Study design, participants, and data collection

A cross-sectional study with individuals over 18 years of age, who had been living in the region for at least 6 months, was carried out. The participants were volunteers selected for convenience. This methodological option was the only possible because in Colombia has no real data on the number of people engaged in informal mining. Moreover, people who carry out these activities frequently move from one place to another, and they are afraid to provide information. All participants were informed about the objectives of the study, which facilitated the collaboration of the community during the field work.

Through questionnaire the researchers inquired about gender (male or female), age (years), place of residence (the five municipalities), education (illiterate, primary, secondary, technical and university), prior poisoning with mercury (yes or not), current occupation with exposure to mercury (yes or not), cigarette consumption (yes or not), and alcoholic beverage consumption (yes or not). To define the foods that would be included in the analysis, the main dishes of the region (29), and studies with the Afro-Colombian population of Chocó were reviewed (30,31), and verified in field by two researchers. Additionally, the foods that specialized literature identifies with greater selenium content were reviewed. Thus, frequency of consumption (never, monthly, weekly or diary) of guava, spinach, strawberries, sunflower seeds and walnuts, fish consumption (yes or not) was obtained from each participant. This type of abbreviated food frequency questionnaire was culturally appropriate for the population studied.

Mercury concentrations in hair

Hair samples were taken from the scalp of occipital region (~10 mg per participant). The samples were stored in polyethylene bags at room temperature. Total mercury was determined according to EPA method 7473 (thermal decomposition, amalgamation and atomic absorption spectroscopy) (32) and analyzed in the DMA-80 TriCell Milestone equipment at the Colombian *Instituto Nacional de Salud*. The environmental health laboratory has a rigorous internal laboratory quality system, and it also participates in an external quality program with the *Centre de Toxicologie du Québec*, Canada. The limit of quantification was 0.09 µg/g and the limit of detection was 0.026 µg/g.

Statistical methods

Description of categorical variables was realized with percentages, and continuous variables with central tendency and dispersion measures, according to the distribution observed with the Shapiro-Wilk test. The association between variables was expressed by coefficients obtained in simple and robust regressions, which included the variables of frequency of food consumption as independent, and mercury in hair as a dependent variable. The analysis was realized with Stata 17™ (Stata Corporation, College Station, USA).

Ethical considerations

This study followed the international ethical principles regarding research with humans, and the Colombian legislation for health research with humans (Resolution 8430 of 1993 of the Ministry of Health). The Ethics Committee of the *Instituto Nacional de Salud* of Colombia approved the proposal (#36/2015).

Results

Table 1 shows the characteristics of the participants in the study. It is observed that 85.94% are women and that the median age of the participants was 46 years (between 18 and 98 years old). Of the participants, 41.88% were illiterate, with a marked difference concerning the other educational levels. Many people reported having been previously intoxicated with mercury due to their work activity, which is related to the use of this metal through “barequeo” (activity of washing the sand in a tray or “barequera” to extract gold) for artisanal gold extraction, mainly an activity of women. High mercury concentrations were found in hair, which exceeded up to 39 times the permissible limit in one extreme case.

The frequency of selected selenium-rich food consumption is observed in table 2. Note that the main foods with selenium consumed daily were guava, strawberries, spinach, sunflower seeds, and walnuts. In the opposite, those with less consumption were broccoli, sunflower seeds, and puffed wheat. The association between mercury in hair and consumption of strawberries, sunflower seeds, walnuts, whole wheat flour and yeast extract is in table 3. No associations with other foods were observed. The only gradient protective crude association was observed with the strawberries. In the adjusted models, only protective associations with the monthly consumption of walnuts, whole wheat flour, and yeast extract were observed. This is perhaps a consequence of the low proportion of individuals with high consumption of these foods.

Table 1. Characteristics of participants in the study (n=320)

Variable	n	%
Sex (female)	275	85.94
Age (years)		
Median	46	
Q ₇₅ -Q ₂₅	23	
min-max	18 - 98	
Place of residence		
Quibdó	61	19.06
Río Quito	86	26.88
Cantón	42	13.13
Istmina	70	21.88
Condoto	61	19.06
Education		
Illiterate	134	41.88
Primary	61	19.06
Secondary	80	25.00
Technical	24	7.50
University	21	6.56
Occupation with mercury exposure	262	52.19
Previous mercury poisoning self-reported	122	38.13
Cigarette consumption	121	37.81
Alcoholic beverage consumption	168	52.50
Fish consumption	287	89.69
Mercury concentration in hair (µg/g)		
Median	0.407	
Q ₇₅ -Q ₂₅	0.883	
min-max	0.006 - 40.028	

Table 2. Frequency of consumption of selenium-rich foods explored in this study (n=320)

Food	Consumption (%)			
	Never	Monthly	Weekly	Diary
Broccoli	82.50	8.13	8.44	0.94
Guava	33.13	32.19	25.31	9.38
Heart (cow)	67.81	16.56	13.13	2.50
Kidney (cow)	67.81	16.25	13.44	2.50
Liver (cow)	42.81	30.00	24.69	2.50
Puffed wheat	81.25	7.19	7.81	3.75
Spinach	61.25	15.00	18.13	5.63
Strawberries	46.88	25.00	20.00	8.13
Sunflower seeds	82.50	5.31	6.88	5.31
Walnuts	78.75	9.06	6.88	5.31
Whole wheat flour	43.13	28.13	26.88	1.88
Yeast extract	48.13	29.38	20.31	2.19

Table 3. Association between mercury hair concentration and consumption of selenium-rich foods explored in this study (n=320).

Food	Consumption	β	95% CI	Adj. β^*	95% CI
Strawberries	Never	Ref			
	Monthly	-0.02	(-0.16; 0.12)	0.05	(-0.09; 0.19)
	Weekly	-0.17	(-0.32; -0.01)	-0.10	(-0.25; 0.05)
	Daily	-0.24	(-0.46; -0.02)	-0.03	(-0.27; 0.21)
Sunflower seeds	Never	Ref			
	Monthly	-0.23	(-0.49; 0.03)	-0.14	(-0.41; 0.13)
	Weekly	-0.29	(-0.52; -0.06)	-0.16	(-0.45; 0.12)
	Daily	-0.23	(-0.49; 0.03)	-0.89	(-0.41; 0.23)
Walnuts	Never	Ref			
	Monthly	-0.34	(-0.55; -0.14)	-0.22	(-0.43; -0.01)
	Weekly	-0.16	(-0.39; 0.07)	-0.04	(-0.27; 0.20)
	Daily	-0.19	(-0.45; 0.07)	-0.07	(-0.35; 0.22)
Whole wheat flour	Never	Ref			
	Monthly	-0.24	(-0.38; -0.10)	-0.14	(-0.28; -0.01)
	Weekly	-0.14	(-0.28; 0.00)	-0.01	(-0.15; 0.13)
	Daily	-0.24	(-0.67; 0.19)	-0.31	(-0.72; 0.09)
Yeast extract	Never	Ref			
	Monthly	-0.22	(-0.36; -0.09)	-0.15	(-0.28; -0.01)
	Weekly	-0.23	(-0.38; -0.07)	-0.06	(-0.22; 0.09)
	Daily	-0.16	(-0.55; 0.23)	-0.21	(-0.58; 0.17)

* Adjusted per sex, age, fish consumption, locality and education

Discussion

Findings of this study suggest that walnuts, whole wheat flour and yeast extract can be used to diminish the levels of mercury among Afro-Colombian individuals exposed in mining activities. Although their consumption is not frequent among this population, the fact that they include these foods in their diet is a good starting point for future dietary interventions. Some traditional foods that use nuts are immature banana juice (*jugo de guineo*), pineapple colada (*colada de piña*) and borojó (*B. patinoi*) sorbet (*sorbete de borojó*); the traditional cookies *cucas* (made of wheat flour, *panela* derived from sugar cane, water, eggs, cinnamon baking powder), and the *enyucado* (cake based on grated cassava) includes nuts and yeast among its ingredients (29). With these foods it is possible to begin a diet rich in selenium, increasing its content and improving its flavor. Note that selenium-rich foods that may also have high concentrations of mercury, nor foods from other regions that involve spending additional money have not been included.

However, restrictions in the consumption of mercury-rich foods can be included in the diets when there is no risk of causing nutritional deficiencies. In this regard, the consumption of carnivorous fish that have shown higher concentrations of mercury should be avoided (33-35). The exclusion of breast milk in the diet of neonates and young children (8) should not be a generalized option and should only be reserved for cases of severe intoxication, and under supervision of health professionals. Deficiencies in micronutrients such as selenium and zinc can increase susceptibility to the adverse effects of mercury and other toxics. Conversely, a diet rich in antioxidants, such as vitamins C and E, can reduce oxidative stress caused by mercury. For this reason, the importance of adequate nutritional status based on a varied and balanced diet, which contributes to reducing the susceptibility of people to the toxic effects of mercury (36).

Food culture is made up of eating habits, what we eat, when and how we eat. Considering the food culture of populations, especially minorities such as indigenous or Afro-descendant population, is necessary to facilitate that food intervention are successful (37). For the population health practice, it is

essential to understand the food culture in particular settings and the complex elements that are related to it, in such a way that food interventions can contribute to improving the health and nutritional status of populations (38).

Those interventions could be based on interculturality and respect for diversity. Factors such as illegal mining, drug trafficking and the presence of armed illegal groups have a negative influence on the nutritional status of the Chocó communities. In Colombia, some studies have been carried out related to eating habits and nutritional status in the Chocó population (39-44), most of them carried out with children. There are no studies on differential food interventions for the adult Afro-descendant population of Chocó.

This study should be understood with some limitations. The main ones are the cross-sectional design used and the possible confusion due to variables not included that prevent defining causality. The sample was not representative of the Afro-Colombian population in Chocó, but we consider it sufficient to explore selenium-rich foods potentially useful in future interventions.

Additionally, in this study we did not ask about other selenium-rich foods such as fish, shellfish, red meat, eggs, chicken, dairy products and derivatives, or grains and cereals because these would not be included in a culturally adapted intervention. Some of these foods accumulate a lot of mercury and others are not traditional food of the region, which would lead to a cost that would not allow the intervention to be maintained in the medium and long term.

Another limitation was the way of measuring food consumption was not detailed enough, and it is possible that it has measurement errors, which are expressed in the lack of an exposure gradient. However, we consider that this approach could be used as a basis to identify the basic elements of an intervention based on diet in this population group. Further intervention studies could include diets based on our findings and include serum/plasma selenium levels among the participants, to find the amount of selenium-rich food required to achieve the chelating action in this population, without increasing selenium to levels that lead to toxic effects. Reducing exposure to mercury in the population, especially in those groups that live in contaminated areas and in people considered susceptible (children, pregnant and lactating women) should represent a priority for health authorities and for decision-making in public health.

In conclusion, this study provides culturally acceptable evidence from Afro-Colombian populations for actions that aim to control environmental exposure to mercury through the consumption of selenium-rich food. Further studies will be able to explore in greater depth the number of selenium-rich foods required to control mercury levels in the population participating in this study and use similar methodologies with other vulnerable groups to define the best culturally accepted strategies to reduce mercury concentrations.

Acknowledgments

To the *Instituto de Investigaciones Ambientales del Pacífico* - IIAP and the *Secretaría de Salud de Chocó* for its collaboration during the field work.

References

1. Cossa H, Scheidegger R, Leuenberger A, Ammann P, Munguambe K, Utzinger J, *et al.* Health studies in the context of artisanal and small-scale mining: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1555. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041555>

2. Alencar Goyanna FA, Bezerra Fernandes M, Batista da Silva G, Drude de Lacerda L. Mercury in oceanic upper trophic level sharks and bony fishes - A systematic review. *Environ Pollut.* 2023;318:120821. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120821>
3. Myers G, Davidson P, Strain J. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *J Nutr.* 2007;137:2805–8. <https://doi.org/10.1093/jn/137.12.2805>
4. Saavedra S, Fernández-Recamales Á, Sayago A, Cervera-Barajas A, González-Domínguez R, Gonzalez-Sanz J. Impact of dietary mercury intake during pregnancy on the health of neonates and children: A systematic review. *Nutr Rev.* 2022;80:317–28. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab029>
5. Zolnikov T, Ramirez Ortiz D. A systematic review on the management and treatment of mercury in artisanal gold mining. *Sci Total Environ.* 2018;633:816–24. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.241>
6. de Oliveira D, de Castro B, do Nascimento M, da Costa W, da Silva F, de Menezes C, *et al.* Mercury in wild animals and fish and health risk for indigenous Amazonians. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 2021;14:161–9. <https://doi.org/10.1080/19393210.2020.1849410>
7. Lino A, Kasper D, Guida Y, Thomaz J, Malm O. Mercury and selenium in fishes from the Tapajós River in the Brazilian Amazon: An evaluation of human exposure. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.04.012>
8. Olivero-Verbel J, Carranza-Lopez L, Caballero-Gallardo K, Ripoll-Arboleda A, Muñoz-Sosa D. Human exposure and risk assessment associated with mercury pollution in the Caqueta River, Colombian Amazon. *Environ Sci Poll Res Int.* 2016;23:20761–71. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7255-3>
9. Cuadra S, Lundh T, Jakobsson K. Paraoccupational and environmental mercury exposure due to small scale gold mining in Central Nicaragua: A cross-sectional assessment of blood mercury levels in children and women. *Epidemiology.* 2009;20:S227. <http://10.1097/01.ede.0000362762.53798.73>
10. Victora C, Bahl R, Barros AJD, França G, Horton S, Krasevec J, *et al.* Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387:475–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
11. Kuraś R, Janasik B, Wąsowicz W, Stanisławska M. Revision of reciprocal action of mercury and selenium. *Int J Occup Med Environ Health.* 2018;31:575–92. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.01278>
12. Ralston NVC, Ralston CR, Raymond LJ. Selenium health benefit values: Updated criteria for mercury risk assessments. *Biol Trace Elem Res.* 2016;171:262–9. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0516-z>
13. Spiller HA. Rethinking mercury: The role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clin Toxicol.* 2018;56:313–26. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1400555>
14. Orct T, Lazarus M, Jurasović J, Blanusa M, Piasek M, Kostial K. Influence of selenium dose on mercury distribution and retention in suckling rats. *J Appl Toxicol.* 2009;29:585–9. <https://doi.org/10.1002/jat.1444>
15. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Selenium. Fact sheet for health professionals. Consulted: February 6, 2023. Available: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
16. Carmona-Fonseca J. Selenio en suero y plasma: epidemiología y valores de referencia. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28:388–98.
17. Carmona-Fonseca J, Guzmán-Pérez V. Estudio piloto sobre selenio plasmático en personas sanas de Antioquia, Colombia. *Perspect Nutr Hum.* 2011;13:11–20.
18. Björklund G. Selenium as an antidote in the treatment of mercury intoxication. *Biometals.* 2015;28:605–14. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0291-2>
19. Simón P. Noticias históricas de las conquistas de tierra firme en las Indias Occidentales. Santiago: Universidad de Chile; 1953.
20. Ancízar-Sordo J. Occurrence of selenium in soils and plants of Colombia, South America. *Soil Sci.* 1947;63:437–8. <https://doi.org/10.1097/00010694-194706000-00002>
21. Flórez-Vargas O, Vilanova E, Alcaide C, Henao JA, Villarreal-Jaimes CA, Medina-Pérez OM, *et al.* Geological context and human exposures to element mixtures in mining and agricultural settings in Colombia. *Sci Total Environ.* 2023;898:165632.

22. Varona-Urbe ME, Díaz SM, Palma RM, Briceño-Ayala L, Trillos-Peña C, Téllez E, *et al*. Micronuclei, pesticides and element mixtures in mining contexts: The hormetic effect of selenium. *Toxics* 2023;11:821. <https://doi.org/10.3390/toxics11100821>
23. Córdoba S, Zea J, Murillo W. Estimación de la precipitación media, evaluación de la red pluviométrica y cuantificación del balance hídrico en la cuenca del río Quito en el departamento del Chocó, Colombia. *Meteorol Colomb*. 2006;10:100-10.
24. Lara-Rodríguez J. How institutions foster the informal side of the economy: Gold and platinum mining in Chocó, Colombia. *Resour Pol*. 2021;74:101582. <https://doi.org/10.1016/j.resourpol.2020.101582>
25. Prieto A, García-Estévez J, Ariza J. On the relationship between mining and rural poverty: Evidence for Colombia. *Resour Pol*. 2022;75:102443. <https://doi.org/10.1016/j.resourpol.2021.102443>
26. Gutiérrez Azopardo I. Historia del negro en Colombia: ¿sumisión o rebeldía? Cuarta edición. Bogotá: Nueva América; 1980.
27. Arbeláez O. Oídos del mundo oí: representaciones de la identidad negra e indígena en la tradición oral del Chocó, Colombia. *Afro-Hisp Rev*. 1999;18:22–31.
28. Acemoglu D, García-Jimeno C, Robinson JA. Finding Eldorado: Slavery and long-run development in Colombia. *J Comp Econ*. 2012;40:534–64. <https://doi.org/10.1016/j.jce.2012.07.003>
29. Ministerio de Cultura de Colombia. Política para el conocimiento, la salvaguardia y el fomento de la alimentación y las cocinas tradicionales de Colombia. Bogotá: Ministerio de Cultura de Colombia; 2012.
30. Turner K, Idrobo C, Desmarais A, Peredo A. Food sovereignty, gender and everyday practice: The role of Afro-Colombian women in sustaining localised food systems. *J Peasant Stud*. 2022;49:402–28. <https://doi.org/10.1080/03066150.2020.1786812>
31. Guzmán PV, Carmona Fonseca J, Correa Botero A, Morales MD, Blair TS. Alimentación y malaria: una aproximación biosocial a las regiones del río Valle y Bahía Solano en el departamento del Chocó, Colombia, en 2001. *Invest Educ Enferm*. 2002;20:30–47.
32. World Health Organization. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Accessed: February 6, 2023. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-identifying-populations-at-risk-from-mercury-exposure>
33. Caballero-Gallardo K, Palomares-Bolaños J, Olivero-Verbel J. Mercury concentrations in water, sediments, soil, and fish around ancestral afro-descendant territories impacted by gold mining in the Cauca department, Colombia. *Wat Air Soil Poll*. 2022;233:393. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05779-3>
34. Vargas Licon S, Marrugo Negrete J. Mercurio, metilmercurio y otros metales pesados en peces de Colombia: riesgo por ingesta. *Acta Biol Colomb*. 2019;24:232–42. <https://doi.org/10.15446/abc.v24n2.74128>
35. Mancera-Rodríguez N, Alvarez-León R. Estado del conocimiento de las concentraciones de mercurio y otros metales pesados en peces dulceacuícolas de Colombia. *Acta Biol Colomb*. 2006;11:3–23.
36. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum to the toxicological profile for mercury (alkyl and dialkyl compounds). Atlanta, GA: ATSDR Division of Toxicology and Human Health Services; 2013.
37. Kanter R, Gittelsohn J. Measuring food culture: A tool for public health practice. *Curr Obes Rep*. 2020;9:480-92. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00414-w>
38. Gittelsohn J, Vastine AE. Sociocultural and household factors impacting on the selection, allocation and consumption of animal source foods: Current knowledge and application. *J Nutr*. 2003;133(11Suppl.2):4036S-41S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.4036S>
39. Rosique GJ, Restrepo CM, Manjarrés CL, Gálvez AA, Santa MJ. Estado nutricional y hábitos alimentarios en indígenas embera de Colombia. *Rev Chil Nutr*. 2010;37:270–80. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182010000300002>
40. Restrepo B, Restrepo M, Beltrán J, Rodríguez M, Ramírez R. Estado nutricional de niños y niñas indígenas de hasta seis años de edad en el resguardo Embera-Katío, Tierralta, Córdoba, Colombia. *Biomédica*. 2006;26:517-27. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i4.317>

41. Anyimah-Ackah E, Ofosu IW, Lutterodt HE, Darko G. Exposures and health risks associated with elements in diets from a gold mining area. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200:1518-30. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02777-0>
42. Rivas Abadía X, Queiroz S, Castillo Castillo S, Pachón H. Alimentos autóctonos de las comunidades indígenas y afrodescendientes de Colombia. *Arch Latinoam Nutr.* 2010;60:211–9.
43. Mantilla Uribe B, Oviedo Cáceres M, Hernández Quirama A, Flórez García N. Educación para la salud: una experiencia con población indígena del departamento de Chocó. *Hacia Promoc Salud.* 2013;18:96–109.
44. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez J, Rubio-Herrera M, Ordóñez-Iriarte JM, Trasobares-Iglesias E, et al. Exposición al metilmercurio en la población general; toxicocinética; diferencias según el sexo, factores nutricionales y genéticos. *Nutr Hosp.* 2014;30:969–88. <https://doi.org/10/ggkvyk6>

Artículo original

Disminución de la debilidad muscular adquirida en una unidad de cuidados intensivos con la implementación de un protocolo multicomponente: ensayo clínico cuasiexperimental

Nelson Darío Giraldo¹, Carlos Carvajal¹, Fabián Muñoz¹, María del Pilar Restrepo², Michael Andrés García³, Juan Miguel Arias^{1,4}, José Leonardo Mojica¹, Juan Carlos Torres¹, Álex García^{1,5}, Diego Muñoz¹, Francia Cecilia Rodríguez¹, Jorge Arias², Lina María Mejía², Gisela De La Rosa¹

¹ Departamento de Cuidado Crítico del Adulto, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

² Unidad de Rehabilitación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³ Sección Farmacia Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁴ Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

⁵ Sección de Anestesiología y Reanimación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos es una complicación frecuente de los pacientes con enfermedades críticas, que puede tener un impacto negativo en su pronóstico a corto y a largo plazo.

Objetivos. Evaluar si la utilización de un protocolo multicomponente, que incluye movilidad activa temprana, manejo efectivo del dolor, reducción de la sedación, medidas no farmacológicas para prevenir el *delirium*, estimulación cognitiva y apoyo familiar, puede disminuir la incidencia de debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos al momento del egreso del paciente.

Materiales y métodos. Se trata de un ensayo clínico, no aleatorizado, en dos unidades de cuidados intensivos mixtas de un hospital de tercer nivel. Los participantes fueron pacientes mayores de 14 años con ventilación mecánica invasiva por más de 48 horas. Se aplicó como intervención un protocolo multicomponente y como control se utilizó el cuidado usual o estándar.

Resultados. Ingresaron 188 pacientes al estudio, 82 al grupo de intervención y 106 al grupo control. La tasa de debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos al egreso de la unidad fue significativamente menor en el grupo de intervención (41,3 % versus 78,9 %, $p < 0,00001$). La mediana del puntaje de movilidad al momento del alta de la unidad de cuidados intensivos fue mayor en el grupo de intervención (3,5 versus 2, $p < 0,0138$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de días libres de respiración mecánica asistida, ni de unidad de cuidados intensivos al día 28, tampoco en la tasa de mortalidad general al egreso del hospital (18 versus 15 días, $p < 0,49$; 18,2 % versus 27,3 %, $p < 0,167$).

Conclusiones. Un protocolo multicomponente que incluía movilidad activa temprana tuvo un impacto significativo en la reducción de la debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos al egreso en comparación con el cuidado estándar.

Palabras clave: unidad de cuidados intensivos; enfermedad crítica; delirio.

Decrease in the intensive care unit-acquired weakness with a multicomponent protocol implementation: A quasi-experimental clinical trial

Introduction. Intensive care unit-acquired weakness is a frequent complication that affects the prognosis of critical illness during hospital stay and after hospital discharge.

Objectives. To determine if a multicomponent protocol of early active mobility involving adequate pain control, non-sedation, non-pharmacologic delirium prevention, cognitive stimulation, and family support, reduces intensive care unit-acquired weakness at the moment of discharge.

Materials and methods. We carried out a non-randomized clinical trial in two mixed intensive care units in a high-complexity hospital, including patients over 14 years old with invasive mechanical ventilation for more than 48 hours. We compared the intervention—the multicomponent protocol—during intensive care hospitalization versus the standard care.

Results. We analyzed 82 patients in the intervention group and 106 in the control group. Muscle weakness acquired in the intensive care unit at the moment of discharge was less frequent in the intervention group (41.3% versus 78.9%, $p < 0.00001$). The mobility score at intensive unit care discharge was better in the intervention group (median = 3.5 versus 2, $p < 0.0138$). There were no statistically significant differences in the invasive mechanical ventilation-free days at day 28 (18 versus 15 days, $p < 0.49$), and neither in the mortality (18.2 versus 27.3%, $p < 0.167$).

Recibido: 19/04/2023

Aceptado: 03/10/2023

Publicado: 03/10/2023

Citación:

Giraldo ND, Carvajal C, Muñoz F, Restrepo MP, García MA, Arias JM, *et al.* Disminución de la debilidad muscular adquirida en una unidad de cuidados intensivos con la implementación de un protocolo multicomponente: ensayo clínico cuasiexperimental. Biomédica. 2023;43:438-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6947>

Correspondencia:

Gisela De La Rosa, Departamento de Cuidado Crítico de Adulto, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
giseladlr@gmail.com

Contribución de los autores:

Nelson Darío Giraldo: concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los datos.

Carlos Carvajal, Fabián Muñoz, Lina María Mejía y Gisela De La Rosa: concepción y diseño del estudio, y adquisición de datos.

Jorge Arias: concepción y el diseño del estudio. María del Pilar Restrepo, Michael Andrés García, Juan Miguel Arias, Francia Cecilia Rodríguez, Juan Carlos Torres, Álex García, Diego Muñoz, José Leonardo Mojica y Juan Carlos Torres: adquisición de datos.

Todos los autores participaron en la revisión crítica del contenido.

Financiación:

Ninguna

Conflicto de intereses:

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

Conclusion. A multi-component protocol of early active mobility significantly reduces intensive care unit-acquired muscle weakness at the moment of discharge.

Keywords: Intensive care units; critical illness; delirium.

La debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos es un síndrome de debilidad muscular simétrica que afecta comúnmente a pacientes que han sobrevivido a enfermedades críticas. Se estima que su prevalencia oscila entre el 26 y el 65 % en pacientes que han recibido ventilación mecánica invasiva por un período mayor a cuatro días (1,2). La presencia de este tipo de debilidad está asociada con mal pronóstico durante la hospitalización y después del alta, aumento en la duración de la respiración mecánica asistida, mayor mortalidad hospitalaria, deterioro cognitivo a corto y mediano plazo, necesidad de institucionalización después del alta y disminución de la calidad de vida hasta dos años después de haber sufrido un síndrome de dificultad respiratoria aguda (3,4). Los factores de riesgo identificados para la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos incluyen edad avanzada, inmovilidad, sedación, falla orgánica múltiple, hiperglucemia y ventilación mecánica invasiva (1,5,6).

La *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) ha recomendado la aplicación de un paquete de medidas llamado *The ICU Liberation ABCDE Bundle*. Este paquete consiste en intervenciones basadas en la evidencia para reducir la mortalidad a corto y largo plazo, disminuir la ventilación mecánica invasiva prolongada, mejorar la pérdida funcional y aminorar la necesidad de institucionalización (7). A pesar de su eficacia demostrada, su implementación a gran escala sigue siendo limitada (8).

Por lo tanto, en este estudio se propone la implementación de un modelo de atención multicomponente y protocolizado basado en el *ABCDEF Bundle* de la SCCA, que incluya la movilidad activa temprana, el uso limitado de sedantes, adecuada analgesia, medidas no farmacológicas para prevenir el *delirium*, estimulación cognitiva y compromiso-empoderamiento de los familiares. Con esta propuesta probablemente se pueda lograr un impacto positivo en la disminución de la incidencia de debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos al egreso de esta.

Materiales y métodos

Se trata de un ensayo clínico no aleatorizado, comparativo de dos modelos de atención detallados en el anexo 1. Se llevó a cabo en dos unidades mixtas de cuidados intensivos de un hospital académico de tercer nivel con 476 camas de hospitalización y tres unidades de cuidados intensivos, dos de 14 camas y una de 12 camas.

La duración del estudio fue desde el 1° de diciembre del 2018 hasta el 31 de mayo del 2019, con seguimiento hasta el egreso del hospital. Las fisioterapeutas y el personal de enfermería no cambiaron de unidad durante el periodo de estudio. No fue posible limitar la movilidad de los médicos entre las dos unidades de cuidados intensivos del ensayo.

La intervención consistió en la aplicación de un modelo multicomponente y protocolizado durante la estancia en la unidad y consistió en rondas diarias de lunes a viernes por un grupo multiprofesional (médico intensivista no tratante, intensivista tratante, fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta respiratorio, químico farmacéutico y enfermería), donde se verificaba:

1. control adecuado del dolor;
2. pacientes despiertos con RASS de 0 a -1 (9) y evasión del midazolam en infusión continua;
3. medidas no farmacológicas para prevenir el *delirium* (estimulación cognitiva, orientación espacio-temporal por parte del personal tratante y la familia);
4. iniciación de la movilidad activa temprana en las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos y su aplicación guiada por un protocolo (la fisioterapeuta estaba a cargo de 12 pacientes), y
5. participación de los familiares en el cuidado del paciente con acompañamiento las 24 horas del día.

El control del estudio fue el manejo estándar que se estaba aplicando en todas las unidades de cuidados intensivos antes de julio de 2018 y consistió en:

1. Evaluación, prevención y tratamiento del dolor, por medio de la aplicación de una escala de dolor y un protocolo de manejo adoptado por el hospital tiempo atrás.
2. Sedación a los pacientes con ventilación mecánica invasiva con midazolam en infusión continua. El nivel de sedación, cuantificado por la escala RASS, era decidido por el intensivista tratante.
3. Tamización de *delirium* con la aplicación de las escalas UCI-CAM (durante la respiración mecánica asistida) o CAM-S (posterior al retiro de la respiración mecánica asistida) por parte de enfermería, lo cual fue implementado años atrás. La confirmación del diagnóstico de *delirium* fue realizado por psiquiatría y se manejó con medicamentos antipsicóticos.
4. La fisioterapia o movilidad se iniciaba cuando el intensivista tratante decidiera. El tipo de ejercicio y movilización eran definidos por la fisioterapeuta sin seguir ningún protocolo. La fisioterapeuta estaba a cargo de dos UCI (28 pacientes);
5. Los familiares de los pacientes no se comprometían con el cuidado del paciente y podían permanecer 16 horas acompañándolo.

La población incluyó pacientes consecutivos, mayores de 14 años, hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva por más de 48 horas. Se excluyeron pacientes con dificultad para comunicarse, secuelas neurológicas graves, demencia previa y aquellos que egresaron en las primeras 48 horas o se esperaba su fallecimiento en las próximas 24 horas.

La investigación fue aprobada por el comité de ética del hospital. La recolección de los datos se llevó a cabo en un formulario diseñado previamente. La implementación del modelo multicomponente y protocolizado en la unidad de cuidados intensivos del grupo de intervención fue liderada por un equipo multiprofesional y comenzó con la educación del personal en los cinco meses previos.

Variables: se registraron variables demográficas como la edad y el sexo, así como el puntaje APACHE II y el índice de comorbilidades de Charlson. Se

registró el diagnóstico de ingreso y se llevó a cabo un tamizaje del *delirium* en la unidad de cuidados intensivos usando las escalas ICU-CAM en pacientes con ventilación mecánica invasiva y CAM-S en pacientes sin ventilación mecánica invasiva (10,11). Además, se midió la fuerza muscular con la escala del *Medical Research Council* (MRC-SS)(12) al egreso de la unidad de cuidados intensivos y se registró diariamente el grado de movilidad con la escala IMS (13), donde los valores más altos indican una mayor movilidad.

Para estandarizar la medición con la escala de movilidad en unidad de cuidados intensivos (IMS) y MRC-SS, las fisioterapeutas encargadas de realizarlas y registrarlas recibieron una capacitación por parte del fisiatra. Como desenlace primario se consideró la reducción de la incidencia de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos al momento del egreso, que se determinó mediante la escala de fuerza muscular MRC-SS con un valor menor de 48 (en una escala que va desde 0 a 60) (12).

Los desenlaces secundarios incluyen: el nivel de movilidad al egreso de la unidad de cuidados intensivos según la IMS (valores de 0 a 10), el valor de fuerza muscular al egreso de la unidad de cuidados intensivos medido por la MRC-SS, la frecuencia y los días de *delirium* durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, los días transcurridos desde el ingreso a UCI hasta la primera sesión de fisioterapia, la frecuencia de sesiones de fisioterapia y terapia ocupacional por paciente en la unidad de cuidados intensivos, eventos adversos graves durante la movilización en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad hospitalaria.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva para las variables cuantitativas y estadística de resumen con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la distribución de las variables. Para las distribuciones no paramétricas, las variables se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos, y para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon. Cuando la distribución fue normal, se reportaron las medias y las desviaciones estándar, y la comparación entre grupos se hizo con la prueba t de Student.

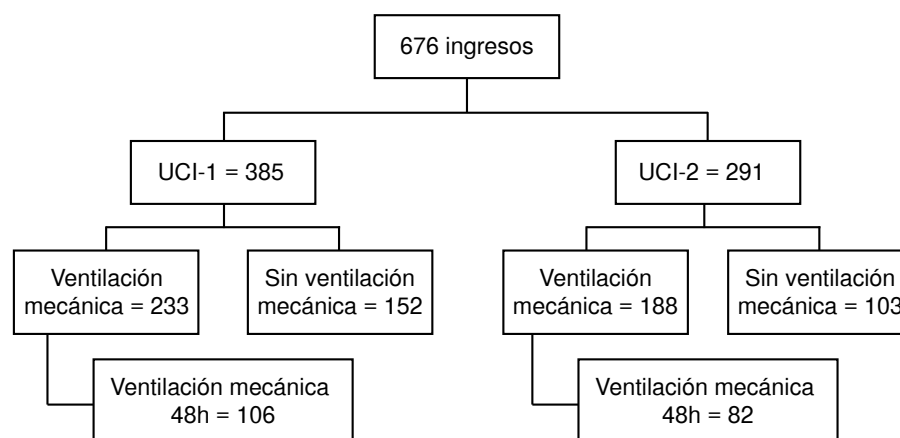
La prueba de normalidad para las variables numéricas fue la de Shapiro-Wilk. Para las variables cualitativas se aplicaron estadísticas de resumen como frecuencias relativas y la comparación entre grupos se realizó con prueba de ji al cuadrado o test exacto de Fisher, según la naturaleza de la variable y su distribución.

Se hizo análisis multivariado, tipo regresión lineal múltiple y logística, donde la variable dependiente fue, en el primer caso, el valor numérico de las escalas de fuerza muscular y, en el segundo, la variable de fuerza muscular categorizada como la presencia de debilidad muscular adquirida en unidad de cuidados intensivos. La selección de las variables de ingreso a la regresión logística binaria se hizo según el estudio de asociación de análisis univariado con un valor de p menor de 0,2 y otras variables clínicas exploradas como factores de riesgo, identificados en la revisión de la literatura. En el resultado de la regresión binaria se muestra la razón de probabilidades y el valor de p (significancia estadística cuando $p < 0,05$). Todos los análisis fueron realizados con Stata/IC 16™ (Stata Co., College Station, TX, USA).

Resultados

Durante el estudio, 676 pacientes fueron ingresados a las dos unidades de cuidados intensivos. De ellos, 188 tuvieron ventilación mecánica invasiva durante 48 horas o más (figura 1). En el cuadro 1 se presentan las variables demográficas y clínicas de los pacientes.

En el grupo de intervención se realizó mayor movilización temprana (97,6 % vs 55,7 %), iniciada en menos tiempo (dos días versus cuatro días); también se realizó un mayor número de sesiones por paciente (cuatro versus tres) (cuadro 2). En el 34,1 % de los casos, los pacientes del grupo de intervención realizaron ejercicios en un cicloergómetro, mientras que solo el 9,4 % de los pacientes del grupo control lo hicieron. La debilidad adquirida en unidad de cuidados intensivos al egreso de fue significativamente menor en el grupo de intervención (41 % versus 79 %), lo cual se correlaciona con una mayor fuerza muscular al egreso de la unidad de cuidados intensivos por MRC-SS (48 versus 36) y mayor movilidad al egreso de la unidad de cuidados intensivos (IMS 3,5 versus 2) (cuadro 2).



UCI: unidad de cuidados intensivos

Figura 1. Algoritmo de ingreso

Cuadro 1. Datos demográficos

Variable	Grupo control (UCI-1) n=106	Grupo intervención (UCI-2) n=82	p
Edad, [mediana (RIC)]	56 (39-75)	56 (33-66)	0,83
Sexo masculino, [n (%)]	58 (55)	48 (59)	0,65
APACHE II, [mediana (RIC)]	19 (16-25)	21 (14-26)	0,80
Escala de Charlson, [mediana (RIC)]	2 (0-4)	3 (0-5)	0,185
Comorbilidades [n (%)]	48 (45)	46 (56)	0,185
Diabetes mellitus	20 (18,7)	12 (14,6)	0,705
EPOC	18 (16,8)	16 (19,5)	0,705
Insuficiencia cardíaca congestiva	10 (9,4)	6 (7,3)	0,793
Falla renal crónica	11 (10,4)	12 (14,6)	0,381
Neoplasias sólidas	5 (4,7)	12 (14,6)	0,022
Tipo de patología			0,369
Médica	70 (66)	46 (56)	
Quirúrgica	13 (12,3)	12 (14,6)	0,664
Trauma	23 (21,7)	24 (29,3)	
Causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos			
Falla respiratoria aguda	34 (32,1)	29 (35,3)	
Alteración del estado de consciencia	28 (26,4)	23 (28)	
Falla circulatoria (choque)	14 (13,2)	8 (9,8)	
Postoperatorio de cirugía mayor	7 (6,7)	8 (9,8)	

RIC: rango intercuartílico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La mediana de días libres de respiración mecánica asistida, unidad de cuidados intensivos y hospitalización a los 28 días fue mayor en el grupo de intervención. También se observó una disminución en la mortalidad general en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (18,2 % versus 29 %), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (cuadro 3).

Durante la movilización activa en el grupo de intervención, un paciente experimentó el evento adverso de desalojo de la sonda nasogástrica. Durante los seis meses de duración del estudio, un paciente del grupo de intervención y tres pacientes del grupo control fueron diagnosticados con neumonía asociada al respirador. La incidencia de *delirium* fue del 14,5 % en el grupo control y del 15,8 % en grupo de intervención, con un promedio de 2 y 1,8 días de duración, respectivamente. Un paciente de cada grupo fue remitido a una institución por ventilación mecánica invasiva crónica.

En el análisis multivariado, tipo regresión logística múltiple, para la variable categorizada de debilidad muscular (menor de 40 y mayor o igual a 48) se encontró una asociación significativa entre la disminución de la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos y la movilidad activa temprana (OR = 7,00, IC_{95 %} = 3,6-13,7) (cuadro 4).

Cuadro 2. Intervenciones de movilidad y principales resultados

Variable	Control	Intervención	p
Fisioterapia, movilización temprana o ambas, [n (%)]	59 (55,7)	80 (97,6)	<0,00001
Días al inicio de la fisioterapia o movilidad, [mediana (RIC)]	4 (2-7)	2 (1-3)	<0,00001
Número de sesiones por paciente, [mediana (RIC)]	3 (2-6)	4 (3-8)	0,041
Número de sesiones de terapia ocupacional, [media (DE)]	0,2	0,5	0,059
Debilidad adquirida en UCI MRC-SS <48, [n/N (%)]	15/19 (79)	19/46(41)	0,003
Fuerza muscular al egreso, (escala MRC), [mediana (RIC)]	36 (36-40,5)	48 (36-48)	0,0045
Escala de movilidad al egreso: mediana (RIC)	2 (0-4)	3,5 (0-5)	0,0138
Escala de movilidad ≥ 4, [n (%)]	11 (23)	33 (50)	0,082

RIC: rango intercuartílico; n/N: evento en el que se realizó la escala MRC-SS; UCI: unidad de cuidados intensivos; DE: desviación estándar

Cuadro 3. Resultados secundarios

Variable	Control	Intervención	p
Días libres de respiración mecánica asistida al día 28, [mediana (RIC)]	15 (0-24)	18 (0-23)	0,496
Días libres de UCI al día 28, [mediana (RIC)]	14 (0-21)	14,5 (0-21)	0,97
Días libres de hospitalización al día 28, [mediana (RIC)]	0 (0-12)	0 (0-11)	0,462
Días libres de hospitalización al día 28, [media (DE)]	5,3 (8)	5,9 (7,4)	0,462
Mortalidad general, [n (%)]	29 (27,3)	15 (18,2)	0,167

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar

Cuadro 4. Análisis multivariado de la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos

	Odds ratio	Error estándar	z	p	IC95 %
Sexo	0,75	0,26	-0,82	0,415	0,38 1,50
Edad	1,005	0,011	0,50	0,62	0,98 1,02
APACHE II	1,002	0,019	0,15	0,87	0,96 1,041
CHARLSON	1,05	0,087	0,66	0,51	0,90 1,24
Intervención	7,00	2,40	5,68	<0,0001	3,57 13,7
Constante	0,16	0,109	2,68	0,007	0,041 0,61

IC: intervalo de confianza

Regresión logística de la variable dependiente (debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos definida como una escala de fuerza motora menor o igual a 48 al egreso de la unidad) y las independientes a probar: la intervención, la estilísticamente asociada –CHARLSON– y las variables clínicas de relevancia APACHE II, sexo y edad.

Número de observaciones: 188. LR χ^2 (4) = 39,19; p=0,0000; log likelihood = -104,52; Pseudo R²: 0,157

Discusión

En este estudio, por medio de la implementación de un protocolo multicomponente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de intervención, tanto en alcanzar una mayor cantidad de movilizaciones activas en la unidad de cuidados intensivos (97,6 % versus 55,7 %), como en la disminución de la incidencia de la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos al egreso de la unidad (41 % versus 79 %); mejor movilidad al egreso de la unidad de cuidados intensivos (IMS: 3,5 versus 2) y mayor fuerza muscular al egreso de la unidad de cuidados intensivos (MRC-SS = 48 versus 36).

Nuestro hallazgo es similar a lo reportado en la revisión sistemática y metanálisis de Wang y colaboradores (14), donde encontraron que la movilidad temprana disminuye la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (RR = 0,49, IC_{95 %} = 0,32-0,74, p=0,0008] y mejora el puntaje de la MRC-SS. En otro metanálisis más reciente, al comparar movilidad temprana sistemática versus temprana estándar, no encontraron diferencias significativas tanto en la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (RR = 0,90; IC_{95 %} = 0,63-1,27), como en la MRC-SS (mediana = 5,8; IC_{95 %} = -1,4-13). Igualmente, al comparar movilidad temprana sistemática versus movilidad tardía para la debilidad adquirida (RR = 0,62; IC_{95 %} = 0,381,03) (15).

Este estudio también halló una incidencia baja en la presentación del *delirium*, y las diferencias entre los grupos de intervención y control fueron mínimas. Esto coincide con los resultados de la revisión sistemática y el metanálisis de Wang y colaboradores, quienes no encontraron una reducción significativa en la incidencia de *delirium* (RR = 0,52, IC_{95 %} = 0,19-1,44, p=0,21) (14).

Los resultados contradictorios de los estudios de movilidad temprana (5,11,16-18) podrían ser parcialmente explicados por la falta de uniformidad en las definiciones. En la revisión sistemática realizada por Menges y colaboradores (15), la definición de movilización temprana fue cualquier terapia física u ocupacional para la activación muscular aplicada sistemáticamente dentro de los primeros siete días de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, mientras que la utilizada en el metanálisis de Wang y colaboradores (14) fue la iniciada en un tiempo de ventilación mecánica invasiva menor de 72 horas. A diferencia de los estudios que iniciaron tardíamente (más de 48 horas con respiración mecánica asistida), la mayoría de los estudios de movilidad temprana (menos de 48 horas) han demostrado mejor pronóstico en cuanto a recuperación de la independencia funcional al egreso del hospital, menos *delirium* y más días libres de ventilación mecánica invasiva (19-21).

En un ensayo clínico aleatorizado reciente (22), la movilidad activa temprana no logró disminuir de manera estadísticamente significativa la mortalidad. En este estudio, la movilidad activa se realizó de manera aislada, a diferencia de lo propuesto por la SCCM en *The ICU Liberation ABDCE Bundle*, donde la movilidad activa temprana debe ser aplicada en conjunto con las otras medidas, ya que tiene una relación de interdependencia con la sedación, el dolor no controlado y el *delirium* (7,8,23).

En el presente estudio, además de aplicar unos criterios de inclusión más parecidos a los estudios del metanálisis de Wang, se implementaron varias

estrategias al tiempo, cinco de las seis recomendadas por la intervención multicomponente *ABCDEF Bundle* (7). Con esta estrategia se han obtenido mejores resultados en 15.000 pacientes con la aplicación de un número mayor de componentes en resultados, como mayor supervivencia, menos días de ventilación mecánica y menos *delirium* y coma (7).

Las fortalezas de este estudio incluyen su diseño con controles concurrentes, la base en un modelo de atención multicomponente y la creación de un grupo multiprofesional para la implementación del protocolo que permitió una mayor coordinación y eficacia en la aplicación de este.

Como debilidades se reconocen la falta de aleatorización, su realización en un solo centro y la imposibilidad de limitar la movilidad de los médicos tratantes entre las dos unidades de cuidados intensivos del estudio. Otra debilidad podría ser la falta de evaluación del impacto económico y la viabilidad de la implementación en otros centros. Finalmente, la ausencia de información sobre el pronóstico a largo plazo puede limitar la comprensión completa de los efectos de la intervención en el paciente y su posterior calidad de vida.

En conclusión, la implementación de un modelo de atención multicomponente protocolizada, basado en el *ABCDEF Bundle* y que incluyó: movilidad activa temprana, uso limitado de sedantes, analgesia adecuada, medidas no farmacológicas para prevenir el *delirium*, estimulación cognitiva y empoderamiento de familiares, disminuyó de manera significativa la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos al momento del egreso.

Agradecimientos

Agradecemos a la fisioterapeuta Diana Ivonne Carrillo, quien nos ayudó con la aplicación y el registro de las escalas, y su colaboración en general con el programa de movilidad activa. Al personal médico y paramédico de las unidades de cuidados intensivos que siempre estuvieron abiertos a colaborar con la implementación del protocolo.

Referencias

1. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, *et al.* An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1437-46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2011ST>
2. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2007;33:1876-91. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0772-2>
3. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, *et al.* Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38:1513-20. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>
4. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, *et al.* Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:724-31. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0522OC>
5. Hashem MD, Parker AM, Needham DM. Early mobilization and rehabilitation of patients who are critically ill. *Chest.* 2016;150:722-31. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.003>
6. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired *delirium* and weakness--crossing the quality chasm. *Chest.* 2010;138:1224-33. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0466>
7. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, *et al.* Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: Results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med.* 2019;47:3-14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482>

8. Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, Byrum DG, Kumar VK, Devlin JW, *et al.* Improving health care for critically ill patients using an evidence-based collaborative approach to ABCDEF bundle dissemination and implementation. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15:206-16. <https://doi.org/10.1111/wvn.12290>
9. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, *et al.* The Richmond Agitation–Sedation Scale. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:133844. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
10. Toro AC, Escobar LM, Franco JG, Díaz-Gómez JL, Muñoz JF, Molina F, *et al.* Versión en español del método para la evaluación de la confusión en cuidados intensivos, estudio piloto de validación. *Med Intensiva.* 2010;34:14-21.
11. Mejía AAC, Martínez NGM, Nieto ORP, Camacho MÁM, Tomas ED, Martínez BP. Movilización temprana como prevención y tratamiento para la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos en pacientes en ventilación mecánica. Experiencia en un hospital de segundo nivel. *Eur Sci J.* 2018;14:19. <https://doi.org/10.19044/esj.2018.v14n21p19>
12. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, *et al.* Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve.* 2012;45:18-25. <https://doi.org/10.1002/mus.22219>
13. Wilches Luna EC, Hernández NL, Siriani de Oliveira A, Kenji Nawa R, Perme C, Gastaldi AC. Perme ICU Mobility Score (Perme Score) and the ICU Mobility Scale (IMS): Translation and cultural adaptation for the Spanish language. *Colomb Med.* 2018;49:265-72.
14. Wang J, Ren D, Liu Y, Wang Y, Zhang B, Xiao Q. Effects of early mobilization on the prognosis of critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020;110:103708. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103708>
15. Menges D, Seiler B, Tomonaga Y, Schwenkglenks M, Puhan MA, Yeboyo HG. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:16. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03446-9>
16. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD010754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010754.pub2>
17. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, Gaete M, Mickan S. Effect of early rehabilitation during intensive care unit stay on functional status: Systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10:e0130722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130722>
18. Liu K, Ogura T, Takahashi K, Nakamura M, Ohtake H, Fujiduka K, *et al.* A progressive early mobilization program is significantly associated with clinical and economic improvement: A single-center quality comparison study. *Crit Care Med.* 2019;47:e744-52. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003850>
19. Mart MF, Pun BT, Pandharipande P, Jackson JC, Ely EW. ICU survivorship – the relationship of delirium, sedation, dementia, and acquired weakness. *Crit Care Med.* 2021;49:1227-40. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005125>
20. Miranda-Rocha AR, Martinez BP, Maldaner da Silva VZ, Forgiarini-Junior LA. Early mobilization: Why, what for and how? *Med Intensiva.* 2017;41:429-36. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.10.003>
21. Schweickert WD, Patel BK, Kress JP. Timing of early mobilization to optimize outcomes in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med.* 2022;48:1305-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06819-6>
22. The TEAM Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Early active mobilization during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2022;387:1747-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209083>
23. Ely EW. The ABCDEF Bundle: Science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45:321-30. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002175>

Original article

Drug-resistant tuberculosis in Colombia, 2013-2018: Case-control study

Gloria Mercedes Puerto¹, Claudia Marcela Castro², Vivian Vanesa Rubio¹, Santiago Fadul³, Fernando Montes⁴

¹ Grupo Micobacterias, RED TB COLOMBIA, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

² Equipo Banco de Proyectos, RED TB COLOMBIA, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

³ Grupo Micobacterias, RED TB COLOMBIA, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

⁴ Programa de Tuberculosis, RED TB COLOMBIA, Secretaría de Salud de Medellín, Colombia

Introduction. Multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) is difficult to control, has high morbidity and mortality, and demands priority public health intervention. In Colombia, MDR/RR-TB has been becoming more widespread annually. Before the COVID-19 pandemic, over an 8-year period, the number of cases of multidrug-resistant tuberculosis in Colombia was close to a thousand cases. Timely identification of the different risk factors for MDR/RR-TB will contribute fundamentally to the systematic management.

Objective. To determine which risk factors were associated with the presentation of MDR in Colombia between 2013 and 2018.

Materials and methods. A retrospective case-control study was carried out, for which the data from the routine surveillance of MDR/events in the country were used.

Results. The cases of multidrug-resistant tuberculosis were mainly in young people, Afro-descendants, and males. Of the clinical conditions, comorbidities such as malnutrition, diabetes, and HIV, presence of at least one factor, such as drug dependence, taking immunosuppressive medications, belonging to the black race, afro, and living in an area of high disease burden were risk factors.

Conclusion. In addition to the diagnosis and timely provision of MDR-TB treatment, it is necessary that public health programs at the local level pay special attention to patients with the identified risk factors.

Key words: tuberculosis; drug resistance, multiple; risk factors; retrospective studies; comorbidities; case-control studies; black people.

Received: 24/01/2023

Accepted: 06/10/2023

Published: 06/10/2023

Citation:

Puerto GM, Castro CM, Rubio VV, Fadul S, Montes F. Drug-resistant tuberculosis in Colombia, 2013-2018: Case-control study. *Biomédica*. 2023;43:447-56. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6842>

Corresponding author:

Gloria Mercedes Puerto, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 No 51-20 CAN, Bogotá, D. C., Colombia
Teléfono: (57) (601) 220 7700, extensión 1244
gpuerto@ins.gov.co

Author's contributions:

Gloria Mercedes Puerto conceived the study. Gloria Mercedes Puerto and Fernando Montes analyzed the data.
Gloria Mercedes Puerto, Claudia Marcela Castro, Vivian Vanesa Rubio and Santiago Fadul: Data collection and wrote paper.

Funding:

This study was fully funded by the INS and Minciencias Colombia, 757-13.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Tuberculosis multirresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles

Introducción. La tuberculosis multirresistente-resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) es difícil de controlar, tiene una alta morbilidad y mortalidad y exige una intervención prioritaria en salud pública. En Colombia, la TB-MDR/RR se ha ido extendiendo cada año. Antes de la pandemia de COVID-19, en un periodo de 8 años, el número de casos de TB-MDR/RR en Colombia se acercaba a los mil. La identificación oportuna de los diferentes factores de riesgo de TB-MDR/RR contribuirá de manera fundamental al manejo sistemático de la enfermedad.

Objetivo. Determinar los factores de riesgo que se asociaron a la presentación de la TB-MDR/RR en Colombia entre 2013 y 2018.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, para el cual se utilizaron los datos de la vigilancia rutinaria de eventos de TB MDR/RR en el país.

Resultados. Los casos de TB MDR se presentaron principalmente en jóvenes, afrodescendientes y varones. De las condiciones clínicas, fueron factores de riesgo las comorbilidades como la desnutrición, la diabetes y el VIH, y la presencia de, al menos, un factor como la farmacodependencia, el consumo de medicamentos inmunosupresores, el ser de raza negra o afro y el vivir en una zona del país de alta carga de tuberculosis.

Conclusiones. Además del diagnóstico y la provisión oportuna del tratamiento de la TB MDR, es necesario que los programas de salud pública a nivel local presten especial atención a los pacientes con los factores de riesgo identificados.

Palabras clave: tuberculosis; resistencia a múltiples medicamentos; factores de riesgo; estudios retrospectivos; comorbilidad; estudios de casos y controles; población negra.

Tuberculosis is the 13th-leading cause of death worldwide, with a greater impact in low-income countries, with a death rate just behind that of COVID-19 (1). In 2020, 1.5 million people died and 10 million developed tuberculosis (2). Multidrug-resistant/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) is considered a public health crisis. MDR TB is caused by an organism that is resistant to at least isoniazid and rifampin, the two most potent tuberculosis drugs used to treat all persons with disease. In 2020, there were 500,000 cases globally resistant to rifampicin, of which 132,222 were MDR/RR-TB. An alarming situation is that between 2018 and 2019, only 333,304 people with MDR/RR-TB were treated, which is 22% of the goal proposed by the World Health Organization (WHO) (3). This has been aggravated by the COVID-19 pandemic; it is estimated that there has been a decrease of 15% in people who enter treatment (1).

In Colombia, MDR/RR-TB has been becoming more widespread: From 2012 to 2019, 976 cases were reported to the Epidemiological Surveillance System. The number of MDR/RR-TB cases estimated in Colombia by the WHO for 2019 was 610, with a national incidence of 1.2 per 100,000 inhabitants (3), however, there were only 239 reported cases (4). The onset of the COVID-19 pandemic has caused important health gaps, and the WHO predicts that the number of people diagnosed and treated for tuberculosis may decrease from 25 to 50%, setting the advancement of the control of the disease back by as many as 8 years (3).

Some risk factors for MDR/RR-TB have been described: a history of previous treatment, exposure to a known patient with MDR/RR-TB, living in high-prevalence places, and living in conglomerate centers such as prisons and hospitals (4-6). The knowledge of all the risk factors is a pillar for the systematic management of the disease, according to the characteristics of each region.

The main objective of the present study was determining which risk factors were associated with the presentation of cases of MDR reported to the surveillance system in Colombia between 2013 and 2018.

Materials and methods

This retrospective analytical observational case-control study was conducted based on data from routine surveillance of the MDR-TB event, collected by the Colombian *Instituto Nacional de Salud* from 2013 to 2018.

Study population

The data was extracted from a secondary database of patients who entered the National Tuberculosis Control Program. A database in Microsoft Excel 2010® was filled out.

Case: patient with confirmed pulmonary tuberculosis diagnosis and laboratory-confirmed resistance to rifampicin and isoniazid.

Control: patient with a confirmed diagnosis of tuberculosis that was sensitive to treatment with rifampicin and isoniazid, verified by laboratory. This control group was randomly selected and was paired both by the year of notification and by place of residence in which the cases were identified. At least one control was included for each case, considering only those patients with complete data for analysis.

Control of biases and confounding variables: This was done at two times: 1) Before conducting the study: a) by pairing the cases with the controls as described in the previous paragraph; b) by including only patients with a laboratory-confirmed diagnosis of MDR to control for selection bias; and c) by randomization of the respective controls. 2) Once the data were obtained, the possible confounding variables were controlled by a multivariate logistic regression analysis.

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed. For variables measured on a nominal scale, the analysis was performed using absolute frequencies and proportions. The variables measured on the numerical scale were categorized to analyze them as described for the variables measured on the nominal scale.

All demographic and clinical variables were obtained from the reports to the surveillance system of the Colombian *Instituto Nacional de Salud*. The definitions were taken from the notification sheets (7,8). A descriptive analysis was performed on the demographic and clinical characteristics of all selected cases and controls: sex, age, ethnicity, department of residence, history of anti-tuberculosis treatment, body mass index (BMI), and exposure to any of the following factors: 1) being drug dependent; 2) taking immunosuppressive medications; 3) living in areas with a high burden of drug-resistant tuberculosis; and 4) presence of some comorbidity (malnutrition, diabetes, HIV, silicosis, kidney disease, liver disease, cancer, or arthritis). Bivariate analysis was performed to search for associations between the different variables measured on a nominal scale and MDR -TB by means of Pearson's χ^2 test.

Odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (CI) were calculated to measure the association between the exposure variables and the presence of MDR-TB. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant (9,10). With the variables identified in the bivariate analysis as potential confounders, in addition to those that, due to biological plausibility, should enter the analysis, a binary multivariate logistic regression was performed by the enter (backward) method to evaluate the possible risk factors for MDR-TB. The fit of the model was evaluated by the likelihood ratio. The percentage of MDR/RR-TB explained by each risk factor was estimated by the Nagelkerke test (10).

The data analysis was performed using the statistical package Stata™, version 16 (Stata Corp. 2019, Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: Stata Corp LLC.) A significance of 95% was considered for all tests, that is, a type I error of 5%; therefore, a value of $p < 0.05$ was set as significant.

Ethical considerations

This research was approved by the Research Ethics and Methodology Committee of the Colombian *Instituto Nacional de Salud* 15-2015.

Results

In Colombia, from 2013 to 2018, there were 80,601 cases of tuberculosis, of which 597 (0.74%) were MDR-TB. The departments of Antioquia and Valle del Cauca were home to more than 50% of MDR-TB cases, followed by Risaralda and Bogotá. The total number of MDR-TB cases by year of occurrence is presented in table 1.

Table 1. MDR-TB cases at the national level per year, Colombia, 2013 to 2018

Year	n	%
2013	72	12.06
2014	92	15.41
2015	84	14.07
2016	114	19.10
2017	131	21.94
2018	104	17.42
Total	597	100

A total of 2,045 patients were analyzed in this study (597 MDR-TB cases and 1,448 controls). During the period analyzed, the same year-to-year trend was presented, no significant change was observed. The male sex was the most affected, with 63.9%. The cases were more concentrated in the 25- to 54-year-old group. A total of 59.8% of the cases corresponded to patients who had received previous treatment. Patients belonging to the subsidized regime (paid by the government) accounted for 64.66% of the cases. Coinfection with HIV was reported in 12.73% (table 2).

Table 2. Demographic and clinical characteristics of MDR-TB cases and controls, Colombia, 2013-2018

Variable	Cases		Controls		P
	n	%	n	%	
Sex					
Male	382	63.99	892	61.60	0.3138
Female	215	36.01	556	38.40	
Age group (years)					
1 to 14	9	1.51	28	1.93	0.05441
15 to 24	94	15.75	252	17.40	
25 to 34	124	20.77	283	19.54	
35 to 44	123	20.60	234	16.16	
45 to 54	100	16.75	304	20.99	
55 to 64	94	15.75	197	13.60	
≥ 65	53	8.88	150	10.36	
Ethnicity					
Indigenous	38	6.37	86	5.94	0.005062
Black, Afro	76	12.73	110	7.60	
Raizal	1	0.17	4	0.28	
Other	479	80.23	1241	85.70	
Palenquero	1	0.17	0	0.00	
ROM	2	0.34	7	0.48	
Health insurance regime					
Contributory	211	35.34	498	34.39	0.6812
Subsidized	386	64.66	950	65.61	
Case according to treatment history					
New	240	40.20	1448	100.00	< 0.0001
Previously treated	357	59.80	0	0.00	
Weight level according to BMI					
Low weight	205	34.34	413	28.52	0.03329
Normal	296	49.58	802	55.39	
Overweight	77	12.90	166	11.46	
Obese	19	3.18	57	3.94	
Presence of risk factors					
Yes	316	52.93	531	36.67	< 0.0001
No	177	29.65	917	63.33	
No data	104	17.42	0	0.00	
Presence of comorbidities					
Yes	278	46.57	197	13.60	< 0.0001
No	319	53.43	1251	86.40	
HIV status					
Positive	76	12.73	196	13.54	< 0.0001
Negative	420	70.35	683	47.17	
No data	101	16.92	569	39.30	

Risk factors

The univariate analysis showed that the presence of comorbidities contributed to MDR-TB (OR=5.534; CI: 4.413-6.938 $p<0.005$). In total, 278 patients reported having some type of comorbidity, malnutrition being the most frequent at 116 cases (19.43%), followed by diabetes at 77 cases (12.90%) and HIV at 73 cases (12.23%). Less frequent comorbidities were silicosis, kidney disease, liver disease, cancer, and arthritis.

Another factor that contributed to MDR-TB was having been exposed to at least one of the following conditions: being drug dependent, taking an immunosuppressant, living in areas with a high burden of drug-resistant tuberculosis (OR=3.083; 95% CI: 2.478-3.838, $p<0.005$). Three hundred sixteen patients reported at least one of the conditions, the most frequent being living in high-burden areas, at 196 cases (32.83%), drug dependence at 84 cases (14.07%) and taking immunosuppressive medication at 78 cases (13.07%).

Belonging to the black, or Afro ethnicity, being between 35 and 44 years old, being underweight, and having had a previous hospitalization for tuberculosis were variables that also showed an association with MDRTB (table 3).

The multivariate analysis confirmed that the presence of at least one of the comorbidities or risk conditions, as well as being of black, Afro, race, was associated with MDR-TB (Nagelkerke's $R^2 = 0.3013$; $\chi^2 = 662.81$; $p<0.005$) (table 4).

Table 3. Univariate logistic regression analysis of the factors related to multidrug-resistant tuberculosis, Colombia, 2013-2018

Variable	OR	95% CI	P
Male sex	1.1	0.904	1.357
Patient with previous hospitalization	1.257	1.017	1.552
Contributory health insurance regime	1.042	0.849	1.279
New patient	0.004	0.002	0.0085
Low BMI	1.31	1.062	1.614
Normal BMI	0.792	0.651	0.963
Presence of some risk factor	3.083	2.478	3.838
Presence of comorbidities	5.534	4.413	6.938
Prison population	0.509	0.268	0.907
Age group (years)			
1 to 14	0.776	0.320	1.704
15 to 24	0.886	0.677	1.155
25 to 34	1.079	0.844	1.374
35 to 44	1.346	1.046	1.726
45 to 54	0.757	0.583	0.976
55 to 64	1.186	0.898	1.559
≥ 65	0.843	0.594	1.181
Ethnicity			
Indigenous	1.076	0.705	1.617
Black, mulatto, Afro	1.774	1.283	2.442
Other population groups	0.677	0.524	0.877

Table 4. Multivariate logistic regression model to explain the risk factors for MDR/RR-TB, Colombia, 2013-2018

Variable	OR	95% CI	p
Explanatory variables ($R^2 = 0.3013$)			
Presence of at least one comorbidity	907.96	126.4-6521.88	< 0.005
Presence of at least one risk factor	2.331	1.800-3.020	< 0.005
Black, Afro	1.924	1.313-2.818	0.010
Age 35 to 44 years	1.213	0.873-1.684	0.248
Low BMI	0.746	0.553-1.006	0.055
Prior hospitalization for tuberculosis	0.965	0.724-1.288	0.813

OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; p : Wald test; significance level $p\leq 0.05$

Discussion

The care of cases of MDR-TB in Colombia is reported by health service provider institutions guided by the Ministry of Health and Social Protection for the programmatic management of drug resistance (11,12). Although these guidelines have existed since 2013, MDR-TB cases have shown an increasing trend, especially during 2017 and 2018 because territorial entities have strengthened their diagnostic capacity and identified more cases or because the actions carried out for control have not been sufficient and it has not been possible to cut the chain of transmission. Higher proportion of new MDRTB cases reflects the actions of tuberculosis control, the conditions, and the effectiveness of the treatment. The actions of the tuberculosis program in each territorial entity should aim to ensure treatment for cases of sensitive tuberculosis and strengthen the management of drugs as well as the programmatic management of multidrug-resistant tuberculosis following the guidelines established (11-16).

The highest rates were found in males between 25 and 54. This finding is consistent with the global behavior of tuberculosis that mainly affects men and young people, as described in countries defined by the WHO as having a high burden for MDR-TB all over the world (3). Studies in other contexts have also reported age less than 40 years as a risk factor for MDR-TB (14). In Bangladesh and China, the highest number of MDR-TB cases is in the population aged 18 to 45 years and 25 to 44 years, respectively (15,17). The impact of MDR-TB on young people has strong socioeconomic implications due to the loss of productivity and the financial burden it generates for patients and their families (16). Patients with MDR-TB spend between 67 and 100% of their annual income to treat their disease (3).

In our study, a high proportion of the cases corresponded to patients who had received previous treatment. Many studies have found that the most important risk factor for MDR-TB is a history of previous treatment. A study in Sudan showed that failure of previous treatment and living in rural areas were predictors of MDR-TB. These risk factors were related to problems of access, adherence to treatment, and lifestyle (18,19). In accordance with these results, SIVIGILA reported this risk factor in 40% and 36.6% of tuberculosis cases for the year 2019 and 2020, respectively (4), which should alert the health system about the early detection of MDR-TB cases.

In this study, more than half of MDR-TB cases occurred in people affiliated with the subsidized health regime, a model where services and care are provided by state resources when the affiliate does not have a formal job that allows them to contribute to the health system (20). According to data from the National Department of Statistics (DANE) in Colombia, only 24% of those affiliated with the subsidized health regime had some occupation (21). This reflects the social and economic vulnerability of people with MDR-TB who should be treated by the national government and local governments following the guidelines for the care of the social determinants of health indicated in the public policy of comprehensive health care in Colombia (22). On the other hand, the pandemic has affected access to health services for tuberculosis, especially in the poorest population, which indicates the strengthening of universal health coverage as a key factor for tuberculosis and all diseases (23).

Other risk factors vary according to the setting but can include hospitalization, incarceration, comorbidities, and HIV infection. Like other authors, we found in the univariate analysis that previous hospitalization of

patients with tuberculosis is associated with MDR-TB (24). It is likely that a hospitalized patient faces greater complications of their disease than outpatients, which could lead to the development of drug resistance. Even so, when adjusting the multivariate analysis, no association was found between previous hospitalization and MDR-TB.

The association between low BMI and MDR-TB has been described previously. This link is explained by the presence of a weak immune system, which means that the disease cannot be controlled or is reactivated. A negative linear relationship between BMI and tuberculosis has been reported (25). In our study, although low BMI was at first associated with MDR-TB, after adjustment for confounders, this association disappeared.

The presence of comorbidities contributes to the presence of MDR-TB. The meta-analysis carried out by Tegegne *et al.* (26) found that in 24 observational studies from 15 different countries, diabetes had a significant association with MDR-TB (OR=1.97; 95% CI: 1.58-2.45; $I^2=38.2\%$), which association was maintained regardless of the level of income of the country, the type of diabetes mellitus, or the design of the study (26). Other studies have also reported diabetes as the main risk factor for MDR-TB, which is consistent with our findings and was included among the comorbidities (18). Gómez *et al.* found in Mexico that among the comorbidities associated with MDR-TB, malnutrition, HIV, and drug abuse showed no association nor any differences from the group of patients with non-MDR-TB, whereas previously treated cases showed a strong association (27). It is important to mention that the rate of diabetes in Mexico and Colombia is high, with the disease occurring in 10.4 and 8.0% of the population, respectively (28,29).

Many publications have found that HIV is not a risk factor for the development of resistance to tuberculosis (14,30,31), though contradictory data have been described. Sultana *et al.* (32) found that the combined odds of MDR-TB were 1.42 times higher in people living with HIV than in HIV-negative patients (OR=1.42; CI=1.17-1.71; $I^2=75.8\%$), indicating that HIV infection increases the risk of MDR-TB. Similarly, Faustine *et al.* found that in European countries, patients with MDR-TB were more likely to be HIV-positive (OR=3.52; 95% CI: 2.48 to 5.01) (33). Tuberculosis is an important cause of death in patients with HIV. In this study, the proportion of patients with coinfection was 2.5%, which was lower.

In our study, except for the presence of comorbidities, once confounders were adjusted for MDR-TB was associated with ethnicity (black race, and Afro-descent) and one or more other risk factors. Belonging to the black, or Afro ethnic group was a risk factor for MDR-TB. In Colombia, 9.34% of the total national population belongs to this ethnic group (34). This may be related to the vulnerability factors present in this population. The multidimensional poverty index for this population group that includes educational, work, housing, and access to health services is 30.6%, 11 points above the national index (35). This may explain the greater involvement of MDR-TB in this population.

Some limitations are not having collected information on smoking and alcohol consumption, because these variables are not routinely collected within the surveillance system. It was not possible to analyze all the variables that are collected by the surveillance system, mainly due to multiple missing data, especially in the controls. It is necessary to strengthen the collection of information in the primary data generating units.

The presence of comorbidities, the existence of at least one risk factor, such as the ethnic groups of black and Afro-descent, drug dependence, taking immunosuppressive medications, living in an area of high burden of drug-resistant tuberculosis are the main risk factors associated with MDR/RR-TB. Despite limitations in the study design and information retrieval, these findings will be relevant at the time of diagnosis of tuberculosis. The clinician should determine if the patient has one of these risk factors to decide whether to perform the laboratory analysis of resistance to rifampicin and isoniazid before initiating anti-tuberculosis treatment.

Additionally, tuberculosis programs at the local level should strengthen the routine and detailed monitoring of patients with tuberculosis to find and treat possible cases of MDR-TB in a timely manner, mainly in hospitalized patients of low weight who suffer some comorbidities, are drug addicts, take immunosuppressive medications, live in areas with a high burden of drug-resistant tuberculosis, as well as if they belong to the black, or Afro-descendant ethnic group in Colombia.

Acknowledgements

To all members of the National Network of Tuberculosis Laboratories of the country for their contribution in collecting samples and phenotypic tests of identification and drug sensibility.

References

1. World Health Organization. Tuberculosis. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
3. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2020. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
4. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento. Tuberculosis farmacorresistente, Colombia, 2020. Accessed: August 30, 2023. Available from: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS%20FARMACORRESISTENTE_2020.pdf
5. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;7:1-20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017863>
6. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014. p. 1–452.
7. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública, Tuberculosis farmacorresistente, código 813. Accessed: June 24, 2023. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Tuberculosis_farmacorresistente.pdf
8. Instituto Nacional de Salud. Ficha de notificación individual – Datos complementarios. Tuberculosis Cod INS 813. Accessed: June 24, 2023. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/813%20Tuberculosis%202023.pdf>
9. Lazcano E, Salazar E, Hernández M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pública Méx. 2001;43:135-50.
10. Martínez MÁ, Sánchez A, Faulin FJ. Introducción a los modelos multivariados. In: Díaz de Santos SA, editor. Bioestadística amigable. Segunda edición. Madrid: Universidad de Navarra; 2006.
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 227 de 2020. Lineamientos técnicos y operativos del programa nacional de prevención y control de la tuberculosis. Accessed: August 30, 2023. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf

12. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan estratégico “Hacia el fin de la Tuberculosis”. Colombia 2016-2025. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>
13. Ferro BE, Nieto LM, Rozo JC, Forero L, van Soolingen D. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, southwestern Colombia. Emerg Infect Dis. 2011;17:1259–62. <https://doi.org/10.3201/eid1707.101797>
14. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, *et al.* Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. Int J Infect Dis. 2019;81:149-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.004>
15. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam MA, Husain A, *et al.* Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: A case-control study on risk factors. PLoS One. 2014;9:e105214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105214>
16. van den Hof S, Collins D, Hafidz F, Beyene D, Tursynbayeva A, Tiemersma E. The socioeconomic impact of multidrug resistant tuberculosis on patients: Results from Ethiopia, Indonesia and Kazakhstan. BMC Infect Dis. 2016;16:470-83. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1802-x>
17. He XC, Zhang XX, Zhao JN, Liu Y, Yu CB, Yang GR, *et al.* Epidemiological trends of drug-resistant tuberculosis in China from 2007 to 2014. Medicine (Baltimore). 2016;95:15-22. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003336>
18. Ali MH, Alrasheedy AA, Hassali MA, Kibuule D, Godman B. Predictors of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Sudan. Antibiotics (Basel). 2019;8:90-100. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030090>
19. Elduma AH, Mansournia MA, Foroushani AR, Ali HMH, Elegail AMA, Elsony A, *et al.* Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: A case-control study. Epidemiol Health. 2019;41:1-9. <https://doi.org/10.4178/epih.e2019014>
20. Congreso de la República de Colombia. Ley número 1122 de 2007. Accessed: June 24, 2023. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1122-de-2007.pdf>
21. Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE. Boletín Técnico, Medición de empleo informal y seguridad social, Trimestre abril - junio 2021 Accessed: June 24, 2023. Available from: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/ech/ech_informalidad/bol_geih_informalidad_abr21_jun21.pdf
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Política de atención integral en salud “un sistema de salud al servicio de la gente. Accessed: June 24, 2023. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/modelo-pais-2016.pdf>
23. Organización Mundial de la Salud. La COVID-19 pone de relieve la necesidad urgente de reactivar los esfuerzos mundiales por acabar con la tuberculosis. Accessed: June 24, 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/22-03-2021-covid-19-highlights-urgent-need-to-reboot-global-effort-to-end-tuberculosis>
24. Mesfin EA, Beyene D, Tesfaye A, Admasu A, Addise D, Amare M, *et al.* Drug-resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. PLoS One. 2018;13:e0197737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197737>
25. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39:149-55. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp308>
26. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: Evidence from a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2018;7:161-74. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0828-0>
27. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, López-Meza S, Aranda-Álvarez M, Díaz-Ornelas DE, Hernández-Segura MG, *et al.* Diabetes and other risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in a Mexican population with pulmonary tuberculosis: Case control study. Arch Med Res. 2015;46:142–8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.01.006>
28. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, Colombia 2016, perfil de país. Accessed: February 7, 2023. Available from: <https://www.who.int/es/publications/m/item/diabetes-col-country-profile-colombia-2016>

29. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, México 2016, perfil de país. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.who.int/es/publications/m/item/diabetes-mex-country-profile-mexico-2016>
30. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:382-90.
31. Bergonzoli G, Castellanos LG, Rodríguez R, García LM. Determinants of tuberculosis in countries of Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Pública.* 2016;39:101-5.
32. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, *et al.* HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21:51-64. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>
33. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review. *Thorax.* 2006;61:158-163. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045963>
34. Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE. Estadísticas Demografía y Población - Grupos étnicos - Información técnica. Accessed: August 30, 2023. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/grupos-etnicos/informacion-tecnica>
35. Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE. Encuesta nacional de calidad de vida (ECV) 2018. Accessed: August 30, 2023. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/calidad-de-vida-ecv/encuesta-nacional-de-calidad-de-vida-ecv-2018>

Artículo original

Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021

Elsa De La Cadena¹, Christian J. Pallares^{1,2}, Juan Carlos García-Betancur¹, Jessica A. Porras¹, María Virginia Villegas^{1,2}

¹ Grupo de Investigación en Resistencia Antimicrobiana y Epidemiología Hospitalaria, Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

² Comité de Infecciones y Vigilancia Epidemiológica, Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali, Colombia

Introducción. El comportamiento de la resistencia antimicrobiana es fundamental en el mejoramiento y ajuste de los programas de optimización de uso de antimicrobianos, la implementación de las guías terapéuticas y las precauciones que limitan la transmisión cruzada de bacterias resistentes entre pacientes. Desde el inicio del 2020, la pandemia del SARS-CoV-2 desafió profundamente al sistema de salud y, según algunos reportes, aumentó las tasas de resistencia antimicrobiana.

Objetivo. Describir el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en los microorganismos más frecuentes en veinte hospitales colombianos durante el periodo 2018-2021.

Materiales y métodos. Se trata de un estudio descriptivo basado en la información microbiológica reportada por veinte instituciones de salud de nivel III y IV, entre enero de 2018 y diciembre de 2021, en doce ciudades de Colombia, las cuales hacen parte del “Grupo para el estudio de la resistencia nosocomial en Colombia”, liderado por la Universidad El Bosque. La identificación de género y especie de los microorganismos más frecuentes, junto con su perfil de resistencia frente a antibióticos marcadores, se determinaron mediante el análisis de los datos vía WHONET.

Resultados. En general, los 10 microorganismos más frecuentes analizados a lo largo de los 4 años no presentaron cambios estadísticamente significativos en sus perfiles de resistencia durante los cuatro años del periodo evaluado, de 2018 a 2021. En contraste, *Pseudomonas aeruginosa* aumentó su resistencia frente a piperacilina-tazobactam y carbapenémicos, lo cual fue estadísticamente significativo.

Conclusiones. Los cambios en la resistencia antimicrobiana en estos años no han sido estadísticamente significativos, excepto para *P. aeruginosa*, bacteria que mostró un incremento en las tasas de resistencia a piperacilina-tazobactam y carbapenémicos.

Palabras clave: farmacoresistencia microbiana; monitoreo epidemiológico; Colombia.

Update of antimicrobial resistance in level III and IV health institutions in Colombia between January 2018 and December 2021

Introduction. Antimicrobial resistance surveillance is a fundamental tool for the development, improvement, and adjustment of antimicrobial stewardship programs, therapeutic guidelines, and universal precautions to limit the cross-transmission of resistant bacteria between patients. Since the beginning of 2020, the SARS-CoV-2 pandemic profoundly challenged the health system and, according to some reports, increased the rates of antimicrobial resistance.

Objective. To describe the behavior of antimicrobial resistance of the most frequent bacterial pathogens in twenty Colombian hospitals from January 2018 to December 2021.

Materials and methods. We conducted a descriptive study based on the microbiological information recorded from January 2018 to December 2021 in twenty levels III and IV health institutions in twelve Colombian cities. We identified the species of the ten most frequent bacteria along with their resistance profile to the antibiotic markers after analyzing the data through WHONET.

Results. We found no statistically significant changes in most pathogens' resistance profiles from January 2018 to December 2021. Only *Pseudomonas aeruginosa* had a statistically significant increase in its resistance profile, particularly to piperacillin/tazobactam and carbapenems.

Conclusions. The changes in antimicrobial resistance in these four years were not statistically significant except for *P. aeruginosa* to piperacillin/tazobactam and carbapenems.

Keywords: Drug resistance, microbial; epidemiological monitoring; Colombia.

Recibido: 13/06/2023

Aceptado: 06/10/2023

Publicado: 10/10/2023

Citación:

De La Cadena E, Pallares CJ, García-Betancur JC, Porras JA, Villegas MV. Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021. Biomédica. 2023;43:457-73. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7065>

Correspondencia:

María Virginia Villegas, Carrera 9 N°131A-02, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (+57) (601) 648 9000, extensión 1902
maria.villegas@gmail.com

Contribución de los autores:

Elsa De La Cadena: análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito
Christian J. Pallares: diseño del estudio y análisis estadístico
Juan Carlos García-Betancur: análisis de los datos y redacción del manuscrito
Jessica A. Porras: recolección y análisis de datos
María Virginia Villegas: diseño del estudio, redacción del manuscrito y supervisión del estudio

Financiación:

El sostenimiento del “Grupo para el estudio de la resistencia nosocomial en Colombia” es posible gracias al apoyo de Pfizer Inc. y MSD Colombia, quienes no tuvieron influencia alguna en la redacción de este manuscrito.

Conflicto de intereses:

María Virginia Villegas ha recibido financiación de MSD, Pfizer; WEST y bioMérieux. Christian J. Pallares ha recibido financiación de MSD, Pfizer WEST y bioMérieux. Los demás autores reportan no tener ningún conflicto de interés.

La vigilancia epidemiológica activa, en conjunto con actividades de prevención y control de infecciones, han demostrado ser medidas muy efectivas en la reducción y contención de la resistencia antimicrobiana (1,2). Por otro lado, los programas de optimización de antimicrobianos basados en datos de sensibilidad y resistencia microbianas son fundamentales para implementar las guías de antimicrobianos a nivel hospitalario, junto con la vigilancia y el seguimiento de los patrones de resistencia a nivel local, nacional, regional y global; además, permiten analizar el comportamiento de los agentes patógenos multirresistentes, así como ejercer una vigilancia microbiológica eficaz (3,4). Por todo lo anterior, el tener sistemas que garanticen una vigilancia de la resistencia antimicrobiana es esencial para implementar los programas de optimización de uso de antimicrobianos en cualquier hospital (4).

El uso indiscriminado de los antibióticos ha sido una de las causas principales de la diseminación y el aumento de la resistencia antimicrobiana a nivel mundial (5). Programas como el SENTRY *Antimicrobial Surveillance* y el *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends* (SMART) han reportado un aumento global en la resistencia antimicrobiana en los últimos años, especialmente para el grupo de agentes patógenos conocidos como ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* sp.) (6,7). Asimismo, Cantón *et al.* reportaron un aumento en la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *Escherichia coli*, del 4,6 al 10,4 % entre el 2005 y el 2008, principalmente debido a la expansión del grupo clonal ST131, portador de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) CTX-M-15 (8). Para el caso de *K. pneumoniae*, también se encontró un aumento de la resistencia a dichas cefalosporinas: del 21,7 % en el periodo 1997-2000 al 36,1 % en el periodo 2013-2016 (8).

Por otro lado, se ha reportado un incremento en la resistencia a los carbapenémicos, especialmente en *K. pneumoniae*, la cual pasó del 0,6 en 1997-2000 al 2,9 % en 2013-2016, por carbapenemasas diferentes a KPC. Esta tasa es más notoria en Latinoamérica, ya que se ha reportado un incremento del 0,8 al 6,4 % durante el mismo periodo (6). Finalmente, para *P. aeruginosa*, se ha reportado un incremento de aislamientos multirresistentes, especialmente en Latinoamérica, donde pasó al 41,1 % en los últimos 20 años (9).

El aumento reciente de la resistencia antimicrobiana se ha asociado con la aparición de la COVID-19, especialmente en unidades de cuidados intensivos (10,11). En varios estudios se informó un aumento de la resistencia antimicrobiana durante los primeros 18 meses de la pandemia, siendo *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos, *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, y *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*-MDR fueron los principales responsables de este incremento (8,12,13).

Durante la pandemia del SARS-CoV-2, las instituciones de salud fueron sometidas a una gran presión, demandándose grandes recursos del sistema de salud y obligando a muchas a reducir o, incluso, desarticular los planes o iniciativas de programas de optimización de uso de antimicrobianos (14). El personal de salud tuvo que ser reubicado para cubrir la emergencia, se aumentaron rápidamente las camas de cuidados intensivos, las áreas hospitalarias se dividieron en áreas COVID y áreas no-COVID, hubo escasez de personal entrenado e, igualmente, se reportó un aumento en el uso de antibióticos (15).

En paralelo con la infección por el SARS-CoV-2, se reportaron brotes por microorganismos multirresistentes, en gran parte, debido a la poca observancia de las normas de prevención y control de infecciones (16-18). Si bien los factores mencionados anteriormente contribuyeron al aumento de la resistencia antimicrobiana, también se observó que la disminución del número de procedimientos no esenciales, el distanciamiento social y el aumento en las medidas de limpieza y desinfección, así como un aumento general de la higiene de las manos, pudieron contribuir a su disminución (14).

Superada la fase crítica de la pandemia, es fundamental evaluar el comportamiento epidemiológico de la resistencia antimicrobiana en los principales agentes patógenos bacterianos y determinar si ocurrieron cambios importantes en sus patrones de resistencia a los antimicrobianos con respecto al periodo prepandémico. En este estudio, se describen la epidemiología bacteriana y el perfil de resistencia en instituciones de salud de Colombia pertenecientes al “Grupo para el estudio de la resistencia nosocomial en Colombia”, durante los años 2018 a 2021.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo realizado con la información de los aislamientos recopilados vía WHONET (versión 5.6) (19), en veinte instituciones de salud de nivel III y IV de doce ciudades colombianas, pertenecientes al “Grupo para el estudio de la resistencia nosocomial en Colombia” durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021.

Se hizo una búsqueda por frecuencia de aislamientos, tipos de muestras clínicas incidentes en estos aislamientos y perfiles de resistencia para los agentes patógenos más frecuentes, en particular, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, frente a antibióticos seleccionados utilizados como marcadores de resistencia; estos últimos incluyeron ceftriaxona, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, piperacilina-tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacina, ciprofloxacina, oxacilina y clindamicina.

Este análisis se llevó a cabo en todos los aislamientos reportados en las salas de hospitalización general y en unidades de cuidados intensivos de adultos.

Población de estudio

Se seleccionaron veinte instituciones de salud de nivel III y IV en doce ciudades de Colombia que contaran con información completa de los cuatro años analizados (2018-2021). La información sobre todos los aislamientos de cada institución se obtuvo directamente de los sistemas automáticos de los laboratorios de microbiología, se utilizó para evaluar la sensibilidad antimicrobiana y fue recopilada por medio del *software* epidemiológico WHONET (versión 5.6) de la Organización Mundial de la Salud; posteriormente, se convirtió mediante el sistema de conversión de datos BacLink (versión 2.0) (19).

Estos datos fueron analizados por el Grupo de Resistencia Antimicrobiana y Epidemiología Hospitalaria de la Universidad El Bosque, en Bogotá, Colombia. La información de los diferentes laboratorios de microbiología de las instituciones de salud se estandarizó mediante diccionarios para generar conglomerados según el tipo de muestra clínica. De igual manera, los puntos

de corte para los diferentes antibióticos se establecieron según las directrices de la CLSI 2021 (20).

Análisis de la información

Se tomó en cuenta el primer aislamiento de cada paciente de las salas de hospitalización general y de las unidades de cuidados intensivos, según la recomendación para realizar este tipo de análisis (21). Se determinaron los porcentajes de frecuencia de aislamientos, tipos de muestra más frecuentes y resistencia por año. Se utilizó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis para hacer comparaciones de grupos independientes y determinar diferencias en las proporciones de resistencias por año. Los valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Aislamientos de salas de hospitalización general

Durante el periodo de análisis, se reportaron 61.184 aislamientos. Los diez microorganismos más frecuentes fueron, en orden descendente: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *S. epidermidis*, *Enterobacter cloacae* complex, *Candida albicans* y *Serratia marcescens* (cuadro 1). Estos microorganismos representaron el 77 % de todos los aislamientos en los cuatro periodos.

Durante el periodo 2018-2019, las muestras más frecuentes fueron las de orina, seguidas por las de piel y tejidos blandos, y en tercer lugar, las de sangre. Durante 2020 y 2021, la orina siguió siendo la muestra más frecuente, pero la sangre pasó a ocupar el segundo lugar y, la piel y los tejidos blandos, el tercero. En el cuadro 2 se muestran las muestras más frecuentes en los cuatro años del estudio. En las muestras de orina, *E. coli* se aisló en el 56 % de los casos, mientras que, para piel y tejidos blandos, *S. aureus* representó el 29 % de los aislamientos, seguido por *E. coli* con el 21 %. En sangre, *E. coli* representó el 22 % y *S. aureus* el 19 %. Llama la atención que *S. epidermidis* se aisló en el 16 % de las muestras de sangre, lo cual podría estar asociado con contaminación en la toma de la muestra.

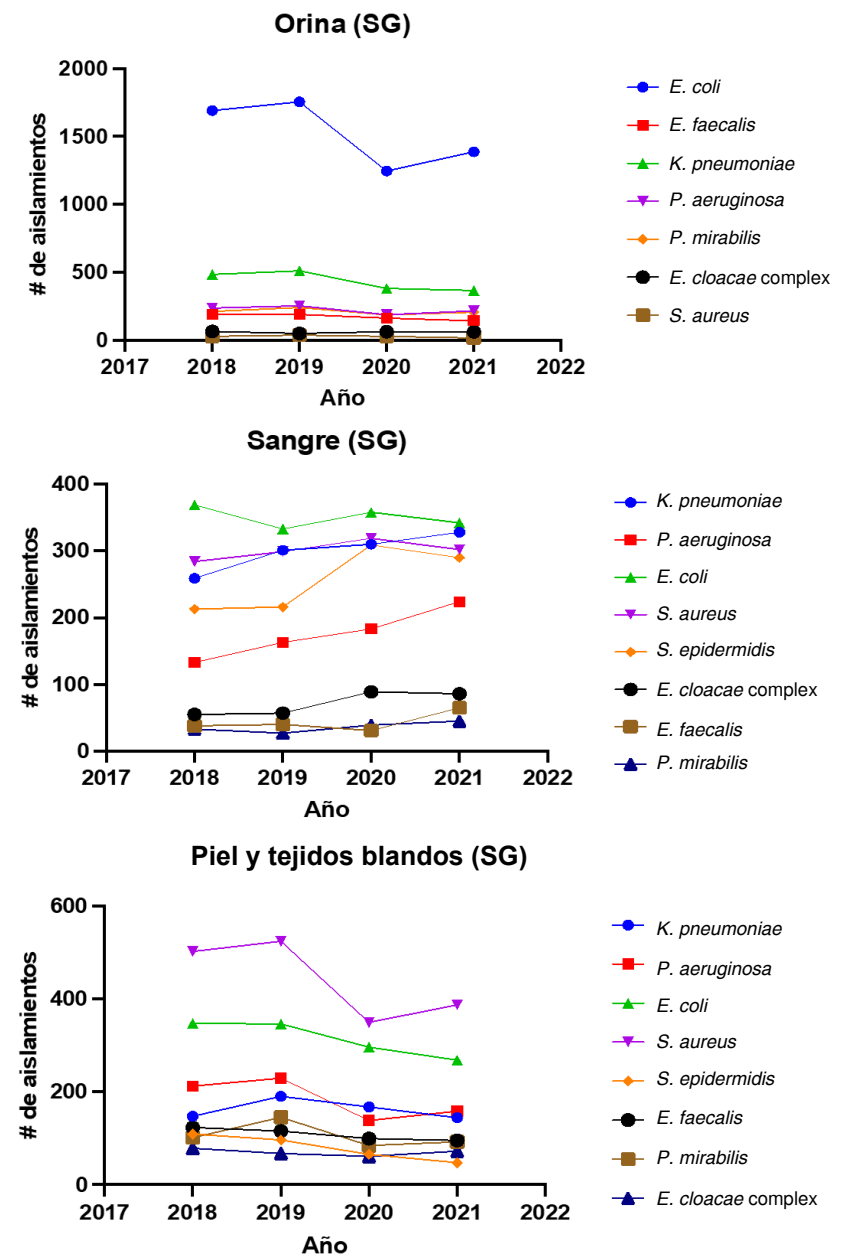
En la figura 1 se muestran las tendencias del número de aislamientos bacterianos por los principales tipos de muestra aislados en salas generales durante los años 2018 a 2021.

Cuadro 1. Distribución y tendencia de la incidencia de los 10 microorganismos más frecuentes en salas generales en 20 instituciones de nivel III y IV durante el periodo 2018-2021 en Colombia (N=61.184)

Microorganismo	2018		2019		2020		2021	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Escherichia coli</i>	4084	26	4.568	28	3.749	26	3.814	26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.791	11	1932	12	1.829	13	1.845	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.719	11	1.655	10	1.398	10	1.421	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.258	8	1.377	8	1.128	8	1.333	9
<i>Enterococcus faecalis</i>	831	5	836	5	780	5	711	5
<i>Proteus mirabilis</i>	637	4	824	5	693	5	706	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	610	4	600	4	612	4	534	4
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	476	3	446	3	500	3	492	3
<i>Candida albicans</i>	354	2	286	2	318	2	256	2
<i>Serratia marcescens</i>	310	2	310	2	284	2	326	2
Otros microorganismos	3.608	23	3.484	21	3.258	22	3.201	22
Total	15.678		16.318		14.549		14.639	

Cuadro 2. Distribución por tipo de muestra más frecuente en salas de hospitalización general en 20 instituciones de nivel III y IV, durante el periodo 2018-2021 en Colombia (N=61.184)

Muestra	2018		2019		2020		2021	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Orina	3.003	19,2	3.094	19,0	2.386	16,4	2.424	16,6
Piel y tejidos blandos	1.653	10,5	1.756	10,8	1.289	8,9	1.310	8,9
Sangre	1.415	9,0	1.490	9,1	1.700	11,7	1.744	11,9
Total	15.678		16.318		14.549		14.639	



SG: salas de hospitalización general

Figura 1. Tendencia del número de aislamientos bacterianos según los principales tipos de muestra aislados en salas de hospitalización general, durante los años 2018 a 2021

Aislamientos de la unidad de cuidados intensivos

Durante el periodo de análisis de los datos (2018-2021), se reportaron 32.523 aislamientos en la unidad de cuidados intensivos de adultos. Los diez microorganismos más frecuentes en los cuatro años fueron, en orden descendente: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *C. albicans*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* complex y *S. marcescens* (cuadro 3). Es de particular interés que se observó un incremento en el número de microorganismos aislados durante el periodo 2020-2021, especialmente de *K. pneumoniae*, que llegó a ser el primer microorganismo aislado en las unidades de cuidados intensivos por encima de *E. coli*, el cual ocupaba el primer lugar entre 2018 y 2019. En las unidades de cuidados intensivos de adultos, los diez microorganismos más frecuentemente aislados correspondieron al 74 % de todos los aislamientos en los cuatro periodos; las muestras más frecuentes durante el 2018 fueron, en orden descendente, sangre, secreción traqueal y orina. En el periodo 2020-2021, se incrementó considerablemente el número de cultivos positivos, y las secreciones traqueales pasaron a ser la muestra más frecuente (cuadro 4).

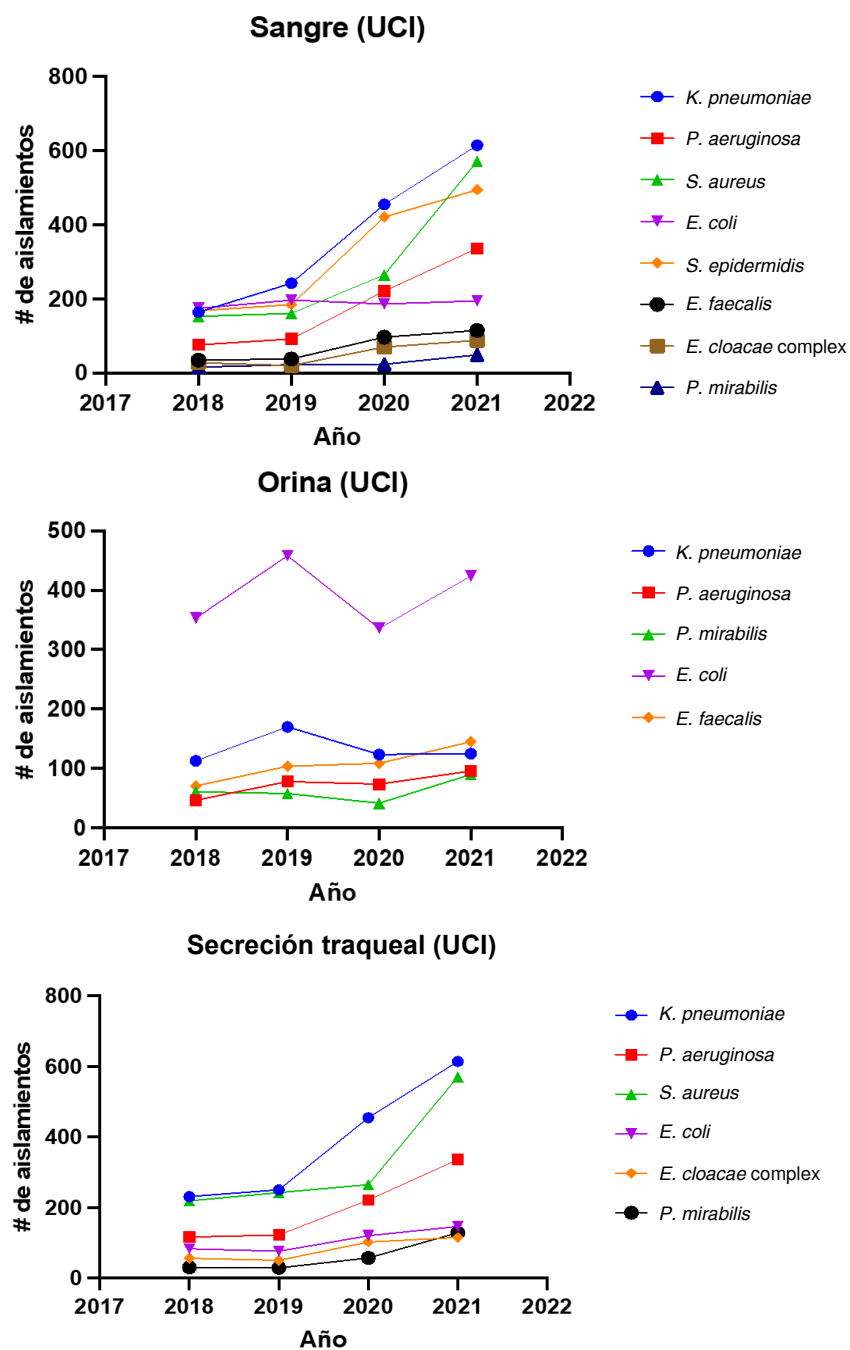
Los microorganismos frecuentes en sangre fueron, en orden descendente: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *S. epidermidis*; mientras que, en orina, *E. coli* se aisló en más del 40 % de los cultivos. En secreciones traqueales, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *K. pneumoniae*, seguido por *S. aureus* y *P. aeruginosa*. En la figura 2 se muestran las tendencias del número de aislamientos bacterianos según los principales tipos de muestra aislados en la unidad de cuidados intensivos durante los años 2018 a 2021.

Cuadro 3. Distribución y tendencia de la incidencia de los 10 microorganismos más frecuentes en unidades de cuidados intensivos en 20 instituciones de nivel III y IV, durante el periodo 2018-2021 en Colombia (N=32.523)

Microorganismo	2018		2019		2020		2021	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Escherichia coli</i>	989	17	1.193	17	1.097	13	1.320	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	897	15	1.151	16	1.574	18	1.993	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	616	10	684	10	720	8	1.025	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500	8	656	9	792	9	1.193	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	291	5	321	5	565	7	636	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	255	4	268	4	376	4	495	5
<i>Candida albicans</i>	254	4	286	4	417	5	408	4
<i>Proteus mirabilis</i>	198	3	240	3	278	3	417	4
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	186	3	171	2	306	4	377	3
<i>Serratia marcescens</i>	184	3	188	3	264	3	331	3
Otros microorganismos	1.554	26	1.841	26	2.257	26	2.759	25
Total	5.924		6.999		8.646		10.954	

Cuadro 4. Distribución por tipo de muestra más frecuente en unidades de cuidados intensivos en 20 instituciones de nivel III y IV, durante el periodo 2018-2021 en Colombia (N=32.523)

Muestra	2018		2019		2020		2021	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sangre	863	22,6	1.043	14,9	1.572	18,2	1.890	17,2
Traqueal	821	21,5	823	11,7	1.317	15,2	2.048	18,7
Orina	750	19,6	1.004	14,3	845	9,8	1.056	9,6
Total	5.924		6.999		8.646		10.954	



UCI: unidad de cuidados intensivos

Figura 2. Tendencia del número de aislamientos bacterianos según los principales tipos de muestra aislados en unidades de cuidados intensivos adultos, durante los años 2018 a 2021

Es relevante que, en el año 2020, se observó un aumento en el número de aislamientos de *K. pneumoniae* en secreción traqueal: pasó de 231 aislamientos a 614 entre los años 2018 y 2020. Asimismo, se observó un aumento de *S. aureus* en el mismo tipo de muestra, pues en el 2021, su número fue de 571 aislamientos frente a 219 en el 2018. En sangre, *S. epidermidis* tuvo un incremento al pasar de 421 a 494 aislamientos en el 2020-2021 (figura 2).

Cuadro 5. Porcentaje de resistencia de los principales microorganismos aislados en salas de hospitalización general y unidades de cuidados intensivos durante 2018-2021

Microorganismo Antibiótico*	Salas de hospitalización general					Unidades de cuidados intensivos de adultos				
	Resistencia (%)				P**	Resistencia (%)				P**
	2018	2019	2020	2021		2018	2019	2020	2021	
<i>Escherichia coli</i>										
Ceftriaxona	23	23	21	22	NS	20	24	21	25	NS
Ceftazidime	11	11	10	10	NS	12	13	10	11	NS
Piperacilina-tazobactam	7	6	7	10	NS	8	9	11	14	NS
Cefepime	8	9	8	9	NS	9	9	8	10	NS
Ertapenem	1	1	1	1	NS	1	1	1	2	NS
Imipenem	1	1	1	1	NS	2	2	3	3	NS
Meropenem	1	1	1	1	NS	1	2	2	2	NS
Ciprofloxacina	40	30	38	38	NS	34	37	38	39	NS
Amikacina	0	0	1	1	NS	0	1	1	1	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>										
Ceftriaxona	35	31	29	30	NS	32	35	27	27	NS
Ceftazidime	28	24	23	25	NS	25	27	23	22	NS
Piperacilina-tazobactam	27	23	24	27	NS	28	30	25	26	NS
Cefepime	21	19	17	20	NS	20	22	17	19	NS
Ertapenem	14	13	13	14	NS	16	21	17	15	NS
Imipenem	17	14	14	14	NS	18	22	20	18	NS
Meropenem	15	14	14	14	NS	17	22	19	18	NS
Amikacina	3	3	4	3	NS	0	6	3	2	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
Ceftazidime	18	19	18	23	NS	21	22	17	25	NS
Cefepime	14	14	15	18	NS	19	17	14	21	NS
Piperacilina-tazobactam	17	17	18	20	NS	21	22	18	25	<0,05
Imipenem	24	21	24	30	<0,05	27	30	26	34	<0,05
Meropenem	18	18	20	25	<0,05	25	25	20	28	<0,05
Amikacina	10	12	10	15	NS	10	14	10	14	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>										
Clindamicina	8	10	8	13	NS	8	7	8	10	NS
Oxacilina	41	37	37	40	NS	28	28	26	26	NS

NS: no estadísticamente significativo

* La resistencia se determinó utilizando un grupo de antibióticos marcadores.

** Test de Kruskal-Wallis para comparación de grupos independientes

Resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en salas de hospitalización general

La resistencia de *E. coli* ante las cefalosporinas de tercera generación se mantuvo estable durante los cuatro años. La resistencia a la ceftriaxona fue del 22,2 % (21-23 %), como media, similar al comportamiento estable ante el ceftazidime, con una media del 10,5 % (10-11 %). En contraste, la mayor resistencia se presentó ante la ciprofloxacina, con el 36,5 % (30-40 %) (cuadro 5) (figura 3). Por otra parte, la resistencia de *K. pneumoniae* ante la ceftriaxona y el ceftazidime, disminuyó levemente entre el 2018 y el 2021, sin lograr la significancia estadística. En el caso de la ceftriaxona, fue del 31,2 % (29-35 %) y, con el ceftazidime, del 25 % (23-28 %) (cuadro 5) (figura 3).

Para otros antibióticos como cefepime y piperacilina-tazobactam, la resistencia en cepas de *E. coli* fue, como media, del 8,5 % y del 7,5 %, respectivamente y, aunque en el 2021 se observó un aumento en la resistencia de *E. coli* a estos antibióticos, no fue estadísticamente significativo. Para *K. pneumoniae*, la resistencia a estos dos antimicrobianos fue, como media, del 19,3 % y del 25,2 %, respectivamente (cuadro 5).

En el caso de los carbapenémicos, la resistencia de *E. coli* fue baja (alrededor del 1 %), en contraste con *K. pneumoniae*, cuya resistencia a ertapenem se consideró grande: 13 % (13-14 %). Sin embargo, al analizar el

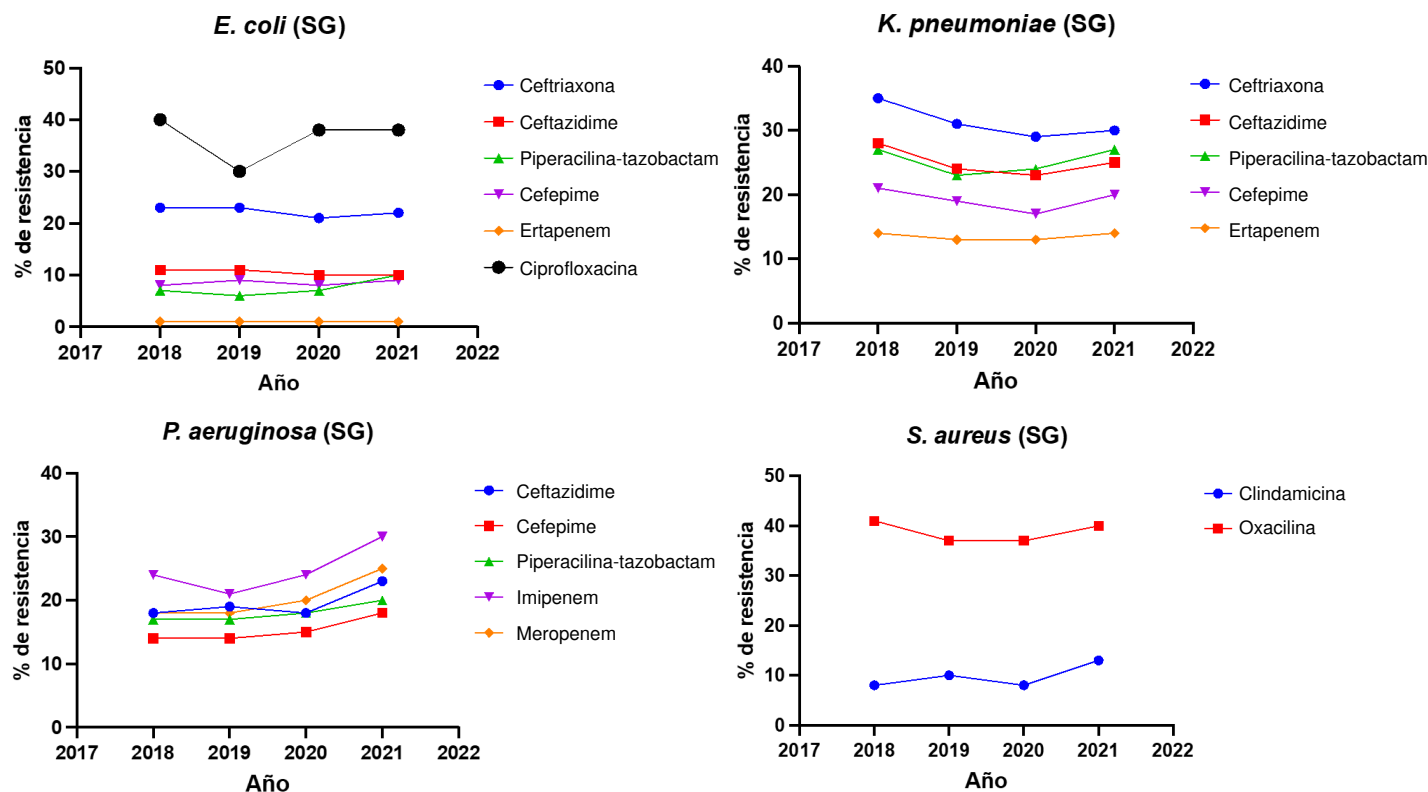
comportamiento de la resistencia a los carbapenémicos durante el periodo en estudio (2018-2021), tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*, no se observaron cambios estadísticamente significativos (cuadro 5).

Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a TZP, cefepime y carbapenémicos en salas de hospitalización general

La resistencia de *P. aeruginosa* frente a ceftazidime y cefepime, se mantuvo estable (19 % y 14 %, respectivamente). En contraste, se observó un aumento estadísticamente significativo durante el 2021 con el imipenem y el meropenem, la cual pasó del 24 % al 30 % y del 18 % al 25 %, respectivamente (cuadro 5) (figura 3).

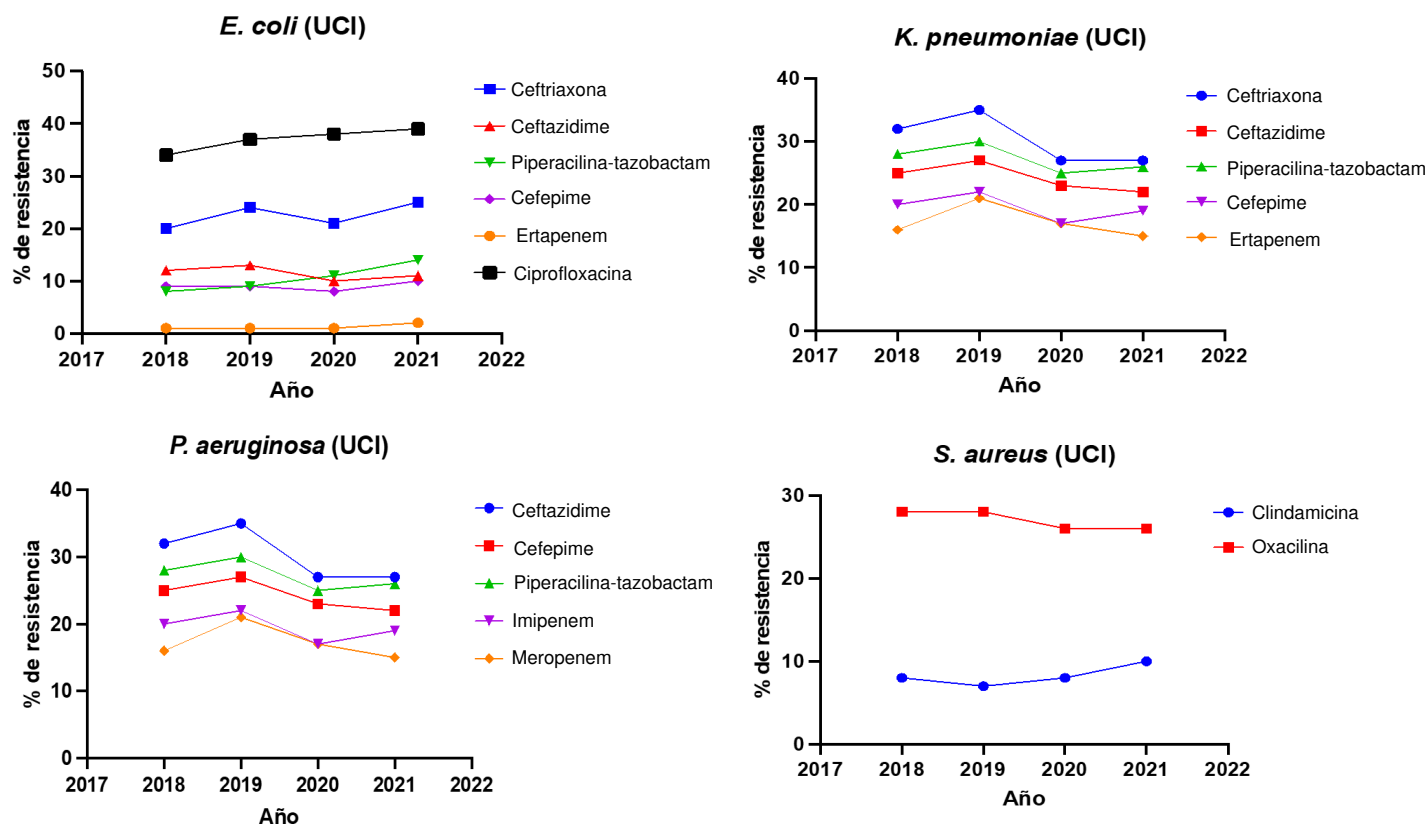
Resistencia de *Staphylococcus aureus* a oxacilina y clindamicina en salas de hospitalización general

No se observaron cambios significativos en la resistencia de *S. aureus* ante la clindamicina y la oxacilina. La resistencia a la clindamicina fue, como media, del 10 % (8-13 %). La resistencia a la oxacilina se mantuvo estable, en el 39 % (37-41 %) en promedio (cuadro 5) (figura 3).



SG: salas de hospitalización general

Figura 3. Tendencia del porcentaje de resistencia a antibióticos marcadores en salas de hospitalización general, durante el periodo 2018 a 2021



UCI: unidad de cuidados intensivos

Figura 4. Tendencia del porcentaje de resistencia a antibióticos marcadores en las unidades de cuidados intensivos de adultos, durante el periodo 2018-2021

Resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en cuidados intensivos

La resistencia de *E. coli* a la ceftriaxona fue estable, con una media del 22,5 % (20-25 %), similar al comportamiento estable de ceftazidime, con una media del 11,5 % (10-13 %) (cuadro 5). La resistencia a la ciprofloxacina en la unidad de cuidados intensivos para adultos aumentó en el periodo de estudio, aunque sin significancia estadística, fue del 37 % (34-39 %) (cuadro 5) (figura 4). Por otro lado, en *K. pneumoniae* la resistencia a ceftriaxona y ceftazidime disminuyó levemente entre el 2018 y el 2021, sin alcanzar la significancia estadística. La resistencia a la ceftriaxona en *K. pneumoniae* fue del 30,2 % (27-35 %) y, para ceftazidime, del 24,2 % (22-27 %) (cuadro 5) (figura 4).

Para el cefepime y la piperacilina-tazobactam, la resistencia media de *E. coli* fue del 9 % y el 10,5 %, respectivamente; aunque en el año 2021 se observó un aumento de la resistencia a estos antibióticos, no fue estadísticamente significativo. Para *K. pneumoniae*, la resistencia a estos dos antimicrobianos tuvo una media del 19,5 % y el 27,2 %, respectivamente (cuadro 5).

Al igual que en las salas de hospitalización general, la resistencia de *E. coli* a los carbapenémicos en las salas de en cuidados intensivos fue baja, (alrededor del 1 %); en contraste, y similar a lo observado en las salas de hospitalización general, *K. pneumoniae* presentó gran resistencia al ertapenem, con el 18 % (15-21 %). Sin embargo, al analizar el comportamiento de la resistencia a los carbapenémicos tanto en *E. coli*

como en *K. pneumoniae* durante el periodo en estudio (2018-2021), no se observaron cambios estadísticamente significativos (cuadro 5). Finalmente, la resistencia de *E. coli* frente a la ciprofloxacina fue la más grande entre todos los antibióticos tamizados; se situó en el 37 % (34-39 %), como media.

Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a piperacilina-tazobactam, cefepime y carbapenémicos en cuidados intensivos

En la unidad de cuidados intensivos de adultos, el ceftazidime y el cefepime tuvieron un comportamiento estable. Fue diferente con la piperacilina-tazobactam, que presentó un aumento significativo: la resistencia pasó de 21 % al 25 %. De igual manera, la resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem y meropenem, aumentó significativamente: pasó de 27 % a 34 % y de 25 % a 28 %, respectivamente (cuadro 5) (figura 4).

Resistencia de *Staphylococcus aureus aureus* a oxacilina y clindamicina en la unidad de cuidados intensivos de adultos

No se observaron cambios significativos en la resistencia de *S. aureus* a la clindamicina y la oxacilina. Fue similar con la clindamicina, con el 8 % (7-10 %) en promedio, en la unidad de cuidados intensivos disminuyó del 28 % en 2018 al 26 % en 2022, pero sin alcanzar significancia estadística (cuadro 5) (figura 4).

Discusión

En este análisis se reportan el comportamiento de las frecuencias, el tipo de muestra más frecuente y el porcentaje de resistencia contra los antimicrobianos en los patógenos más frecuentes provenientes de pacientes hospitalizados en las salas de hospitalización general o en la unidad de cuidados intensivos de adultos, durante el periodo 2018-2021, incluyendo el inicio de la pandemia del SARS-CoV-2, la cual representó un inmenso desafío para el sistema de salud y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (22).

De acuerdo con el análisis de estos datos, no se observaron cambios en el orden de frecuencia de los diez primeros microorganismos que se aislaron en el período de estudio, pero sí en el número de aislamientos, el cual disminuyó en las salas de hospitalización general, pero contrastó con un aumento de los aislamientos en la unidad de cuidados intensivos de adultos, particularmente durante el periodo 2020-2021. Esto podría explicarse por la suspensión de procedimientos no esenciales y otros factores, que disminuyeron la hospitalización en salas de hospitalización general durante los primeros meses de la pandemia, así como aumentó el número de adultos con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos durante la emergencia (14).

Además, entre el 2018 y el 2019, *E. coli* fue la principal causa de infecciones en la unidad de cuidados intensivos, pero, entre el 2020 y el 2021, *K. pneumoniae* pasó al primer lugar (23). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en otros países, donde *K. pneumoniae* se convirtió en el principal agente etiológico en la unidad de cuidados intensivos de adultos debido al aumento de neumonías asociadas con el respirador en pacientes con la COVID-19 (24,25). Maes *et al.* reportaron que hasta el 80 % de los adultos con COVID-19 que ingresó a cuidados intensivos, requirió asistencia respiratoria mecánica invasiva, lo cual se sabe que es un factor de riesgo importante para desarrollar una neumonía asociada al respirador (26). En el

presente estudio, en las veinte instituciones de salud, las muestras de origen respiratorio pasaron a ocupar el primer lugar en número de aislamientos durante el año 2021 y el 30 % de estas muestras mostraron la presencia *K. pneumoniae*.

Briceño *et al.* (2010) encontraron que las bacterias Gram negativas más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos de adultos, durante el periodo 2006-2008 fueron, en orden descendente: *E. coli* (26 %), *K. pneumoniae* (9 %), *P. aeruginosa* (7 %), *E. cloacae* (3 %) y *A. baumannii* (1 %) (27). En el presente análisis, se observó un cambio en la distribución de los microorganismos más frecuentes, tanto en salas de hospitalización general como en la unidad de cuidados intensivos de adultos.

En comparación, en un reporte del Instituto Nacional de Salud que incluyó datos del periodo 2012-2014, *A. baumannii* estaba entre los 10 principales microorganismos causantes de infecciones en la unidad de cuidados intensivos para adultos y *S. aureus* ocupaba un cuarto lugar (23). En los cuatro años que incluyen este informe, *S. aureus* pasó a ocupar el tercer lugar y *A. baumannii* no se ubicó dentro de los diez primeros microorganismos aislados en la misma unidad. La salida de *A. baumannii* de este grupo puede deberse a la implementación de programas de desinfección y limpieza más estricta en las instituciones participantes, ya que este agente patógeno es un gran colonizador en el ambiente hospitalario (28).

Con la vigilancia del Instituto Nacional de Salud del 2012 al 2014, se encontró que la resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación era del 23,6 % en la unidad de cuidados intensivos de adultos y del 22,5 % en salas de hospitalización general. Además, en otro estudio sobre infecciones asociadas con la atención en salud, que incluía aislamientos recolectados del 2012 al 2018, se reportó una resistencia a dichas cefalosporinas en un rango de 14 al 31 %, con un promedio del 22,7 % en la unidad de cuidados intensivos y del 24 % en salas de hospitalización general (23,29). Comparativamente, el presente análisis mostró que la resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación durante el periodo 2018-2021 se ubicó en el 22,2 % en salas de hospitalización general y en el 22,5 % en la unidad de cuidados intensivos de adultos, mientras que, para este mismo agente patógeno, la resistencia a carbapenémicos no sobrepasó el 1,5 % en ambos lugares.

Según los reportes del Instituto Nacional de Salud, *K. pneumoniae* mostró una resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y de cuarta generación, del 38,3 % en salas de hospitalización general y de cerca del 30 % en la unidad de cuidados intensivos de adultos (29). En el presente estudio, se observó que la resistencia de *K. pneumoniae* a las de tercera generación, presentó valores del 30,2 % en salas de hospitalización general y del 31,2 % en la unidad de cuidados intensivos; esto fue similar a lo reportado previamente en las unidades de cuidados intensivos de adultos, pero con una menor tasa de resistencia en las salas de hospitalización general. Frente a la resistencia a carbapenémicos, el Instituto Nacional de Salud reportó el 14,9 % en salas de hospitalización general y el 15,6% en la unidad de cuidados intensivos de adultos, cifras que fueron ligeramente mayores en el presente estudio, del 16 y del 17,2 %, respectivamente.

Para el periodo 2012-2014, Ovalle *et al.* informaron tasas de resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenémicos que oscilaban entre el 25,2 y el 28,7 % en las unidades de cuidados intensivos, y entre el 19,5 y el 23,3 %, en las

salas de hospitalización general (23). En el presente estudio, se encontraron rangos superiores: la resistencia de *P. aeruginosa* fue del 29,2 % contra imipenem y del 24,5 % contra meropenem en las unidades de cuidados intensivos; y en las salas de hospitalización general, fue de 24,7 y 20,2 %, respectivamente, observándose un aumento estadísticamente significativo en ambos lugares.

En cuanto a *S. aureus*, su resistencia a la oxacilina reportada previamente se ubicó en el 38,5 % en las salas de hospitalización general y en el 31,3 % las unidades de cuidados intensivos de adultos (23); en el presente análisis fue ligeramente menor, sin significancia estadística: el 37,7 y el 27 %, respectivamente.

Por otro lado, si se comparan nuestros resultados con los del informe de vigilancia del Instituto Nacional de Salud por Whonet de la resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas con la atención en salud, se encuentra que, mientras *E. coli* fue el microorganismo más frecuente en las unidades de cuidados intensivos en el 2019 (30), a partir del 2020 y del 2021, *K. pneumoniae* pasó a ocupar ese lugar (31,32), por encima de *E. coli*, similar a lo reportado en nuestro estudio. Sin embargo, durante el 2021, *P. aeruginosa* desplazó a *E. coli* del segundo puesto en las unidades de cuidado intensivo (32). En comparación, *E. coli* siguió siendo el segundo microorganismo más frecuente en las unidades de cuidados intensivos en nuestro estudio y *P. aeruginosa* se ubicó en el tercer puesto. Para el período 2020-2021, el Instituto Nacional de Salud reportó una tendencia al aumento en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae*, en ambos lugares (31,32).

En nuestro estudio, la resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación se mantuvo estable durante los cuatro años del estudio, con una leve disminución para *K. pneumoniae*. En cuanto a la resistencia a los carbapenémicos, los datos del Instituto Nacional de Salud sobre el período 2020-2021 mostraron que se mantuvo estable en *E. coli* y *K. pneumoniae* (31,32), igualmente, similar a los hallazgos en nuestro estudio. En general, las cifras de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación fueron más altas en los reportes del Instituto Nacional de Salud, pero muy parecidas a las de nuestro estudio para los carbapenémicos (30-32). Los datos del Instituto Nacional de Salud sobre los años 2019-2021 incluyen información de 338 entidades de salud, en promedio; se observan porcentajes de resistencia más altos en algunas regiones, lo que podría elevar el promedio nacional y explicar las diferencias en los datos globales.

La pandemia de COVID-19 en Colombia se inició en marzo de 2020 y el 25 de agosto de 2022 se dio por terminada la emergencia sanitaria; en ese momento, se habían reportado 6'299.595 casos confirmados, 141.519 fallecidos y 6'122.457 recuperados de COVID-19 (33). En el consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud, se recomendó iniciar tratamiento antibiótico empírico en los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana leve o moderada, acorde con guías nacionales o guías institucionales, como diagnóstico diferencial o de coinfección SARS-CoV-2 y COVID-19 (34). Esto pudo haber impactado por aumento de la resistencia observada en algunos microorganismos debido, más no exclusivamente, al uso inapropiado de los antimicrobianos, a un incremento en su uso o a ambos factores (35).

En los estudios internacionales, se ha encontrado que, al comienzo de la pandemia, entre el 75 y el 95 % de los pacientes con COVID-19 recibió antibióticos a pesar de que menos del 15 % presentaba coinfección bacteriana (36,37). Además, el incremento del uso empírico de antibióticos en pacientes admitidos con COVID-19 grave, estuvo probablemente asociado con la neumonía asociada con el respirador y con bacteriemia, las cuales fueron reportadas como las infecciones más frecuentes (24). En contraste, en otros estudios se reportó que los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 tenían tasas bajas de coinfecciones con bacterias y hongos (38).

Como se mencionó anteriormente, en estos estudios la disminución reportada de infecciones bacterianas y fúngicas pudo estar asociada con la suspensión de procedimientos no esenciales, sobre todo en los primeros meses de la pandemia, lo cual llevó a una disminución general del uso de los antibióticos (39). Infortunadamente, los estudios reportados sobre SARS-CoV-2, infecciones bacterianas secundarias y uso de antimicrobianos, no tienen datos estandarizados; utilizan diferentes definiciones, mediciones y poblaciones no comparables, lo que hace difícil establecer relaciones con certeza.

Con base en datos de los institutos nacionales de salud latinoamericanos, Thomas *et al.* reportaron un incremento en el número de enterobacterias productoras de carbapenemasas, y se observó un aumento de más del doble durante el período 2020-2021 comparado con el 2018-2019 (40). Para este reporte de Thomas *et al.*, se recolectaron indistintamente los primeros aislamientos de cada paciente o todos los aislamientos resistentes a carbapenémicos, según el tipo de estudio realizado en cada país (40). Sin embargo, esta recolección no es aleatoria y las instituciones envían solo los aislamientos resistentes, lo cual puede mostrar una resistencia que no refleja la realidad nacional. En nuestro estudio, no se logró evidenciar un aumento significativo en la resistencia basado solo en datos de WHONET.

En este análisis, llama la atención el aumento de *S. epidermidis* aislado del torrente sanguíneo, que paso del 18 % en 2018 y 2019 al 26 o al 27 % en 2020-2021. *Staphylococcus epidermidis* puede ser un contaminante en la toma de hemocultivos, pero se ha reportado su aumento global en unidades de cuidados intensivos de adultos durante la pandemia. En México, Martínez *et al.* encontraron que la sepsis era el segundo tipo de infección en la unidad de cuidados intensivos, y que *Staphylococcus coagulasa* negativo fue la causa en el 40 % de los casos, en el período de marzo a junio de 2020 (24). Si bien no se puede establecer ninguna asociación, la toma de hemocultivos en pacientes críticos con catéteres centrales, podría haber influido en los datos que presentamos aquí.

Finalmente, el que no se haya encontrado un aumento en la resistencia antimicrobiana, a pesar del aparente incremento en el uso empírico de antibióticos, podría deberse a varios factores asociados con el manejo de estos pacientes, como son el incremento en las medidas de control de infecciones implementadas para proteger al personal de salud, las cuales incluyen el lavado de manos, el uso de elementos de protección personal, y mayor desinfección y limpieza en el ambiente hospitalario (8). Es importante continuar la vigilancia epidemiológica local en los hospitales, para entender las dinámicas de la resistencia a los antimicrobianos, las cuales son de especial relevancia en los programas de optimización de uso de antimicrobianos y en la implementación de medidas para prevenir su transmisión.

Agradecimientos

Agradecemos a Alexandra Osorio, por el soporte técnico en el análisis de los datos. Igualmente, a las instituciones participantes y a nuestros colaboradores en: Clínica General del Norte (Barranquilla), Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá), Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá), Fundación Clínica SHALO (Bogotá), Hospital Central de la Policía Nacional de Colombia (Bogotá), Clínica Juan N. Corpas (Bogotá), Clínica de Occidente (Cali), DIME Clínica Neurocardiovascular (Cali), Clínica Imbanaco Grupo Quirónsalud (Cali), Hospital Universitario Erasmo Meoz (Cúcuta), Hospital Manuel Uribe Ángel (Envigado), Fundación Cardiovascular de Colombia (Floridablanca), Hospital Federico Lleras Acosta (Ibagué), Hospital Universitario Departamental de Nariño (Pasto), Hospital Universitario San Jorge de Pereira (Pereira), Clínica San Marcel (Manizales), Hospital General de Medellín (Medellín), Clínica Las Américas (Medellín), Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (Neiva) y Clínica San Francisco (Tuluá).

Referencias

1. Hausteil T, Gastmeier P, Holmes A, Lucet JC, Shannon RP, Pittet D, *et al.* Use of benchmarking and public reporting for infection control in four high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:471-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70315-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70315-7)
2. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.020>
4. Critchley IA, Karlowicz JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:502-11. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00911.x>
5. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, *et al.* Antimicrobial resistance: One world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:1-15. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0091-2>
6. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among Enterobacteriaceae isolates in 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl.1):S23-33. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy347>
7. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, *et al.* In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: The 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents.* 2005;55:965-73. <https://doi.org/10.1093/jac/dki117>
8. Canton R, Gijon D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: An update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26:433-41. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000755>
9. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in pseudomonas aeruginosa over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl.1):S63-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343>
10. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, *et al.* Impact of sars-cov-2 epidemic on antimicrobial resistance: A literature review. *Viruses.* 2021;13:1-15. <https://doi.org/10.3390/v13112110>
11. Jeon K, Jeong S, Lee N, Park MJ, Song W, Kim HS, *et al.* Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics.* 2022;11:1-12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040535>

12. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, *et al.* Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01085-z>
13. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalised patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1395-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
14. van Duin D, Barlow G, Nathwani D. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: A debate. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2:4-5. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa053>
15. Bork JT, Leekha S, Claeys K, Seung H, Tripoli M, Amoroso A, *et al.* Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42:1115-7. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1360>
16. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection*. 2022;50:83-92. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>
17. Khojasteh S, Jafarzadeh J, Hosseini SA, Haghani I, Turki H, Aghaei Gharehbolagh S, *et al.* *Candida auris* and COVID-19: A health threatening combination. *Curr Med Mycol*. 2022;8:44-50. <https://doi.org/10.18502/cmm.8.3.11211>
18. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, *et al.* Rapid spread and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1234-7. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204036>
19. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: The WHONET program. *Clin Infect Dis*. 1997;24(Suppl.1):S157-68. https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s157
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 32nd edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guideline –Fourth edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
22. Plante JA, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. The variant gambit: COVID-19's next move. *Cell Host Microbe*. 2021;29:508-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.020>
23. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica*. 2017;37:473-85. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>
24. Martínez-Guerra BA, González-Lara MF, de León-Civdanes NA, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Rajme-López S, *et al.* Antimicrobial resistance patterns and antibiotic use during hospital conversion in the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*. 2021;10:1-9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020182>
25. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. 2020;92:1699-700. <https://doi.org/10.1002/jmv.25953>
26. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25:1-11. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
27. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, *et al.* Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomédica*. 2010;30:371-81. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i3.271>
28. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006;42:692-9. <https://doi.org/10.1086/500202>
29. Ovalle MV, Saavedra SY, Rodríguez MK. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2018.

30. Ovalle MV, Duarte C, Zambrano C. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2019.
31. Ovalle MV, Duarte C, Leal AL, Zambrano C. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2020.
32. Ovalle MV, Duarte C, Flórez AC, Leal AL, Zambrano C. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2021.
33. Organización Panamericana de la Salud. Reporte de situación COVID-19 Colombia No. 285 - 25 de agosto 2022. Fecha de consulta: 20 de agosto del 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/reportes-situacion-covid-19-colombia>
34. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infectio. 2020;24:50-60. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.889>
35. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2020;18:409-10. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet. 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
38. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71:2459-68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
39. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sánchez E, Charani E, Davies F, Satta G, *et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2020;75:1681-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194>
40. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, *et al.* Increased detection of carbapenemase-producing Enterobacterales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic. Emerg Infect Dis. 2022;28:1-8. <https://doi.org/10.3201/eid2811.220415>

Original article

First report of the prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef in Quindío, Colombia

Valentina Giraldo-Rubio, Brayan Stiven Arango-Gil, Claudia Viviana Granobles-Velandia
Grupo de Inmunología Molecular (GYMOL), Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

Introduction. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is a foodborne pathogen associated with clinical cases of diarrhea in humans. Its main virulence factors are the Shiga toxins (Stx1 and Stx2). Cattle are the main reservoir of STEC, and many outbreaks in humans have been related to the consumption of undercooked ground beef contaminated with this pathogen.

Objective. To determine the prevalence of STEC in ground beef commercialized in all the butcher shops of a township in the department of Quindío and to characterize the virulence genes of the strains found.

Materials and methods. Thirty ground beef samples were taken in three different times; *stx* genes and other STEC virulence factors (*eae*, *ehxA*, *saa*) were detected by multiplex PCR.

Results. The overall prevalence of STEC was 33.33 % (10/30 positive samples). We isolated eight non-O157 (LEE-negative) strains with four different genetic profiles: *stx*₂ / *stx*₂-*ehxA-saa* / *stx*₁-*stx*₂-*ehxA-saa* / *stx*₁-*saa*.

Conclusion. This is the first report on the prevalence of STEC in ground beef in a township in the department of Quindío.

Keywords: Shiga-toxigenic *Escherichia coli* (STEC); Shiga toxin; ground beef, butchery, prevalence.

Primer reporte de la prevalencia de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en carne molida en Quindío, Colombia

Introducción. *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC) es un agente patógeno de origen alimentario asociado a casos clínicos de diarrea en humanos; sus principales factores de virulencia son las toxinas Shiga (Stx1 y Stx2). El principal reservorio de STEC es el ganado bovino y muchos brotes en humanos se han relacionado con el consumo de carne mal cocida contaminada con este agente patógeno.

Objetivo. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de STEC en carne molida comercializada en todas las carnicerías de un municipio del departamento del Quindío y caracterizar los genes de virulencia de las cepas encontradas.

Materiales y métodos. Se tomaron 30 muestras de carne molida en tres momentos diferentes; se detectaron los genes *stx* y otros factores de virulencia de STEC (*eae*, *ehxA*, *saa*) mediante PCR Multiplex.

Resultados. Los resultados mostraron una prevalencia global de STEC del 33,33 % (10/30 muestras positivas). En total se aislaron ocho cepas STEC no-O157 (LEE-negativas) con cuatro perfiles genéticos diferentes: *stx*₂ / *stx*₂-*ehxA-saa* / *stx*₁-*stx*₂-*ehxA-saa* / *stx*₁-*saa*.

Conclusión. Este es el primer reporte que muestra la prevalencia de STEC en carne molida en un municipio del departamento del Quindío.

Palabras clave: *Escherichia coli* Shiga-toxigénica (STEC); carne molida; carnicería, prevalencia.

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is an important foodborne pathogen, involved in several outbreaks of diarrhea in humans worldwide. STEC infections can cause gastroenteritis, hemorrhagic colitis, and hemolytic uremic syndrome in severe cases (1). Shiga toxins (Stx1 and Stx2) encoded by temperate bacteriophages are the main virulence factor, responsible for the pathological characteristics and severe complications of STEC infection (2). Stx2 is up to 1.000 times more cytotoxic than Stx1 and strains producing Stx2 are frequently associated with the development of the hemolytic uremic syndrome (3). Likewise, other virulence genes that encode adhesion proteins as well as enterohemolysin (*ehxA*) contribute to the pathogenicity of STEC (2).

Received: 27/04/2023
Accepted: 20/10/2023
Published: 23/10/2023

Citation:

Giraldo-Rubio V, Arango-Gil BS, Granobles-Velandia CV. First report of the prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef in Quindío, Colombia. Biomédica. 2023;43:474-82.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.7004>

Corresponding author:

Claudia Viviana Granobles-Velandia, Grupo de Inmunología Molecular (GYMOL), Centro de investigaciones Biomédicas, Universidad del Quindío, Carrera 15 con calle 12 Norte, Armenia, Colombia
Phone: (+57) (318) 705 9767
cvgranobles@uniquindio.edu.co

Author's contributions:

Valentina Giraldo-Rubio: Research, writing, analysis, and interpretation of data.
Brayan Stiven Arango-Gil: Data analysis, drafting and revising the manuscript.
Claudia Viviana Granobles-Velandia: Researcher responsible for the idea and design of the work, analysis, and interpretation of data, drafting and revising the manuscript.

Funding:

This work did not have financial funding, it was carried out with our own resources and with the support of the Molecular Immunology group (GYMOL) in the provision of materials and equipment.

Conflicts of interest:

The authors declare that there is no conflict of interest.

Among STEC, serogroup O157 has been recognized as one of the major foodborne pathogens due to its ability to cause severe infections in humans (4). Recently, other non-O157 serotypes belonging to six O serogroups (O26, O111, O103, O121, O45, and O145) referred to as the “big six” have been recognized as serotypes of public health importance due to their increasing association with human disease (5,6). A common characteristic in these serotypes is the presence of the pathogenicity island locus of enterocyte effacement, where a type III secretion system (T3SS) is encoded, which allows the bacteria to adhere to the epithelium and cause alterations in the architecture and physiology of colonic epithelial cells (7).

On the other hand, a new subset of STEC strains that do not carry the locus of enterocyte effacement (LEE) pathogenicity island (LEE-negative) has emerged in recent years. These strains have been isolated from cases of severe disease in countries such as Australia (8) and Argentina (9). In the absence of locus of enterocyte effacement, the molecular mechanism of adhesion to the epithelium is unknown. However, several virulence factors such as adhesins and toxins encoded mainly in pathogenicity islands have been found; the locus of aggregation and agglutination (10), the subtilase encoding pathogenicity island (11) and the locus of proteolysis activity (12) are some of them.

Cattle are considered the main reservoir of STEC, the transmission to humans can occur through the consumption of contaminated meat products from cattle, such as hamburgers and ground beef (13). Contamination of meat usually occurs during slaughter by contact with feces or by cross-contamination during handling in the butcher shops (14). Likewise, ground beef is particularly a product of concern for STEC contamination because during the grinding operation, liquids are released, which facilitates the movement of bacteria and the exposure of a greater surface where STEC can colonize (15). In Colombia, prevalent data for STEC is unknown due to the lack of surveillance in the food chain for this specific pathogen. This study aimed to determine the prevalence of STEC in ground beef commercialized in all the butcher shops of a township in the department of Quindío and to characterize the virulence genes of the isolated strains.

Materials and methods

Sampling

We obtained 30 ground beef samples from all butcher shops (10 shops) from a township located in Quindío department, Colombia with approximately 28.000 inhabitants. Samples were taken biweekly in each butchery three times from March to May 2019. Samples were packed in sterile bags, stored on ice, transported to the Biomedical Research Center (CIBM) of the *University of Quindío* and processed immediately. This study was descriptive cross-sectional research carried out for convenience.

Sample processing

Ground beef samples were enriched as previously described (16) with some modifications. Briefly, 65 g of ground beef were homogenized with 250 ml of buffered peptone water and shaken at 37 °C for 18 h. An aliquot of enriched peptone water was streaked on MacConkey agar and incubated for 24 h at 37 °C. After incubation, a part of the confluent growth was inoculated into 15 mL of brain-heart infusion (BHI) broth and cultured for 4 h at 37 °C

with shaking. Then, an aliquot was boiled after diluting it in sterile double-distilled water and used as a DNA template for PCR.

Detection of *stx* genes

Multiplex PCR was used to detect *stx* genes (*stx*₁ and *stx*₂) according to the method proposed by Paton and Paton (17). Briefly, the conditions for the PCR were 35 cycles of 95 °C for 1 minute, and 65 °C for 2 min in the first 10 cycles, decreasing to 60 °C by cycle 15, and finally, 72 °C for 1.5 min increasing to 2.5 min from cycles 25 to 35. Taq DNA Polymerase (Invitrogen) was used and the PCR products were analyzed by electrophoresis in 2% agarose gels. Positive samples for *stx*₁, *stx*₂ or both, were stored at -80 °C. They were then processed to isolate and characterize STEC strains genotypically. Samples were labeled according to the sampling number (S1 to S3), and each butchery was assigned a letter (A to J). The O157 STEC strain ATCC 43888 was used as a positive control for the *eae* gene, and the 103 STEC strain (18) was used as a positive control for genes *stx*₁, *stx*₂, *saa* and *ehxA*. As a negative control, we used *E. coli* strain ATCC 25922 which does not possess STEC virulence genes.

STEC isolation, virulence profiling and molecular serogrouping

Positive samples for *stx* genes were cultured in three types of selective agars; MacConkey agar, eosin methylene blue agar and trypticase soy agar modified with novobiocin and incubated for 24 h at 37 °C. Between 50 to 250 individual colonies were examined for the presence of *stx* genes. Positive colonies for the Shiga toxin genes were analyzed by multiplex PCR for the presence of *stx*₁, *stx*₂, intimin protein encoded by *eae* gene (marker of LEE-positive strains), the auto-agglutinating adhesin encoded by *saa* gene (marker of LEE-negative strains) and the enterohemolysin encoded by *ehxA* gene (17,19). Each isolated STEC strain was confirmed as *E. coli* by detecting the gene encoding the universal stress protein (*uspA*) by PCR (20). The isolated STEC strains were screened through specific primers for the presence of the following serotypes: O157 (F-CAGGTGAAGGTGGAATGGTTGTC, R-TTAGAATTGAGACCATCCAATAAG), O45 (F-GGGCTGTCCAGACAGTTCAT, R-TGTACTGCACCAATGCACCT) and O26 (F-AGGGTGCGAATGCCATATT, R-GACATAATGACATACCACGAGCA) (21).

Data analysis

To calculate overall prevalence, the total number of positive samples during the three samplings was divided by 30, which represents the total number of samples taken. Likewise, we calculated a sampling prevalence by taking the number of positive samples and dividing them by the total of sampled butcher shops.

$$\text{Overall prevalence} = \frac{\text{Positive samples}}{\text{Total of taken samples}} * 100\%$$

$$\text{Sampling prevalence} = \frac{\text{Positive samples}}{\text{Total of sampling butcherries}} * 100\%$$

Results

STEC prevalence

In this study, a total of 30 ground beef samples were obtained from all the butcherries of a township. An overall prevalence of 33.33 % was found and the sampling prevalence was 40 % in sampling one, 20 % in sampling two

and 40 % in sampling three (table 1). In the analyzed butcherries, we found at least one positive sample in six shops. Butchery D showed the highest frequency with three positive samplings (3/3), followed by butchery C and F, with two positive samplings (2/3), and finally butchery A, B and J with one positive sampling (1/3). In the butchery (G, H, I) there were no positive samples for *stx* genes in the three samplings (0/3).

Characterization of STEC isolates

Different selective culture media were used for the isolation of STEC strains. However, we could isolate and characterize eight strains from ten STEC positive samples. All isolates were PCR positive for the *uspA* gene, indicating that they are *E. coli*. Multiplex PCR showed that 4/8 (50 %) carried only the *stx*₂ gene, 1/8 (12.5 %) only possessed the *stx*₁ gene and 3/8 (37.5 %) carried both *stx*₁ and *stx*₂ genes. Regarding the other virulence genes, *saa* and *exhA* were detected in 6/8 (75 %) and 5/8 (62.5 %) of the isolates, respectively. None of the eight isolates carried the *eae* gene (table 2). Four different genetic profiles were observed: *stx*₂ / *stx*₂-*exhA*-*saa* / *stx*₁-*stx*₂-*exhA*-*saa* / *stx*₁-*saa*. The use of different media allowed the successful isolation of the eight STEC strains. Finally, none of the eight isolates were PCR positive for serogroups O157, O26 and O45.

Table 1. Frequency of positive samples for *stx* genes in the sampled butcherries

Butchery ^a	Sampling one	Sampling two	Sampling three	Frequency
A	-	-	+	1/3
B	-	+	-	1/3
C	+	-	+	2/3
D	+	+	+	3/3
E	-	-	-	0/3
F	+	-	+	2/3
G	-	-	-	0/3
H	-	-	-	0/3
I	-	-	-	0/3
J	+	-	-	1/3
Sampling prevalence	40%	20%	40%	Total:10/30 (33.33 %)

^a The letter (A to J) corresponds to the butchery sampled.

Table 2. Genetic virulence profile of STEC strains isolated in each butchery

Strains ^a	<i>stx</i> ₁	<i>stx</i> ₂	<i>saa</i>	<i>exhA</i>	<i>eae</i>	O157	O45	O26	UspA
S1-BC	-	+	+	+	-	-	-	-	+
S1-BD	-	+	+	+	-	-	-	-	+
S1-BF	+	+	+	+	-	-	-	-	+
S2-BB	-	+	-	-	-	-	-	-	+
S3-BA	+	+	+	+	-	-	-	-	+
S3-BC	+	-	+	-	-	-	-	-	+
S3-BD	+	+	+	+	-	-	-	-	+
S3-BF	-	+	-	-	-	-	-	-	+

^a Strains were labeled according to the sampling number (S1 to S3), the letter (A to F) corresponds to the sampled butchery.

Discussion

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is a pathotype of *E. coli* characterized by its ability to produce potent cytotoxins of the Shiga toxin family (Stx). Cattle is the main reservoir of STEC and its transmission occurs principally by the consumption of contaminated meat products. Ground beef is especially susceptible to bacterial contamination because of its greater surface where STEC can colonize. In this study, we isolated and determined the virulence factors of STEC strains and showed the prevalence of STEC in ground beef from all the butcherries of a township in the Quindío department, Colombia.

We found an overall prevalence of 33.33 % (10/30 positive samples) of STEC in ground beef samples; we could isolate STEC strains in 80 % (8/10) of the positive samples. This is the first report of STEC prevalence in ground beef in the Quindío department, and the first study that sampled all the butcherries of a township in Colombia.

Ground beef has been subject to STEC detection in Colombia; in Pamplona, Colombia, 78 % of positive samples for *stx* genes were found in raw meat, and a higher percentage of positive samples (64 %) were found in ground beef. They could only isolate STEC strains in 13 % of the positive samples being all of them non-O157 (22). Other studies in Montería and Bogotá showed 10 % and 6.06 % of positive samples for STEC in ground beef respectively, although both studies focused on searching for O157:H7 strains, only the first one could detect that serotype (23,24).

At least one positive sample was found in 6/10 butcher shops and we observed differences in sampling prevalence. The recurrent presence of STEC in some butcherries could be caused by different reasons; it has been shown that slaughterhouses are important sources of STEC transmission into the food chain because during slaughter, intestinal contents or feces may be in contact with the meat, or cross-contamination during processing of it. Different studies have found a positive correlation in STEC prevalence between bovine feces and bovine carcasses, demonstrating that cross-contamination can occur in slaughterhouses (25-27). In the butcherries, STEC could be spread by cross-contamination during handling either by the contact of contaminated food with utensils; surfaces and equipment without disinfection after use, or by storing meat at inadequate temperatures (25).

Differences in virulence factors were observed in STEC isolates, 87.5 % carried the *stx*₂ gene alone or in combination with *stx*₁. It has been shown that Stx2 is 1.000 times more toxic than Stx1 and the probability of developing hemolytic uremic syndrome in infections by strains harboring *stx*₂ is higher (3,28). Although Stx production is considered essential, other virulence factors contribute to its pathogenicity, such as the presence of adhesive proteins. In our study, 75 % of the strains carried the *saa* gene and 62.5 % the *exhA* gene. *Saa* is an adhesin identified mainly in LEE-negative strains (29) that contribute to intestinal colonization and the pathogenicity of STEC strains (30). On the other hand, *exhA* is a cytotoxin, produced by both LEE-positive and LEE-negative STEC strains, frequently detected in strains associated with hemolytic uremic syndrome and plays an important role in the pathogenicity by lysing erythrocytes and releasing hemoglobin as a potential source of iron for bacteria (31).

It is important to highlight those two isolates (25 %) tested negative for the *saa* gene and none of the eight STEC strains tested positive for the *eae* gene. According to the literature, a Hsa protein member of the Hra family recently identified and described in LEE-negative STEC strains confers an adherent phenotype to *E. coli* HB101 strain (non-adherent) in epithelial cells, this adhesin (encoded in LAA pathogenicity island) could be important for the pathogenesis of LEE-negative strains (10,32). Likewise, other adhesins, such as F18 and EibG, rarely studied, have been described and could be present in these isolates (33,34).

All isolated STEC strains were shown to be non-O157; our results showed that they tested negative for serotypes O157, O26 and O45. In recent years, six non-O157 serotypes known as “the big six” have been recognized as a

growing public health concern (35). In the USA, non-O157 STEC serotypes are the leading cause of acute diarrhea over O157 strains, their incidence increased from 0.19 per 100,000 in 2007 to 0.79 per 100,000 in 2014 (13). Currently, at least 158 serogroups of *E. coli* carrying *stx* genes are known (36), and 129 O-serogroups have been associated with clinical cases of diarrhea in humans in sporadic infections and outbreaks (6).

In South America, STEC infections appear to be more common in the southernmost countries of the continent, where STEC surveillance is mandatory because STEC infections are a significant public health issue. In contrast, the magnitude of the problem is still unknown in other South American countries, including Colombia (37,38). A major presence of non-O157 strains has been evidenced in Colombia (18,22-24,39). Likewise, Calle *et al.* 2019 (40) conducted a study in five slaughterhouses that supply 50 % of the bovine cattle consumed in the country. They found serotype O45 was the most represented, followed by O121, O103 and O26. However, some serotypes were not identified, the serotype O157 was identified only in 4.8 % of the samples demonstrating the low prevalence of this serotype observed in other studies (23,41).

In this way, we demonstrate the presence of STEC non-O157 in ground beef in butcher shops of a township and identify the virulence factors of the isolated strains.

Given the recent importance of non-O157 serotypes (LEE-negative) and that in Colombia they seem to be the predominant serotypes, a greater effort should be made to surveillance STEC in the supply food chain and to identify the serotypes present in the country as well as their associated virulence factors. It should be clarified that cooking meat at temperatures higher than 70 °C achieves destruction of the bacteria and does not represent a risk to the consumer; however, since there is no surveillance of STEC-associated diseases in humans, there is no prevalence data that would allow us to know the current situation of this pathogen in Colombia.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Molecular Immunology Research Group (GYMOL) for all support for the present manuscript, provision of materials. We also thank the Reference Laboratory *Escherichia coli* (LREC), Lugo (Spain) for the reference strain *Escherichia coli* EDL933 reference strain.

References

1. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1989;2:15-38. <https://doi.org/10.1128/CMR.2.1.15>
2. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1998;11:142-201. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142>
3. Bauwens A, Bielaszewska M, Kemper B, Langehanenberg P, Bally G, Reichelt R, *et al.* Differential cytotoxic actions of Shiga toxin 1 and Shiga toxin 2 on microvascular and macrovascular endothelial cells. Thromb Haemost. 2011;105:515–28. <https://doi.org/10.1160/TH10-02-0140>
4. Pennington H. *Escherichia coli* O157. Lancet. 2010;376:1428-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60963-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60963-4)
5. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, *et al.* Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. Emerg Infect Dis. 2011;17:7-15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>

6. Valilis E, Ramsey A, Sidiq S, DuPont HL. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*—A poorly appreciated enteric pathogen: Systematic review. *Int J Infect Dis*. 2018;76:82-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.09.002>
7. Farfan MJ, Torres AG. Molecular mechanisms that mediate colonization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains. *Infect Immune*. 2012;80:903-13. <https://doi.org/10.1128/iai.05907-11>
8. Herold S, Paton JC, Paton AW. Sab, a novel autotransporter of locus of enterocyte effacement-negative Shiga-toxigenic *Escherichia coli* O113: H21, contributes to adherence and biofilm formation. *Infect Immun*. 2009;77:3234-43. <https://doi.org/10.1128/iai.00031-09>
9. Galli L, Miliwebsky E, Irino K, Leotta G, Rivas M. Virulence profile comparison between LEE-negative Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains isolated from cattle and humans. *Vet Microbiol*. 2010;143:307-313. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.11.028>
10. Montero DA, Velasco J, Del Canto F, Puente JL, Padola NL, Rasko DA. Locus of adhesion and autoaggregation (LAA), a pathogenicity island present in emerging Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains. *Sci Rep*. 2017;7:7011. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06999-y>
11. Michelacci V, Tozzoli R, Caprioli A, Martínez R, Scheutz F, Grande, L, *et al*. A new pathogenicity island carrying an allelic variant of the subtilase cytotoxin is common among Shiga toxin producing *Escherichia coli* of human and ovine origin. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:149-56. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12122>
12. Schmidt H, Zhang WL, Hemmrich U, Jelacic S, Brunder W, Tarr PI, *et al*. Identification and characterization of a novel genomic island integrated at selC in locus of enterocyte effacement-negative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2001;69:6863-73. <https://doi.org/10.1128/iai.69.11.6863-6873.2001>
13. Jure MA, Condorí MS, Terrazzino GP, Catalán MG, Campo AL, Zolezzi G, *et al*. Aislamiento y caracterización de *Escherichia coli* O157 en productos cárnicos bovinos y medias reses en la provincia de Tucumán. *Rev Argent Microbiol*. 2015;47:125–31. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.03.006>
14. Erickson MC, Doyle MP. Food as a vehicle for transmission of Shiga toxin–producing *Escherichia coli*. *J Food Prot*. 2007;70:2426-49. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-70.10.2426>
15. Hwang CA, Huang L. Dynamic analysis of competitive growth of *Escherichia coli* O157: H7 in raw ground beef. *Food Control*. 2018;93:251-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.06.017>
16. Kornacki JL, Gurtler JB, Stawick B. Compendium of methods for the microbiological examination of foods. Washington, D.C: American Public Health Association; 2013. p. 103.
17. Paton AW, Paton JC. Direct detection and characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* by multiplex PCR for *stx1*, *stx2*, *eae*, *ehxA*, and *saa*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:271-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.2.598-602.1998>
18. Quiguanás ES, Granobles CV, Arango BS, Giraldo V, Castaño JC. Isolation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in cattle stool and detection of virulence factors associated with its pathogenesis. *Infectio*. 2021;25:33-8. <https://doi.org/10.22354/in.v25i1.906>
19. Toro M, Rivera D, Jiménez MF, Díaz L, Navarrete P, Reyes A. Isolation and characterization of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) isolated from retail ground beef in Santiago, Chile. *Food Microbiol*. 2018;75:55-60. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.10.015>
20. Chen J, Griffiths MW. PCR differentiation of *Escherichia coli* from other Gram-negative bacteria using primers derived from the nucleotide sequences flanking the gene encoding the universal stress protein. *Lett Appl Microbiol*. 1998;27:369-71. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765X.1998.00445.x>
21. Bai J, Paddock ZD, Shi X, Li S, An B, Nagaraja TG. Applicability of a multiplex PCR to detect the seven major Shiga toxin–producing *Escherichia coli* based on genes that code for serogroup-specific O-antigens and major virulence factors in cattle feces. *Foodborne Pathog Dis*. 2012;9:541-8. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1082>
22. Herrera F, Santos J, Villamizar R. Primer reporte de *Escherichia coli* Productora de toxina Shiga no O157 que codifica el gen de la enterohemolisina en carne cruda en Colombia. *Arch Latinoam Nutr*. 2019;69:59-67. <https://doi.org/10.37527/2019.69.1.008>
23. Martínez AJ, Bossio CP, Durango AC, Vanegas MC. Characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* isolated from foods. *J Food Prot*. 2007;70:2843-6. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-70.12.2843>

24. Piedrahita D, Márquez T, Máttar S. Detección de *Escherichia coli* O157:H7 en poblaciones porcinas, canal bovina y productos cárnicos en el departamento de Córdoba. Rev MVZ Cordoba. 2001;6:119-26. <https://doi.org/10.21897/rmvz.532>
25. Elder RO, Keen JE, Siragusa GR, Barkocy GA, Koohmaraie M, Laegreid WW. Correlation of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 prevalence in feces, hides, and carcasses of beef cattle during processing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:2999-3003. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.2999>
26. Brichta DM, Guerini MN, Arthur TM, Bosilevac JM, Kalchayanand N, Shackelford SD, et al. *Salmonella* and *Escherichia coli* O157:H7 contamination on hides and carcasses of cull cattle presented for slaughter in the United States: an evaluation of prevalence and bacterial loads by immunomagnetic separation and direct plating methods. Appl Environ Microbiol. 2008;74:6289-97. <https://doi.org/10.1128/AEM.00700-08>
27. Edwards JR, Fung DY. Prevention and decontamination of *Escherichia coli* O157: H7 on raw beef carcasses in commercial beef abattoirs. J Rapid Methods Autom Microbiol. 2006;14:1-95. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4581.2006.00037.x>
28. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, Pulz M, Kuczius T, Ammon A, et al. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. J Infect Dis. 2002;185:74-84. <https://doi.org/10.1086/338115>
29. Jenkins C, Lawson AJ, Cheasty T, Willshaw GA, Wright P, Dougan G, et al. Subtyping intimin genes from enteropathogenic *Escherichia coli* associated with outbreaks and sporadic cases in the United Kingdom and Eire. Mol Cell Probes. 2003;17:149-56. [https://doi.org/10.1016/S0890-8508\(03\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0890-8508(03)00046-X)
30. Brusa V, Aliverti V, Aliverti F, Ortega EE, de la Torre JH, Linares LH, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef retail markets from Argentina. Front Cell Infect Microbiol. 2013;2:1-6. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00171>
31. Melli LJ, Ciocchini AE, Caillava AJ, Vozza N, Chinen I, Rivas M, et al. Serogroup-specific bacterial engineered glycoproteins as novel antigenic targets for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. J Clin Microbiol. 2015;53:528-38. <https://doi.org/10.1128/JCM.02262-14>
32. Montero DA, Canto FD, Velasco J, Colello R, Padola NL, Salazar JC, et al. Cumulative acquisition of pathogenicity islands has shaped virulence potential and contributed to the emergence of LEE-negative Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains. Emerg Microbes Infect. 2019;8:486-502. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1595985>
33. Lu Y, Lyoda S, Satou H, Itoh K, Saitoh T, Watanabe H. A new immunoglobulin-binding protein, EibG, is responsible for the chain-like adhesion phenotype of locus of enterocyte effacement-negative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Infect Immun. 2006;74:5747-55. <https://doi.org/10.1128/IAI.00724-06>
34. Rippinger P, Bertschinger HU, Imberechts H, Nagy B, Sorg I, Stamm M, et al. Designations F18ab and F18ac for the related fimbrial types F107, 2134P and 8813 of *Escherichia coli* isolated from porcine postweaning diarrhoea and from oedema disease. Vet Microbiol. 1995;45:281-95. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(94\)00141-I](https://doi.org/10.1016/0378-1135(94)00141-I)
35. Gould LH, Mody RK, Ong KL, Clogher P, Cronquist AB, Garman KN, et al. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000–2010: Epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. Foodborne Pathog Dis. 2013;10:453-60. <https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1401>
36. Ludwig JB, Shi X, Shridhar PB, Roberts EL, Debroy C, Phebus RK, et al. Multiplex PCR assays for the detection of one hundred and thirty-seven serogroups of shiga toxin-producing *Escherichia coli* associated with cattle. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:1-12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00378>
37. Torres AG. Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. 1st edition. Gewerbestrasse, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 384.
38. Torres AG. *Escherichia coli* diseases in Latin America — a 'One Health' multidisciplinary approach. Pathog Dis. 2017;75:ftx012. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx012>
39. Arango BS, Peña S, Castaño JC, Granobles CV. Characterization of six Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains carrying Stx2-phages from Colombia. Univ Sci. 2022;27:187-202. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC272.coss>

40. Calle A, Carrascal AK, Patiño C, Carpio C, Echeverry A, Brashears M. Seasonal effect on *Salmonella*, Shiga toxin-producing *E. coli* O157: H7 and non-O157 in the beef industry in Colombia, South America. *Heliyon*. 2021;7: e07547.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07547>
41. Rosado D, Bonivento J, Salcedo S, Molina A, Maestre R, García A. Determinación de *E. coli* biotipo 1 y *E. coli* O157: H7 en canal de carne bovina en plantas de beneficio del departamento del Atlántico (Colombia). *Rev Investig Vet Perú*. 2021;32: e18476.
<https://doi.org/10.15381/rivep.v32i3.18476>

Artículo original

Descripción angiográfica de los aspectos anatómicos y clínicos de la arteria interventricular anterior en un grupo de personas colombianas

Gustavo Pabón¹, Valentina Patiño¹, Guillermo Rivera²

¹ Programa de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

² Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

Introducción. La arteria interventricular anterior se origina en la coronaria izquierda, irriga la cara anterior de los ventrículos, el ápex y el tabique interventricular; es la segunda arteria más relevante del corazón.

Objetivo. Describir las características anatómicas y clínicas de la arteria interventricular anterior mediante angiografía.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio descriptivo con 200 reportes angiográficos de personas colombianas; se valoraron el origen, el trayecto y la permeabilidad de la arteria interventricular anterior, así como la dominancia coronaria. Se incluyeron datos relacionados con dolor precordial, infarto agudo de miocardio, dislipidemia y alteración electrocardiográfica. No fue posible hacer pruebas estadísticas, debido a la escasa prevalencia de variaciones anatómicas de dicha arteria.

Resultados. Se encontró una arteria interventricular anterior con su origen en el seno aórtico izquierdo, sin puente miocárdico, sin alteración de la permeabilidad y con dominancia izquierda. La frecuencia de los puentes fue del 2 % y la dominancia más frecuente fue la derecha en el 86 %. Se presentaron alteraciones de permeabilidad en el 43 % de los casos, las cuales afectaron principalmente al S13. El 25 % de los pacientes presentó dolor precordial; el 40 %, alteraciones ecocardiográficas; el 5 %, cardiopatía isquémica, y el 59 %, alguna alteración electrocardiográfica.

Conclusiones. Las variaciones en el origen de la arteria interventricular anterior son poco prevalentes, según reportes de Chile, Colombia y España. Los puentes miocárdicos de esta arteria fueron escasos respecto a otros estudios, lo cual sugiere mejor especificidad de los hallazgos de la angiografía o de la disección directa. La permeabilidad coronaria se valora con la escala TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*); puntajes de 0 y 1 indican una lesión oclusiva asociada con cardiopatía isquémica. La dominancia coronaria más frecuente, según diversas técnicas, es la derecha, seguida de la izquierda en hombres y de una circulación balanceada en mujeres.

Palabras clave: anomalías de los vasos coronarios; puente miocárdico; enfermedad de la arteria coronaria; angiografía coronaria; dolor en el pecho.

Angiographic description of the anatomy and clinical aspects of the anterior interventricular artery in a group of Colombians individuals

Introduction. The anterior interventricular artery originates from the left coronary artery and irrigates the anterior surface of the ventricles, apex, and interventricular septum, making it the second most relevant artery of the heart.

Objective. To describe the anatomical and clinical aspects of the anterior interventricular artery through angiography.

Materials and methods. A descriptive study was conducted using 200 angiographic reports of Colombian individuals. The anterior interventricular artery's origin, course, patency, and coronary dominance were evaluated. Data related to chest pain, acute myocardial infarction, dyslipidemia, and electrocardiographic abnormalities were included. Statistical tests could not be performed due to this artery's low prevalence of anatomical variations.

Results. One anterior interventricular artery was found to have originated from the left coronary sinus without a myocardial bridge, with no alteration in permeability, and with left dominance. The frequency of bridges was 2%, and the most frequent dominance was right in 86%; permeability alterations occurred in 43% mainly affecting S13. Twenty-five per cent presented chest pain; 40%, echocardiographic alterations; 5%, ischemic heart disease, and 59%, electrocardiographic alterations.

Conclusions. Variations of origin of the anterior interventricular artery have a low prevalence according to reports from Chile, Colombia, and Spain. anterior interventricular artery myocardial bridges were scarce compared to other studies, suggesting better specificity of computed tomography angiography or direct dissection for these findings. The assessment of coronary permeability is graded with the thrombolysis in myocardial infarction scale; values 0 and 1 indicate occlusive lesion associated with ischemic heart

Recibido: 14/06/2023

Aceptado: 23/10/2023

Publicado: 03/11/2023

Citación:

Pabón G, Patiño V, Rivera G. Descripción angiográfica de los aspectos anatómicos y clínicos de la arteria interventricular anterior en un grupo de personas colombianas. Biomédica. 2023;43:483-91. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7080>

Correspondencia:

Guillermo Rivera, Calle 18 N°118-250, edificio Raúl Posada, oficina 2.14
Teléfono: (+57) (320) 698 1980
grivera@javerianacali.edu.co

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron en forma sustancial al diseño, análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica del contenido.

Financiación:

No hubo ninguna.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses de ningún tipo.

disease. According to various techniques, the most frequent coronary dominance the right, followed by the left in men and balanced circulation in women.

Key words: coronary vessel anomalies; myocardial bridging; coronary artery disease; coronary angiography; chest pain.

El conocimiento detallado de los aspectos anatómicos y las consideraciones clínicas de la arteria interventricular anterior es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial coronaria que es la tercera causa de morbilidad mundial y la primera en Colombia (1).

La interventricular anterior es una de las principales arterias que irrigan el corazón; se origina en la arteria coronaria izquierda, discurre por el espacio subepicárdico sobre el surco interventricular anterior, y se divide en los segmentos S12, S13 y S14 (2). Emite ramas que irrigan la pared anterior del ventrículo izquierdo, los dos tercios anteriores del tabique interventricular y el ápex cardíaco (3).

Las variaciones del origen de la arteria interventricular anterior oscilan entre el 0,6 y el 1,3 %; incluyen su origen directo en el seno aórtico izquierdo o el derecho, en el tronco común con la coronaria derecha y en el tronco pulmonar. Pocas veces son asintomáticas, ya que se relacionan con cardiopatía isquémica e, incluso, muerte súbita (4-7). La permeabilidad de la arteria interventricular anterior se puede valorar mediante una técnica angiográfica. La disminución de la luz arterial se relaciona con dolor precordial; si la obstrucción es igual o superior al 70 %, requiere de intervencionismo, por el riesgo de infarto miocárdico ventricular izquierdo y de bloqueo aurículo-ventricular asociado con lesión del fascículo auriculoventricular, también conocido como haz de His (8).

La información disponible en los textos de anatomía descriptiva sobre la arteria interventricular anterior, o arteria descendente anterior izquierda, que se usa como insumo para la formación de estudiantes de pregrado y posgrado en medicina y otras ciencias de la salud, suele limitarse a la descripción del origen anatómico normal y de un solo patrón de ramificación (9,10).

En el presente artículo, se describen aspectos más detallados de variables como el trayecto, la permeabilidad y la relación de esta arteria con el tipo de dominancia coronaria, los cuales pueden contribuir a un conocimiento más completo de una de las arterias del corazón con mayor relevancia clínica. El compromiso estructural y funcional de la arteria interventricular anterior, que se relaciona con enfermedad arterial coronaria responsable de una gran tasa de morbilidad, requiere de conocimientos detallados y precisos, a partir de la medicina basada en la evidencia científica (4). Por lo tanto, la información aquí descrita, que se ha fundamentado en una investigación descriptiva, aporta datos estructurales y clínicos que podrán ser tenidos en cuenta al momento de prestar servicios de salud a la persona con cardiopatía asociada con lesión arterial.

Esta información es crucial para el equipo de profesionales de la salud responsables de la valoración, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de personas con enfermedad arterial coronaria. Este estudio también beneficia a los morfólogos y fisiólogos, porque aporta datos más detallados sobre los aspectos anatómicos y de la luz de la arteria interventricular anterior respecto no solo de su origen, sino de su trayecto, permeabilidad por cada uno de los tres segmentos valorados e intervenidos en hemodinamia, de lo que no hay reportes en otras investigaciones en población colombiana.

El objetivo de este artículo fue describir los aspectos anatómicos de la arteria interventricular anterior por técnica angiográfica; dichos aspectos incluyen el origen, el trayecto, la dominancia y la permeabilidad. Además, se describen algunas manifestaciones clínicas como isquemia, dolor precordial y enfermedad arterial coronaria, derivadas de las afecciones estructurales por alteración de su permeabilidad y de su relación con los tres tipos de dominancia comparativa por sexo.

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo de corte transversal, con 284 reportes de angiografías coronarias practicadas en el año 2022 en una clínica de gran complejidad del suroccidente colombiano. Se excluyeron los reportes de procedimientos realizados a personas nacidas fuera de Colombia, con antecedentes de cirugía de revascularización coronaria o con cateterismo coronario incompleto, quedando una muestra de 200 reportes angiográficos.

De cada reporte angiográfico, se obtuvieron variables cualitativas nominales como: sexo, antecedentes personales de salud que incluyeron dolor precordial y cardiopatía isquémica, dominancia coronaria y datos descriptivos de la arteria interventricular, como origen, trayecto y permeabilidad en sus segmentos S12, S13 y S14. Se consideró normal el origen anatómico común en el tronco de la arteria coronaria izquierda, de la circunfleja izquierda (*ramus circumflexus*) y la interventricular anterior (arteria descendente anterior izquierda). La permeabilidad coronaria se evaluó mediante la escala de flujo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) y la dominancia coronaria se clasificó en derecha, izquierda o balanceada, siguiendo los criterios de Schlesinger.

Los datos se digitalizaron en una base sistematizada en Microsoft Excel para su tabulación y la obtención de porcentajes. Las imágenes angiográficas con variaciones anatómicas de la arteria interventricular anterior se analizaron con el *software* ACOM PC Lite de Siemens.

El desarrollo del presente estudio fue avalado por el comité institucional de revisión de ética humana de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, y la investigación fue clasificada sin riesgo conforme a lo definido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. La información de los reportes angiográficos se manejó según lo dispuesto en la Resolución 1995 de 1999 del Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Después de analizar los reportes de las 200 angiografías coronarias, se determinó que el 70,5 % correspondían a hombres y el 29,5 % a mujeres, con un promedio de edad de 64,22 (desviación estándar, DE: 11,22) años. El origen anatómico de la arteria interventricular anterior fue normal en el 99,05 % de la muestra, con una sola variación en una mujer; en ella, la arteria se originó en un orificio independiente localizado en el seno aórtico izquierdo y el tronco principal de la arteria coronaria izquierda estaba ausente, (figura 1).

El trayecto arterial más frecuente fue de tipo subepicárdico en el 98 % de los casos, con excepción de cuatro (2 %), tres hombres y una mujer, en quienes se identificó y reportó un puente muscular del segmento 13 o segmento intermedio de la arteria interventricular anterior. El 86 % de casos correspondió a dominancia coronaria derecha con origen normal de arteria interventricular anterior. Este tipo de dominancia fue la más frecuente

en ambos sexos; sin embargo, la segunda dominancia más frecuente para hombres fue la izquierda, mientras que, para mujeres, fue del tipo balanceada. El caso de la arteria interventricular anterior con origen anómalo mostró dominancia izquierda.

La permeabilidad arterial fue normal en el 57 % del total de la muestra; se observaron alteraciones en la luz arterial en el 43 % de casos, con mayor frecuencia en los hombres. El segmento arterial más afectado fue el 13 o intermedio en hombres y el 12 o proximal en mujeres. El compromiso de un solo segmento arterial fue lo más frecuente, seguido del compromiso bisegmentario (cuadro 1).

Las causas más frecuentes de alteración de la permeabilidad correspondieron a placa arteriosclerótica, coágulo o trombo que, en algunos casos, fueron tratadas con análogos de los salicilatos, como el agrastat, con angioplastia y con implantación de endoprótesis vascular convencional o medicada. Los casos más graves se remitieron para presentarlos en una junta cardioquirúrgica. El 25 % de las personas, 40 hombres y 10 mujeres, presentaron dolor precordial. En el 40 %, se reportaron alteraciones ecocardiográficas, el 5 % presentó isquemia cardíaca y, el 59 %, alteración del trazado electrocardiográfico.

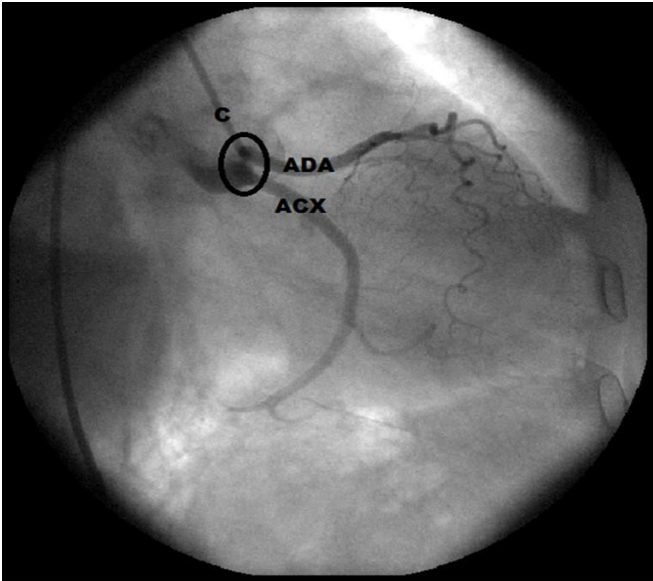


Figura 1. Imagen angiográfica con cateterismo. En el seno aórtico izquierdo no hay arteria coronaria izquierda y se identifican dos orificios independientes para dar origen a la arteria interventricular anterior y a la circunfleja izquierda.

Cuadro 1. Distribución de la permeabilidad de la arteria interventricular anterior según el sexo

Sexo	Permeabilidad		Segmento afectado*			Segmentos afectados**		
	Normal	Alterada	S12	S13	S14	1	2	3
Hombres	37,5 %	33 %	32	36	14	47	16	3
Mujeres	19,5 %	10 %	12	11	3	15	3	2

* Se refiere al número de casos con obstrucción en los segmentos 12, 13 y 14 de la arteria interventricular anterior.

** Se refiere al número de casos con obstrucción en 1, 2 o 3 segmentos de la arteria interventricular anterior.

Cuadro 2. Relación entre el tipo de dominancia coronaria y permeabilidad de la arteria interventricular anterior

Dominancia coronaria	AIA permeable		AIA obstruida	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Derecha	65	36	58	14
Izquierda	8	1	6	3
Balanceada	2	2	2	3

AIA: arteria interventricular anterior

Cuadro 3. Relación entre el dolor precordial con lesión segmentaria obstructiva de la arteria interventricular anterior y dominancia coronaria

Dolor precordial	Segmento AIA obstruido			Dominancia coronaria		
	S12	S13	S14	Derecha	Izquierda	Balanceada
Hombres	7	11	2	34	5	1
Mujeres	2	0	0	10	0	0

AIA: arteria interventricular anterior

Cuatro casos presentaron alteración de tipo puente miocárdico en el trayecto de la arteria interventricular anterior: dos con dominancia derecha, uno con dominancia izquierda y otro con dominancia balanceada. Los dos casos con dominancia derecha presentaron dolor precordial; uno de los casos presentó oclusión de dos segmentos coronarios, con diagnóstico de infarto agudo del miocardio.

Al comparar la frecuencia del tipo de dominancia coronaria con la permeabilidad de la arteria interventricular, se encontró que, proporcionalmente, la codominancia o circulación balanceada es la que más frecuentemente se relaciona con lesiones obstructivas, más frecuentes en mujeres; la dominancia derecha es la que menos se relaciona con obstrucción (cuadro 2).

En la mayoría de los casos, el dolor precordial fue concomitante con una lesión obstructiva de la arteria interventricular anterior, en hombres, del segmento 13 y, en mujeres, del 12. Según la irrigación coronaria, el dolor precordial se presentó principalmente en casos con dominancia derecha (cuadro 3).

Discusión

Las variaciones anatómicas del origen de las arterias coronarias tienen una baja prevalencia en la población mundial. En Chile, Ugalde *et al.* desarrollaron un estudio prospectivo en 10.000 pacientes sometidos a angiografía coronaria y reportaron 1,29 % de anomalías en el origen de las arterias coronarias que, en el 0,8 % de los casos, involucraba a la arteria interventricular anterior con origen en el seno aórtico derecho, sin ningún otro tipo de variación para este vaso sanguíneo (11).

En España, Sarria *et al.* realizaron un estudio descriptivo con 1.180 angiotomografías y reportaron variaciones en el origen arterial coronario en el 2,2 %; el 15 % correspondió a ausencia del tronco coronario izquierdo, es decir, a un origen independiente de la arteria interventricular anterior y la circunfleja en el seno aórtico izquierdo, lo cual concuerda con la única variación de origen reportada en el presente estudio (12).

Kosar *et al.* evaluaron 700 reportes de angiotomografía coronaria con un porcentaje de variación del origen del 3,9 %; en el 0,4 % de estos casos, la

arteria interventricular anterior se originó en un orificio independiente en el seno aórtico izquierdo (13).

Estos estudios referenciados mostraron hallazgos similares a los de la presente investigación, la cual mostró una muy pequeña prevalencia de variación del origen anatómico de las coronarias, que involucró la arteria interventricular anterior con origen independiente en el seno aórtico izquierdo. El trayecto normal de la interventricular anterior, al igual que las demás ramas de las arterias coronarias, es de tipo subepicárdico, es decir, entre el epicardio y el miocardio, donde se encuentran rodeadas por tejido conjuntivo adiposo, denominado grasa subepicárdica. Las variaciones del trayecto arterial coronario más frecuentes, son de tipo intramiocárdico o puente miocárdico, es decir, la arteria penetra en el espesor del músculo estriado cardíaco y lo atraviesa en alguno de sus segmentos o, incluso, en todo su recorrido (14). Los reportes angiográficos del presente estudio no refirieron el grado de profundidad del puente miocárdico; sin embargo, la única arteria afectada fue la interventricular anterior, tal como lo sugiere Pérez (15).

En Colombia, Ballesteros *et al.* realizaron un estudio descriptivo observacional en 154 corazones, que fueron disecados e inyectados con resina en sus arterias coronarias. Encontraron 92 puentes miocárdicos en diferentes segmentos arteriales de 62 corazones. La arteria con mayor cantidad de puentes fue la interventricular anterior, en sus segmentos 12 y 13 (16). En Brasil, Sousa *et al.* disecaron la arteria interventricular anterior de 30 corazones humanos y reportaron puentes miocárdicos en el 46,7 %, los cuales afectaban principalmente a los segmentos 13 y 12 (17).

Al comparar los hallazgos de puentes musculares reportados en estos dos informes con los del presente estudio, hay una diferencia importante. Es probable que la identificación de los puentes miocárdicos mediante procedimientos angiográficos se dificulte más que con la disección directa, sobre todo cuando se trata de puentes parcialmente tunelizados o delgados. En un estudio descriptivo por medio de angiotomografía computarizada de 393 pacientes, De Agustín *et al.* encontraron 86 puentes en 82 pacientes, en el 87,2 % de los cuales se involucró a la arteria interventricular anterior; los puentes miocárdicos se asociaron con miocardiopatía (18).

En los estudios anatómicos se describe la dominancia coronaria derecha como la más frecuente (85 %), lo que concuerda con el 86 % de los reportes del presente estudio. También, concuerda con un estudio descriptivo directo en población mestiza colombiana, en el cual se encontró dominancia derecha en el 83,7 % de los casos, seguida de circulación balanceada en el 9,2 % (19). Según Ballesteros *et al.*, el 56 % de los puentes miocárdicos se presentó en casos de circulación balanceada y, el 39,3 %, en casos de dominancia derecha; la arteria interventricular anterior fue la más comprometida (16).

Estos hallazgos coinciden con los del presente estudio en que la arteria interventricular anterior es la que muestra mayor cantidad de puentes miocárdicos; sin embargo, la dominancia que más se asoció con el hallazgo de puentes fue la derecha. La influencia de la dominancia coronaria izquierda en el dolor precordial asociado con isquemia en la cara anterior del ventrículo izquierdo y el ápex cardíaco, irrigados por la arteria interventricular anterior, tiene valor clínico para el pronóstico a largo plazo del paciente con este tipo de cardiopatía (20).

El flujo sanguíneo en la arteria interventricular anterior es vital para el suministro de oxígeno y nutrientes al fascículo auriculoventricular o haz de His, y al miocardio apical y el de la cara anterior del ventrículo izquierdo; por tanto, la alteración de su permeabilidad se asocia con cardiopatía isquémica, infarto del miocardio y alteración de la conducción eléctrica en los ventrículos. La escala TIMI se utiliza en cardiología intervencionista al evaluar la permeabilidad de las arterias coronarias y determinar el flujo sanguíneo que llega al músculo cardíaco. Su puntaje va de 0 a 3: 0 es ausencia de flujo; 1, flujo mínimo o inapreciable; 2, flujo lento pero sostenido; y 3, flujo normal (21). En la revisión de Dattoli *et al.*, la angiografía demostró alteración de la permeabilidad coronaria con compromiso de la arteria interventricular anterior en el 71,5 % de los casos, y dicha lesión se asoció con infarto agudo de miocardio en el 6 al 12 % de los pacientes y que dichos hallazgos suelen ser cada vez más frecuentes en personas menores de 45 años con antecedentes de tabaquismo y dislipidemia (22).

Algunas de las indicaciones para la angiografía coronaria son los cambios electrocardiográficos del ST, el dolor precordial y la alteración de la prueba de esfuerzo. No obstante, no todos los procedimientos angiográficos en este tipo de pacientes indican alteración de la permeabilidad coronaria. Las personas con dolor precordial e isquemia miocárdica, sin obstrucción de las arterias coronarias, se pueden asignar a otros grupos, uno con infarto miocárdico, denominado MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*), y otro con angina e isquemia, llamado INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) (23). Estas asociaciones son importantes; en el presente estudio, el 16 % de las personas con alteraciones electrocardiográficas no presentaron ninguna lesión obstructiva en la arteria interventricular anterior.

Pérez-Riera *et al.* describieron el caso de una mujer de 73 años con antecedentes de dislipidemia, prediabetes e hipertensión arterial, con signos de taquicardia sinusal y extrasístole ventricular en el electrocardiograma; su angiotomografía coronaria demostró una lesión obstructiva del S12 de la arteria interventricular anterior. Se implantó una endoprótesis vascular (*stent*) medicada y la paciente mejoró. Esto es un claro indicador de la importancia de la arteria interventricular anterior en el sistema de conducción cardíaco por la irrigación proporcionada al fascículo aurículo-ventricular (8).

Montero-Cabezas *et al.* presentaron dos casos de enfermedad obstructiva de la arteria interventricular anterior, precedida por depresión del segmento ST en el electrocardiograma, aunque la indicación de procedimientos de intervencionismo e, incluso, de cirugía de revascularización de urgencia, se asocia con elevación de dicho segmento ST en personas con dolor precordial y oclusión coronaria. Por lo tanto, no siempre el trazado del electrocardiograma se asocia con alteración de la permeabilidad coronaria (4).

Las variaciones anatómicas del origen de la arteria interventricular anterior fueron poco frecuentes; en el presente estudio, se presentó en el 0,5 % de los casos. Según los conocimientos actuales, ocupan el cuarto lugar entre el grupo de variaciones coronarias. En primer lugar, está la arteria coronaria con origen en el seno contralateral; en segundo lugar, la arteria coronaria única; y en tercer lugar, la arteria coronaria derecha originada en la interventricular anterior.

El trayecto normal de las arterias coronarias es subepicárdico; es decir, entre el epicardio y miocardio. Sin embargo, los puentes musculares se consideran la principal variación del trayecto coronario que, en el caso de la

arteria interventricular anterior, representó el 2 %; en otros estudios, este tipo de variante del trayecto arterial se reporta hasta en el 47 % de los casos.

La dominancia coronaria derecha presentó la mayor asociación con el dolor precordial. La dominancia en la irrigación influyó sobre la presencia de puentes musculares, pero sí se correlacionó con alteración de la permeabilidad en mujeres con circulación balanceada; la dominancia derecha fue la que con menor frecuencia se relacionó con obstrucción de la arteria interventricular anterior.

Los hallazgos del presente estudio no difirieron de los de otros reportes de otras partes del mundo, respecto a prevalencias de origen anatómico normal y variante, dominancia coronaria y alteración de la permeabilidad. Se considera novedosa en este estudio, la descripción de cada uno de los tres segmentos de la arteria interventricular anterior, que, finalmente, son los que se valoran clínicamente mediante hemodinamia y cardiología intervencionista, para la toma de decisiones en pacientes con cardiopatía isquémica.

Agradecimientos

A Freddy Moreno Gómez, por su asesoramiento metodológico.

Referencias

1. Corcho D, Urrego J, Suárez C, Barbosa J, Vargas C, Suárez E, *et al.* Indicadores básicos de salud 2022. Situación en Colombia. Fecha de consulta: 22 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFL/indicadores-basicos-salud-2022.pdf>.
2. Moscucci M. Grossman & Baim's Cardiac catheterization, angiography, and intervention. 8th edition. Michigan: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 672-4.
3. Bastarrika G, Alonso A, Azcárate P, Castaño S, Pueyo J, Alegría E. Anatomía normal, variantes anatómicas y anomalías del origen y trayecto de las arterias coronarias por tomografía computarizada multicorte. Radiología. 2008;50:197-206. [https://doi.org/10.1016/S0033-8338\(08\)71965-9](https://doi.org/10.1016/S0033-8338(08)71965-9)
4. Montero-Cabezas J, van der Kleij F, Karalis I, Schaliij M. Oclusión aguda de la arteria descendente anterior proximal con patrón electrocardiográfico inusual: no todo es ascenso del ST. Rev Esp Cardiol. 2015;68:541-3. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.02.014>
5. Rodríguez Y, Alves A, Pessuti F, Weinert M. Fístula entre la arteria coronaria descendente anterior y el tronco de la arteria pulmonar: Reporte de un caso clínico. Gac Médica Boliv. 2015;38:55-7.
6. Kasprzak J, Al-Shaibi K, Ahmed W, Chamsi-Pasha H, Nosir Y. Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda: inusual coincidencia de arteria pulmonar como origen de la arteria descendente anterior y arteria circunfleja originada en el seno derecho de Valsalva. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1107-8. <https://doi.org/10.1157/13126056>
7. Martínez-Cano C, Romero-Seguro S, Ramírez-Ramos C, Echeverry D, Bolívar-Mejía L. Anomalous origin of the anterior descending artery. Rev Colomb Cardiol. 2022;29:106-10. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M22000125>
8. Pérez Riera G, Barbosa Barros R, Daminello Raimundo R, de Abreu L, Nikus K. Transient left septal fascicular block and left anterior fascicular block as a consequence of proximal subocclusion of the left anterior descending coronary artery. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019;24:e12546. <https://doi.org/10.1111/anec.12546> <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>
9. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Tomo 2. Quinta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2019. p. 880-3.
10. Drake R, Vogl W, Mitchell A. Gray, Anatomía para estudiantes. Cuarta edición. Barcelona: Editorial Elsevier; 2020. p. 20-5.
11. Ugalde H, Ramírez A, Ugalde D, Farias E, Silva A. Nacimiento anómalo de las arterias coronarias en 10.000 pacientes adultos sometidos a coronariografía. Rev Med Chile. 2010;138:7-14. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000100001>

12. Sarria S, Artech E, Certo M, Fernández G. Valoración mediante TC multidetector de las variantes anatómicas en las arterias coronarias. *Colomb Med*. 2007;38:263-73.
13. Koşar P, Ergun E, Öztürk C, Koşar U. Anatomic variations, and anomalies of the coronary arteries: 64-slice CT angiographic appearance. *Diagnostic Interv Radiol*. 2009;15:275-83. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.2550-09.1>
14. Sternheim D, Power D, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial bridging: Diagnosis, functional assessment, and management: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2196-212. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859>
15. Pérez G. Puente muscular de la arteria descendente anterior. Fecha de consulta: 2 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.siacardio.com/editoriales/sindrome-coronario-agudos/puente-muscular-de-la-arteria-descendente-anterior/>
16. Ballesteros-Acuña LE, Ramírez-Aristeguieta LM, Saldarriaga B. Descripción morfológica e implicaciones clínicas de puentes miocárdicos: un estudio anatómico en colombianos. *Arq Bras Cardiol*. 2008;92:249-55. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000400002>
17. Sousa C, Soares F, Buarque L, Da Rocha A, Alencar R, Olave E. Aspectos anatómicos y biométricos de los puentes de miocardio y sus relaciones con la arteria interventricular anterior y venas adyacentes. *Int J Morphol*. 2006;24:279-84. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022006000300025>
18. De Agustín J, Marcos P, Fernández C, Bordes S, Feltes G, Almería C, *et al*. Puente miocárdico evaluado mediante tomografía computarizada multidetectores: posible causa del dolor torácico en pacientes más jóvenes con baja prevalencia de dislipemia. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:885-90. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.013>
19. Ballesteros L, Corzo E, Saldarriaga B. Determinación de la dominancia coronaria en población mestiza colombiana. Un estudio anatómico directo. *Int J Morphol*. 2007;25:483-91. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022007000300003>
20. Abu E, Castiñeira M, González V, Raposeiras S, Abumuaileq R, Peña C, *et al*. Dominancia coronaria y pronóstico a largo plazo de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:19-27. <https://doi.org/10.1016/J.recesp.2015.04.010>
21. Pérez A, Fernández F, Cuellas J, Michael C. Coronariografía: más allá de la anatomía coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:596-608. <https://doi.org/10.1157/13089747>
22. Dattoli C, Jackson C, Gallardo A, Gopar R, Araiza D, Arias A. Acute myocardial infarction: Review on risk factors, etiologies, angiographic characteristics, and outcomes in young patients. *Arch Cardiol Mex*. 2021;91:485-92. <https://doi.org/10.24875/ACME.M21000254>
23. Cohen H, Iglesias R, Duronto E, Lescano A, Campisi R, Deviggiano A, *et al*. isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas: Minoca-Inoca. Revisión para la toma de decisiones. *Medicina*. 2020;80:253-70.

Original article

Frequency of strongyloidiasis and associated factors: Analysis of 13 years of laboratory results in a tertiary referral hospital in Honduras, 2010-2022

Jorge García-Aguilar, Jackeline Alger

Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras

Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal, Tegucigalpa, Honduras
Asociación Hondureña de Parasitología, Tegucigalpa, Honduras

Introduction. The frequency of detected strongyloidiasis is affected by the selected laboratory method in the studied population. Considering that Honduras has few community-based studies, the analysis of the laboratory record data can provide information helping to understand this parasitosis.

Objective. To estimate the frequency and to identify the factors associated with strongyloidiasis, analyzing the laboratory records of the *Servicio de Parasitología* at *Hospital Escuela* in Tegucigalpa (Honduras) between 2010 and 2022.

Materials and methods. We carried out a descriptive, cross-sectional, analytical study. The laboratory diagnosis consisted of stool samples' examination by direct smear and modified Baermann technique. We estimated frequencies and percentages. The statistical association was calculated with prevalence ratios and a 95% confidence interval. Software R, version 4.2.0, and epiR package, version 2.0.46, were used to perform the analysis.

Results. The frequency of strongyloidiasis was 0.29% (112/38,085). It was higher with the modified Baermann technique (0.87%; 40/4,575) among male patients (0.44%; 70/15,758). Regarding the age, strongyloidiasis was higher in the 20-40 years old group (0.41%; 28/6,886) with direct smear and 41-61 years old (1.14%; 14/1,232) group with the modified Baermann technique. Among the factors associated with strongyloidiasis were age between 20 and 61 years old (PR=2.26, CI_{95%}=1.53-3.31), male patients (PR=2.34, CI_{95%}=1.60-3.44), mucus (PR=1.86, CI_{95%}=1.22-2.83) and Charcot-Leyden crystals in stool (PR=8.47, CI_{95%}=5.14-13.96); watery stool (PR=2.39, CI_{95%}=1.55-3.68), and other helminthiasis (PR=6.73, CI_{95%}=3.98-11.38). Associated factors to cases detected with the modified Baermann technique were outpatient consultation (PR=4.21, CI_{95%}=1.91-9.28) and formed stools (PR=3.99, CI_{95%}=1.94-8.19).

Conclusions. The modified Baermann technique increased the detection of strongyloidiasis almost four times. Most cases were distributed among male adults. The cases diagnosed exclusively with the modified Baermann technique have differences from those with observed larvae in the direct smear. It is necessary to develop community-based population studies.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*; helminthiasis; strongyloidiasis; parasitic diseases; Honduras.

Frecuencia de estrongiloidiasis y factores asociados: análisis de 13 años de resultados de laboratorio en un hospital de tercer nivel de Honduras, 2010-2022

Introducción. La detección de estrongiloidiasis depende del método de diagnóstico utilizado y la población estudiada. Dado que en Honduras hay pocos estudios poblacionales, el análisis de los datos de laboratorio puede generar información que ayude a entender esta parasitosis.

Objetivo. Estimar la frecuencia e identificar los factores asociados a la estrongiloidiasis mediante el análisis de los registros de laboratorio del Servicio de Parasitología del Hospital Escuela en Tegucigalpa (Honduras) durante el periodo 2010-2022.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal y analítico. El diagnóstico de laboratorio consistió en el análisis de muestras de heces con los métodos directo y Baermann modificado. Se estimaron frecuencias y porcentajes, y la asociación estadística se calculó con razón de prevalencia e intervalos de confianza del 95 %. Se utilizaron los programas R, versión 4.2.0, y el paquete epiR, versión 2.0.46, para ejecutar los análisis estadísticos.

Resultados. La frecuencia general de estrongiloidiasis fue 0,29 % (112/38.085). Dicha frecuencia de detección fue mayor con el método de Baermann modificado (0,87 %; 40/4.575), entre pacientes masculinos (0,44 %; 70/15.758). También fue mayor en el rango de edad 20-40 años (0,41%; 28/6.886) por examen directo y entre los 41-61 años (1,14%;

Received: 09/06/2023

Accepted: 14/11/2023

Published: 11/12/2023

Citation:

García-Aguilar J, Alger J. Frequency of strongyloidiasis and associated factors: Analysis of 13 years of laboratory results in a tertiary referral hospital in Honduras, 2010-2022. Biomédica. 2023;43:492-505.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7086>

Corresponding author:

Jorge García-Aguilar, Hospital Escuela, Boulevard Suyapa, Calle La Salud, Tegucigalpa, Honduras
Phone: (504) 9704 4797
garciaaguilarjorge@gmail.com

Author's contributions:

Both authors contributed to the study's conception of the main idea, the statistical analysis development, and the articles' approvals.

Funding:

This study was funded by the authors.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest.

14/1.232) con el método de Baermann modificado. Entre los factores asociados con la estrongiloidiasis se encontraron: edad entre los 20 y los 61 años (RP=2,26; IC_{95%}=1,53-3,31), sexo masculino (RP=2,34; IC_{95%}=1,60-3,44), moco (RP=1,86; IC_{95%}=1,22-2,83) y cristales de Charcot-Leyden en heces (RP=8,47, IC_{95%}=5,14-13,96), heces líquidas (RP=2,39, IC_{95%}=1,55-3,68) y otras helmintiasis (RP=6,73, IC_{95%}=3,98-11,38). Como factores asociados a los casos detectados con el método de Baermann modificado están consulta externa (RP=4,21, IC_{95%}=1,91-9,28) y heces formadas (RP=3,99, IC_{95%}=1,94-8,19).

Conclusiones. El método de Baermann modificado aumentó la frecuencia de detección de estrongiloidiasis casi cuatro veces. La mayoría de los casos se distribuyeron entre pacientes masculinos adultos. Los casos diagnosticados exclusivamente con el método de Baermann modificado tuvieron diferencias con los casos diagnosticados por examen directo. Es necesario realizar estudios poblacionales.

Palabras clave: *Strongyloides stercoralis*, helmintiasis; estrongiloidiasis; enfermedades parasitarias; Honduras.

Strongyloidiasis, a parasitosis caused by the nematode *Strongyloides stercoralis*, has a global distribution. It is frequent in tropical and subtropical regions, especially those with poor sanitation, where 10-40% of the population may be infected. Strongyloidiasis is considered a neglected tropical disease (1). In 2017, the global prevalence was estimated at 8.1% (613.9 million individuals). The highest prevalence is reported in Southeast Asia (12.1%), followed by Africa (10.3%), America (6.9%), the Mediterranean basin (5.8%) and Europe (2.8%) (2). In America, most cases are concentrated in Central America and northern South America, with prevalence ranging from 15-18% (2) and 0.01-28% in other regions of the continent, depending on the population and the laboratory methodology (3).

The common underreporting of this parasitosis is due to the lack of standardization and application of laboratory methods with adequate sensitivity, especially in latent infections where the larvae excretion is low and intermittent (4). Several laboratory methods can be used to diagnose strongyloidiasis, with different levels of complexity. The parasitological methods include the direct smear, formalin-ethyl acetate, Harada-Mori, Koga (agar migration), and Baermann (classical and modified). The latter has good sensitivity and is easy to run. Immunological methods for antibody detection have a higher sensitivity, but there are reports of cross-reactions, and the lack of a gold standard does not allow an adequate evaluation of sensitivity and specificity, whence these methods could overestimate this parasitosis. Molecular methodologies (PCR and qPCR) have been described with a specificity close to 100%, but a variable sensitivity, in some cases lower than that of the parasitological methods (5-7).

Most *S. stercoralis* infections are chronic and asymptomatic. However, in immunosuppressive conditions, a patient can develop hyperinfection syndrome, defined as an increase in the autoinfection rate, showing a higher number of larvae in stools and migration through the lungs, producing bacteremia, pneumonia, and gastrointestinal symptoms. In these cases, the mortality rate is 85-100%, having as a risk factor corticosteroid use (and other immunosuppressive drugs), HTLV-1 infections, malignancy, hematologic disorders (lymphoma, leukemia, etc.), and alcoholism (1,8,9). Recently, the infection has been observed after treatment of pneumonia by COVID-19 (9).

In Honduras, there is limited information about this parasitosis. Some reports using the modified Baermann technique showed a prevalence of 2.7-24%, depending on the studied population (10). In 2014, a 0.35% prevalence was reported among school-aged children participating in a soil-transmitted helminthiasis survey without specifying the diagnostic method (11). There are

also reports of hyperinfection syndrome with fatal outcomes (12,13). Local evidence suggests that risk factors for this parasitosis include housing with a case, institutionalized population or inmates, alcoholism, and HIV/AIDS (10).

On the other hand, there is underreporting of the cases due to inadequate diagnostic methodology for widespread use and the lack of medical suspicion. A study conducted in 2012 showed that the Baermann method is only performed by 5.7% out of 35 clinical laboratories, public and private, in Tegucigalpa, the capital city, and only 14.3% knew about its usefulness. The direct smear is the method most used to diagnose intestinal parasites. The infrequent medical suspicion was another reason to dismiss other laboratory methods (14). Most reports are observations on hospital-based populations. Because of the lack of community-based population studies, there is a knowledge gap in the local epidemiology in Honduras.

However, laboratory data analysis can provide information that helps to understand strongyloidiasis clinical presentation and distribution among the population. According to the last, this study aimed to estimate the detection frequency and to identify some factors associated with strongyloidiasis by analyzing the laboratory records' data of the *Servicio de Parasitología* at the *Hospital Escuela* in Tegucigalpa during the 2010-2022 period.

Materials and methods

This is a descriptive, cross-sectional, analytical study, using the laboratory data collected retrospectively at the *Servicio de Parasitología* at the *Hospital Escuela* in Tegucigalpa during the 2010-2022 period.

The *Hospital Escuela* is the most important third-level public reference hospital in Honduras, located in the capital city of Tegucigalpa. The *Servicio de Parasitología* of the *Departamento de Laboratorio Clínico* receives different kinds of samples to diagnose intestinal, tissue, and blood parasites, and attends outpatients, hospitalization rooms and emergencies from Monday to Friday, 6:00 a. m. - 2:00 p. m. Usually, the stool samples are analyzed by direct smear, acid-fast staining (search for oocysts), modified Baermann Technique (search for larvae), and trichrome staining (amoebiasis suspicion). Other methods are carried out according to medical orders.

Laboratory techniques

Strongyloidiasis diagnosis was carried out with two methods: Direct smear (15) and modified Baermann technique (15-17). The direct smear was performed by preparing a suspension of approximately 2 mg of sample in saline solution (microscopic observation at 100 and 400X) and Lugol solution (observation at 100X). In the modified Baermann technique, approximately 10 g of sample were placed in a gauze and introduced into a conical sedimentation vessel containing distilled water at 37°C. The distilled water was allowed to settle for one hour, and then, the sediment (4 ml) was placed in a Petri dish (60 mm x 15 mm) for observation under the microscope at 40X.

In the period 2010-2018, the modified Baermann technique was only performed in patients with medical orders or criteria of the laboratory staff (eosinophilia, Charcot-Layden crystals in stool, etc.). From 2019 to the present, the modified Baermann technique was performed systematically on every patient with enough sample and time to obtain results (time to run: two hours).

The nematode larvae were stained with lugol to allow morphological differentiation. Rhabditiform larvae of *S. stercoralis* were identified by a visible genital primordium and a short buccal canal. Filariform larvae were identified using the esophagus/intestine ratio (1:1) and the notched tail (figure 1).

Statistical analysis

Daily results and patient information from the medical order were recorded in an institutional form and stored in a Microsoft Excel database located in DropBox. Frequency was estimated as the total number of cases detected by each method divided by the total population.

We divided the population into two groups: samples analyzed by direct smear and samples evaluated with both methods (direct smear and modified Baermann technique). Frequencies were estimated in subpopulations by sex and age. A frequency distribution was carried out to define the age groups, and the categories with similar percentages were combined. We used the average moving method to graph the annual number of cases and to smooth the trend line. Qualitative variables were described with frequencies and percentages. Medians and interquartile ranges were calculated for the age variable. We calculated the prevalence ratio and 95% confidence interval to identify associated factors. The total number of cases by each method was compared with the total number of patients without larvae in the direct smear. The factors associated with cases diagnosed exclusively by direct smear or the modified Baermann technique were identified by comparing both groups and defining the cases detected by the modified Baermann technique as the outcome.

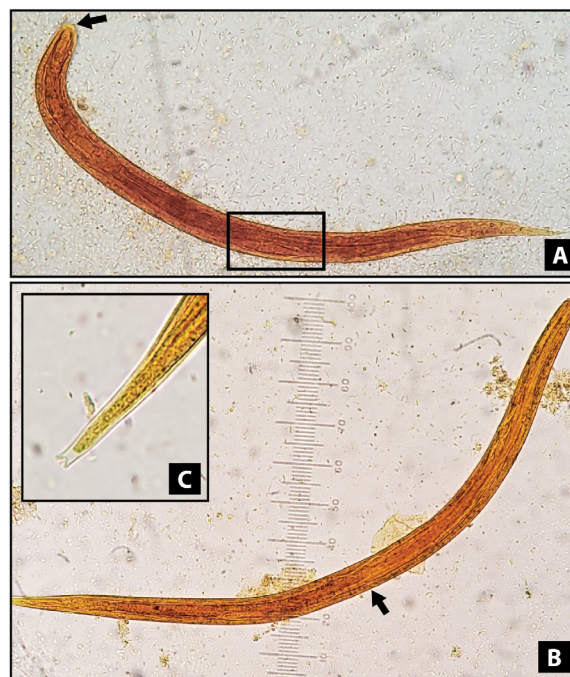


Figure 1. *Strongyloides stercoralis* larvae, stained with lugol solution, 400X. **A)** Rhabditiform larvae showing a visible genital primordium (square) and short buccal canal (arrow). **B)** Filariform larvae displaying the union of the esophagus and the intestine in the middle of the larva (ratio 1:1). **C)** Filariform larvae with a detailed terminal part showing a notched tail

The chi-square or Fisher test (when applicable) was used to estimate the p -value. Median values were compared using the Mann-Whitney U test. A $p < 0.05$ was established as statistically significant. Data management and statistical analysis were performed using Microsoft Excel and R Studio version 4.2.0 (18) with the epiR package version 2.0.46 (19).

Ethics

This study did not include data collection directly from the patients. The filed information in the laboratory registry was obtained from the routinely performed parasitological diagnosis. Therefore, the application of informed consent or assent was not necessary. The authors work in the *Servicio de Parasitología* and are responsible for safeguarding this information. They have received training in good clinical practices and research ethics.

Results

During 2010-2022, 38,085 patients were attended for intestinal parasite diagnosis, 93.6% with a single stool sample. Out of these, 21,636 (56.8%) were female, 15,758 (41.4%) were male, and 691 (1.8%) had missing sex information. Regarding age, 9,569 (25.1%) were younger than five years old; 7,353 (19.3%) were in the 6-19 age group; 8,102 (21.3%) in 20-40; 7,116 (18.7%) in 41-61, and 4,591 (12.3%) were older than 61 years. Age information was missing in 1,354 (3.5%) patients.

The direct smear was performed in 100.0% of the patients and the modified Baermann technique in 4,575 (12.0%). A total of 112 strongyloidiasis cases were diagnosed: 72 cases exclusively detected by direct smear, 24 by modified Baermann technique, and 16 by both methods.

Table 1 describes the frequency of strongyloidiasis according to the method used, sex, and age of the patients. The general frequency in the hospital population was 0.29% (112/38,085). For samples examined with direct smear, the frequency was 0.21% (72/33,510), and for those assessed by both methods, it was 0.87% (40/4,575). In men, the frequency was 0.44% (70/15,758), while in women was 0.19% (41/21,636). The frequency in males was higher than in females with direct smear (0.32% versus 0.15%), and when both methods were performed (1.40% versus 0.48%). According to the age group, the higher frequency was observed in 20-40 years old (0.43%) and 41-61 years old (0.45%). When direct smear was the only method, the higher frequency was among 20-40-year-olds (0.41%), but when both methods were applied, it was among the 41-61-year-old group (1.14%). The highest frequency of strongyloidiasis was observed among males older than 40 and with samples analyzed by both methods (3.14%).

Figure 2 shows the number of patients whose samples were analyzed with the modified Baermann technique and the annual trend of strongyloidiasis cases. Out of the total modified Baermann technique performed, 83.7% (3,830/4,575) were performed in 2019-2022, with an annual mean of 950. In the period 2010-2018, the annual mean was 82. The number of cases began at 13 and kept a downward trend until 2019, then increased from 4 to 10 in 2022. The cases diagnosed by direct smear were between 9 to 11 in 2012. In the next three years, it decreased to five cases; in 2016, it increased to seven; then, in 2019, it decreased to three, and in 2020-2022, it increased to five. The number of cases diagnosed by the modified Baermann technique was less than three in 2010-2018 but started to increase in 2019 up to eight in 2022.

Table 1. Frequency of strongyloidiasis cases diagnosed at the *Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela*, Tegucigalpa, Honduras, 2010-2022 (n=38,085)

	Frequency according to the diagnosis method								
	General			Direct smear			Modified Baermann technique		
	n/N	(%)	CI 95%	n/N	(%)	CI 95%	n/N	(%)	CI 95%
General									
Cases/Total of patients	112/38,085	(0.29)	0.24-0.35	72/33,510	(0.21)	0.17- 0.27	40/4,575	(0.87)	0.63-1.20
Sex									
Cases/Total of male	70/15,758	(0.44)	0.35-0.56	44/13,896	(0.32)	0.23- 0.43	26/1,862	(1.40)	0.93- 2.07
Cases/Total female	41/21,636	(0.19)	0.14-0.26	28/18,955	(0.15)	0.10- 0.22	13/2,681	(0.48)	0.27- 0.85
Missing data	1/691	-	-	0/659	-	-	1/32	-	-
Age (years)									
Cases/Total <5	6/9,569	(0.06)	0.02-0.14	3/8,987	(0.03)	0.01- 0.11	3/582	(0.51)	0.13- 1.63
Cases/Total 6-19	17/7,353	(0.23)	0.14-0.38	11/6,560	(0.17)	0.09- 0.31	6/793	(0.76)	0.31- 1.73
Cases/Total 20-40	35/8,102	(0.43)	0.31-0.61	28/6,886	(0.41)	0.28- 0.60	7/1,216	(0.58)	0.25- 1.24
Cases/Total 41-61	32/7,116	(0.45)	0.31-0.64	18/5,884	(0.31)	0.19- 0.49	14/1,232	(1.14)	0.65- 1.95
Cases/Total >61	19/4,591	(0.41)	0.26-0.66	11/3,883	(0.28)	0.15- 0.52	8/708	(1.13)	0.53- 2.31
Missing data	3/1,354	-	-	1/1,310	-	-	2/44	-	-
Males >20 years	56/6,732	(0.83)	0.63-1.09	34/5,569	(0.61)	0.43- 0.86	22/1,163	(1.89)	1.22- 2.90
Males >40 years	44/3,929	(1.11)	0.82-1.51	23/3,261	(0.71)	0.46- 1.07	21/668	(3.14)	0.20- 4.85

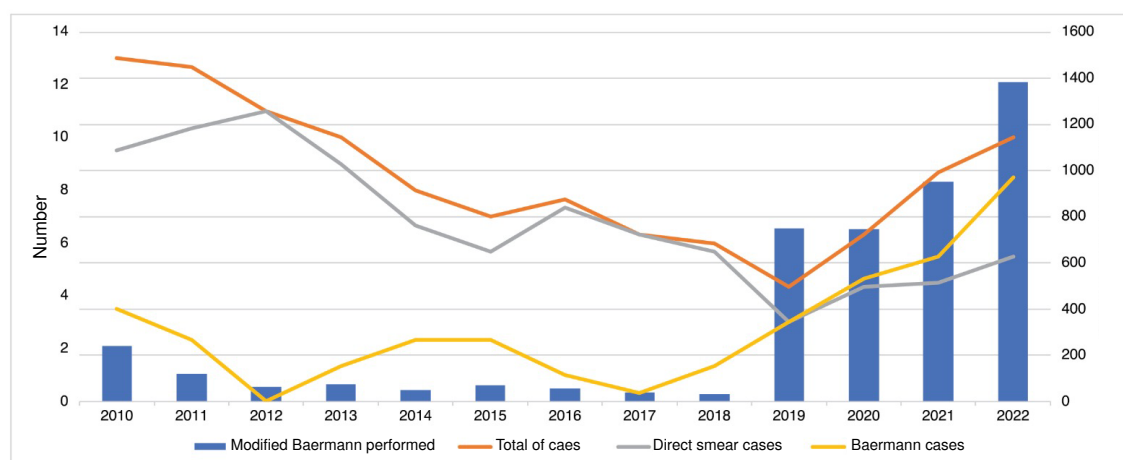
**Figure 2.** Annual trend of strongyloidiasis cases and number of parasites identified by the modified Baermann technique during the study period

Table 2 describes the strongyloidiasis cases and the associated factors, comparing the detected cases (larvae observed in stool) by each method (n=112) with the controls, in this case, negative samples (absence of larvae in stool) evaluated by direct smear (n=37,973). The median age of positive cases was 40 years (IR=23-51), and the control was 23 years (IR=4-58). We observed a statistically significant difference ($p<0.01$) when comparing the medians of both groups. The age group 20-61 years old was associated with strongyloidiasis cases (PR=2.26, CI_{95%}=1.53-3.31, $p<0.01$), male patients (PR=2.34, CI_{95%}=1.60-3.44, $p<0.01$), hospitalization (PR=2.08, CI_{95%}=1.43-3.02, $p<0.01$), watery stools (PR=2.39, CI_{95%}=1.55-3.68, $p<0.01$), mucus in stools (PR=1.86, CI_{95%}=1.22-2.83, $p<0.01$), Charcot-Leyden crystals in stools (PR=8.47, CI_{95%}=5.14-13.96, $p<0.01$), and coinfection with other helminths (PR=6.73, CI_{95%}=3.98-11.38, $p<0.01$). Trichuriasis (PR=7.12, CI_{95%}=3.49-14.52, $p<0.01$) and hookworm infections (PR=25.31, CI_{95%}=11.43-56.01, $p<0.01$) were statistically significant.

We compared two groups: cases diagnosed by direct smear (D group, n=88) and cases diagnosed exclusively by the modified Baermann technique (B group, n=24) (table 3). Age was higher in the B group (median=45 years,

IR=24-56) than in the D group (median=37, IR=23-48). However, there was no difference in statistical significance ($p=0.326$). Outpatient consultation (PR=4.21, CI_{95%}=1.91-9.28, $p<0.01$) and formed stool (PR=3.99, CI_{95%}=1.94-8.19, $p<0.01$) were associated with B group. The age group of 20-40 years (PR=0.23, CI_{95%}=0.06-0.92, $p<0.01$) and watery/loose stool (PR=0.28, CI_{95%}=0.10-0.76, $p<0.01$) were associated with the D group. Differences were not observed in the other variables.

Table 2. Associated factors with strongyloidiasis cases diagnosed at the *Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras, 2010-2022* (n=38,085)

Variables	Controls n=37,973		Cases n=112		PR	CI 95%	p
	n	(%)	n	(%)			
Age (years)							
0-5	9,563	(25.2)	6	(5.4)	0.17	0.07-0.38	< 0.01
6-19	7,336	(19.3)	17	(15.2)	0.74	0.44-1.24	0.284
20-61	15,151	(39.9)	67	(59.8)	2.26	1.53-3.31	< 0.01
>61	4,572	(12.0)	19	(17.0)	1.48	0.90-2.42	0.119
Missing data	1,351	(3.6)	3	(2.7)	-	-	-
Median [IR]	23 [5-48]		40 [23-51]		-	-	< 0.01**
Sex							
Female	21,595	(56.9)	41	(36.6)	0.43	0.29-0.63	< 0.01
Male	15,688	(41.3)	70	(62.5)	2.34	1.60-3.44	< 0.01
Missing data	690	(1.8)	1	(0.9)	-	-	-
Department							
Outpatient consultation	17,420	(45.9)	41	(36.6)	0.68	0.46-1.00	0.049
Hospitalization room	9,522	(25.1)	46	(41.1)	2.08	1.43-3.02	< 0.01
Emergency room	11,031	(29.0)	25	(22.3)	0.70	0.45-1.10	0.117
Stool consistency							
Formed	16,245	(42.8)	33	(29.5)	0.56	0.37-0.84	< 0.01
Soft	10,966	(28.9)	31	(27.7)	0.94	0.62-1.42	0.773
Loose	5,932	(15.6)	20	(17.9)	1.17	0.72-1.90	0.519
Watery	4,443	(11.7)	27	(24.1)	2.39	1.55-3.68	< 0.01
Missing data	387	(1.0)	1	(0.9)	-	-	-
Other characteristics of stool							
Mucus	5,997	(15.8)	29	(25.9)	1.86	1.22-2.83	< 0.01
Macroscopic blood	412	(1.1)	1	(0.9)	0.82	0.12-5.87	1.000*
Stool microscopic examination							
Leukocytes	4,176	(11.0)	15	(13.4)	1.25	0.73-2.15	0.419
Red blood cells	1,503	(3.9)	8	(7.1)	1.86	0.91-3.81	0.138
Charcot-Leyden crystals	824	(2.2)	18	(16.1)	8.47	5.14-13.96	< 0.01*
Fat	1,854	(4.9)	1	(0.9)	0.18	0.02-1.26	0.046*
Protozoa	15,870	(41.8)	36	(32.1)	0.66	0.44-0.98	0.039
<i>Blastocystis</i> spp.	13,577	(35.7)	28	(25.0)	0.60	0.39-0.92	0.018
Helminths	904	(2.4)	16	(14.3)	6.73	3.98-11.38	< 0.01*
<i>Ascaris lumbricoides</i>	602	(1.6)	4	(3.6)	2.29	0.85-6.19	0.104*
<i>Trichuris trichiura</i>	399	(1.0)	8	(7.1)	7.12	3.49-14.52	< 0.01*
Hookworm	79	(0.2)	6	(5.4)	25.31	11.43-56.01	< 0.01*

Controls: Absence of larvae in stools; cases: Presence of larvae in stools

PR: Prevalence ratio; IR: Interquartile range

* Fisher test

** Mann-Whitney U test

Hookworm: *Necator americanus*/*Ancylostoma duodenale*

Table 3. Comparison of strongyloidiasis cases diagnosed by direct smear and modified Baermann technique at the *Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras, 2010-2022* (n=112)

Variables	Direct smear n=88		Modified Baermann technique n=24		PR	CI 95%	p
	n	(%)	n	(%)			
Age (years)							
0-5	4	(4.5)	2	(8.3)	1.63	0.50-5.40	0.604*
6-19	13	(14.8)	4	(16.7)	1.14	0.38-3.64	0.754*
20-40	30	(34.1)	2	(8.3)	0.23	0.06-0.92	0.014
41-61	23	(26.1)	10	(41.7)	1.77	0.87-3.63	0.121
>61	16	(18.2)	5	(20.8)	1.16	0.49-2.78	0.769*
Missing data	2	(2.3)	1	(4.2)	-	-	-
Median [IR]	37 [23-48]		45 [24-56]		-	-	0.326**
Sex							
Female	32	(36.4)	9	(37.5)	1.02	0.49-2.13	0.949
Male	55	(62.5)	15	(62.5)	0.98	0.47-2.03	0.949
Missing data	1	(1.1)	0	(0.0)	-	-	-
Department							
Outpatient consultation	24	(27.3)	17	(70.8)	4.21	1.91-9.28	< 0.01
Hospitalization room	40	(45.5)	6	(25.0)	0.48	0.21-1.11	0.071
Emergency room	24	(27.3)	1	(4.2)	0.15	0.02-1.07	0.014*
Stool consistency							
Formed	18	(20.5)	15	(62.5)	3.99	1.94-8.19	< 0.01
Soft	26	(29.5)	5	(20.8)	0.69	0.28-1.68	0.398
Loose	17	(19.3)	3	(12.5)	0.66	0.22-1.99	0.558*
Watery	26	(29.5)	1	(4.2)	0.14	0.02-0.97	< 0.01*
Loose/Watery	43	(48.9)	4	(16.7)	0.28	0.10-0.76	< 0.01
Mucous	28	(31.8)	2	(8.3)	0.25	0.06-0.99	0.021*
Stool microscopic examination							
Leukocytes	14	(15.9)	1	(4.2)	0.28	0.04-1.93	0.185*
Red blood cells	8	(9.1)	1	(4.2)	0.50	0.08-3.27	0.681*
Charcot-Leyden crystals	824	(18.2)	2	(8.3)	0.47	0.12-1.84	0.353*
Protozoa	29	(33.0)	7	(29.2)	0.87	0.40-1.91	0.725
Helminths	13	(14.8)	3	(12.5)	0.86	0.29-2.54	1.000*

PR: Prevalence ratio; RI: Interquartile range

* Fisher test

** Mann-Whitney U test

Discussion

In this study, the frequency of strongyloidiasis found in the hospital population was low, less than 1%, as in most age and sex sub-groups. However, the frequency changed according to the diagnostic method since cases were similarly distributed regarding age and sex, according to other reports. It has been observed that the hospital population prevalence tends to be higher than the community-based prevalence because the search for this parasitosis is focused on symptomatic patients with known risk factors (transplant recipient, eosinophilia, leukemia, cancer, migrants, etc.) (20).

The low frequency in this study could be explained because the population included in the analysis was unaware of potential risk factors. Hence, this low frequency does not necessarily reflect the prevalence of strongyloidiasis at the community-based level. Previous observations in hospital populations in Honduras have reported a frequency of 4.9% in patients with risk factors, using three laboratory methods (direct smear, modified Baermann technique, and Koga); 51.4% of cases were male, and 68.0% older than 20 years (21). In another report performing direct smear, the frequency was 1.1%. Most of the cases were in patients younger than 20 years old (56.0%), showing similar frequencies between younger and older than 20 years old (1.0% and 0.9%,

respectively) (22). In the hospital of Tela city, located on the northern coast of Honduras, the frequency reported using the direct smear was 0.17%, and in hospitalized patients, it was 0.24%. Of the five cases detected, three were adults (unspecified age) (23). Among HIV-positive patients, the frequency was 7.5% using the modified Baermann technique (24).

In Costa Rica, a study performed a variant of the Baermann technique in a psychiatric hospital and found that the frequency of strongyloidiasis was 0.9% in patients and 1.6% in health workers (25). A frequency of 27.7% among HIV-positive adults was reported in Venezuela using the direct smear (26). In Peru, researchers have reported 0.3%-45% depending on the geographic area, laboratory method, and presence of clinical symptoms (27). In Brazil, using the modified Baermann technique, a prevalence of 3.4% was reported among adults infected with HTLV-1 (28), 5.0% among elderly people living in nursing homes; 80.0% of the cases were male (29), and 9.3% among children (64.0% were in male subjects) (30).

In Thailand, the hospital prevalence was 17.4% in 2004-2014 using the formalin-ether method. It was higher in males (23.7%) and between 50 and 60 years old (25.9%), remaining above 10% between 31 and 80 years old (31). During 2008-2010, the hospital prevalence was 2.5% using the methods of the direct smear, Koga, and formalin-ether. Male sex was described as a risk factor for strongyloidiasis because it is almost three times more frequent in men ($OR=2.88$, $CI_{95\%}=1.89-4.37$) (32). In Laos, a prevalence of 33.7% was reported using a combination of methods, including the classic Baermann technique (using a funnel). Strongyloidiasis was more frequent in men (40.8%) than women (28.1%); the mean age of the cases was 40.4 years, higher than that of the control group (36.8 years), this difference showed statistical significance ($p=0.004$) (33). In Iran, the strongyloidiasis among men was 4.1%, and in women, 1.3% (this difference did not show statistical significance, $p=0.162$), and most of the cases were in patients older than 60 years (with no statistical significance, $p=0.052$) (34).

The immunological methods can increase the detection and, therefore, the prevalence of strongyloidiasis, but the distribution between age and sex remains similar. Among HTLV-1-infected adults in Brazil, the prevalence increased from 3.4% with the Baermann method to 20.8% with ELISA (28). The seroprevalence in migrants of Asian origin in the United Kingdom was 33.0% in patients with eosinophilia, 16.0% with gastrointestinal symptoms, and 12.0% in asymptomatic people. Male cases were more frequent (53.9%; $p=0.03$) (35). Among European patients who underwent renal transplantation, serology detected 3.0% of strongyloidiasis (36). The seroprevalence in Ecuador was 20.7%, higher in patients older than 18 (26.9%; $p=0.0001$) (37). In Spanish hospitals, seroprevalence was 9.0% among migrants and travelers. It was more frequent in women (10.7%) than men (6.9%), showing statistically significant differences ($p=0.005$) (38). Other reports showed no association between strongyloidiasis and the age of the patients (7,37).

In this study we observed an association between strongyloidiasis and male sex; male subjects were 2.3 times more frequent among cases. This association may be influenced by other variables related to the sex of the host, or certain occupations that could facilitate the acquisition of this parasitosis (plumbers, farmers, or other land workers), and not necessarily due to biological differences between males and females. It is necessary to analyze this association in more detail in future studies. Age was another factor that

influenced the distribution of strongyloidiasis among the studied population. The group of 20-60 years had the highest frequency. These ages were 2.2 times more frequent among cases. Although strongyloidiasis occurs in all age groups, higher prevalence in adult populations may be due to the chronic character of this parasitosis: it can be latent for several years, and at older ages, clinical symptoms start; or because others disease diagnosis or treatments, the strongyloidiasis finding is incidental. It is possible as well the underreporting in populations younger than 20 years old. The second age group with the highest frequency was 6-19 years using the modified Baermann technique (more sensitive), but this was not the case using the direct smear. Besides, the modified Baermann technique was performed only in 8% (1,375/16,922) of the total of this subpopulation in the study period. Although the evidence is consistent in associate strongyloidiasis with adult populations, it is important to keep searching systematically in all age groups to confirm these results.

The implementation of the modified Baermann technique is a suitable option for strongyloidiasis diagnosis. In this study, the modified Baermann technique increased the frequency of strongyloidiasis almost four times compared to direct smear (0.87% versus 0.21%). In addition, starting in 2019, an increase in the number of cases was observed due to an increase in diagnostic capacity because of the systematic application of the modified Baermann technique (figure 2).

Previous experiences in Honduras had shown a good performance of this method: a comparison of the modified Baermann technique and the classic Baermann method showed an equivalent capacity in larvae detection, but the modified Baermann technique had the advantage of concentrating more larvae (mean 67.3 versus 38.9, respectively), higher sensitivity at one hour of sedimentation (classic method needed 8 hours to reach the same sensitivity), less space and cost (39).

Another comparison of methods in Honduras showed that the modified Baermann technique is 3.6 times more efficient than the direct smear for strongyloidiasis diagnosis. The modified Baermann technique detected 7.7% of the cases and Koga 6.5%; the combination of both methods was 6.7 times more efficient than the direct smear, but the advantage of the modified Baermann technique was faster results (two hours) than Koga (24 hours) (40). In Laos, a comparison of several methods reported a sensitivity of 8.6% for direct smear, 60% for classic Baermann technique, 60% for Koga, 74.3% for PCR, and 77% for the combination of classic Baermann technique/Koga (33).

A systematic review showed that the Baermann method increases the detection almost four times compared to direct smear and formalin-ether. In several studies, the Baermann method (and technical variations) had better sensitivity than direct smear, formalin-ether, Koga, and Harada-Mori; other studies showed that Koga and Harada-Mori had better results, but they have the disadvantage of being more expensive, to need more time and higher risk for the laboratory staff (5).

For all these reasons, the modified Baermann technique is considered an ideal method to implement in laboratories of primary health care for strongyloidiasis diagnosis. The ideal would be to implement more than one method (for instance, Koga and/or Harada-Mori), but the modified Baermann technique by itself provides a precise diagnosis. There are also immunological methods offering higher sensitivity (seven times higher than parasitological methods) but are more expensive (7), and they could

overestimate this parasitosis (5). Before its implementation, it is necessary to validate the performance, the meaning of the results, and to evaluate its usefulness in the local population.

An interesting finding in this study was the difference between cases detected exclusively by direct smear and the modified Baermann technique. This difference could be related to the clinical presentation. Formed stools and outpatient consultation were characteristics associated with cases detected by the modified Baermann technique. These characteristics and the low quantity of larvae in stools suggest a chronic and asymptomatic infection. On the other hand, watery/loose stool, and enough larvae to be detected by direct smear, could indicate an acute clinical presentation. Another association was found between strongyloidiasis and trichuriasis (seven times more frequent among strongyloidiasis cases) and hookworm infection (25 times more frequent among strongyloidiasis cases).

In Venezuela, it was reported a similar frequency of *S. stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, and *Trichuris trichiura* among HIV-positive patients (26); in Perú, 47% of strongyloidiasis cases were in coinfection with *Ancylostoma duodenale* (27). A systematic review describes a correlation between *S. stercoralis* and hookworm infections but not between *S. stercoralis* and *T. trichiura* or *A. lumbricoides*. This correlation may be due to similar ways of transmission and the soil type. However, the mechanisms behind this are not entirely clear (41). Eosinophilia is associated with strongyloidiasis and considered a potential indicator of this parasitosis (21,24,32,34,35). That information was not collected in this study, but we found that Charcot-Leyden crystals, a classical hallmark of eosinophilic inflammation (42), were nine times more frequent in stools with *Strongyloides*.

This study has several limitations: First, the prevalence ratio (Table 2) was calculated as having as controls the patients without larvae in direct smear, but this method is less sensitive, and could result in false negatives among controls. The ideal would have been negative controls evaluated with the modified Baermann technique. However, this technique was not performed in all the samples, and those examined by this method were not representative of the population.

Considering the low frequency of strongyloidiasis with the modified Baermann technique (0.87%), we assumed a low frequency of false negatives; second, some differences between cases diagnosed by direct smear and the modified Baermann technique (Table 3) do not have statistical significance, or it is weak, possibly because of low statistical power, evidenced in the width of the confidence intervals. For example, one of the comparison groups has less than 30 cases, and similar discrepancies occurred with some estimations in Table 2, which should be considered when interpreting results; third, it is still possible that a few patients were included more than once in the Excel database, considering that 13 year-old-data included patients and follow-up. This could affect frequency estimation of frequency, but we guaranteed cases were included once.

Finally, the COVID-19 pandemic that started in March 2020 disrupted the routine work of the *Servicio de Parasitología* because there was no outpatient consultation for five months, and emergency and hospitalization rooms were attended to every two days by the staff of parasitology service. In 2021, the attention was back to normal, but the identification of cases was affected. In addition, ivermectin was used as treatment or prophylaxis for COVID-19

in Honduras (43), and it is unknown how this could affect the occurrence of strongyloidiasis cases during this period.

In conclusion, among the hospital-based population in Honduras during 2010-2022, the frequency of strongyloidiasis was less than 1%. We observed that the modified Baermann technique increased the detection almost four times compared to direct smear. Most cases were in men older than 20 years. The cases diagnosed by the modified Baermann technique had different characteristics than those where larvae were observed by direct smear.

Strongyloidiasis is endemic in Honduras but given the lack of community-based population studies, hospital data provide information that contributes to understanding this parasitosis. Diagnostic methodologies differ in complexity and cost, but the modified Baermann technique responds to the epidemiological need, so its routine implementation is recommended to diagnose *S. stercoralis* infection.

Strengthening parasitology teaching during the health training personnel is essential for an adequate approach to patients with risk factors, highlighting the importance of this parasitosis, improving medical recognition, and increasing the request for appropriate diagnostic methods. Communication between laboratory personnel and physicians will ease information exchange and will increase the medical orders requesting more specific laboratory methods, as well as the immediate notification of an incidental findings of this potentially fatal parasitosis.

Acknowledgements

To the laboratory staff (technicians and professionals) of the Parasitology Service, and the Clinical Laboratory Department at *Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela*, who performed the parasitology diagnosis during the period 2010-2022.

References

1. Luvira V, Siripoon T, Phiboonbanakit D, Somsri K, Watthanakulpanich D, Dekumyoy P. *Strongyloides stercoralis*: A neglected but fatal parasite. Trop Med Infect Dis. 2022;7:310. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7100310>
2. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, et al. The global prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection. Pathogens. 2020;9:468. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>
3. Buonfrate D, Mena MA, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Gobbi F, et al. Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: A systematic review of the literature. Epidemiol Infect. 2015;143:452-60. <https://doi.org/10.1017/S0950268814001563>
4. Ketzis J. Limitations to the adoption of a standardized *Strongyloides stercoralis* diagnostic method: Case study in the Caribbean. Acta Tropica. 2017;170:178-83. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.03.003>
5. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:e2002. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002002>
6. Martins-de Paula F, de Mello-Malta F, Duarte-Marques P, Barnabé-Sitta R, Rebello-Pinho JR, Borges-Gryschek R, et al. Molecular diagnosis of strongyloidiasis in tropical areas: A comparison of conventional and real-time polymerase chain reaction with parasitological methods. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110:272-4. <http://doi.org/10.1590/0074-02760140371>
7. Asundi A, Beliavsky A, Liu X, Akaberi A, Schwarzer G, Bisoffi Z, et al. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: A systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2019;7:e236-48. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30490-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30490-X)

8. Nutman T. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017;144:263-73. <https://doi.org/10.1017/S0031182016000834>
9. Czeresnia J, Weiss L. *Strongyloides stercoralis*. *Lung*. 2022;200:141-8. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00528-z>
10. Kaminsky RG. Guía de enfermedades parasitarias prevalentes en Honduras. Tegucigalpa, Honduras: Imprenta Honduras; 2019.
11. Mejía-Torres RE, Franco-García D, Fontecha G, Hernández-Santana A, Singh P, Mancero-Bucheli ST, *et al*. Prevalence and intensity of soil-transmitted helminthiasis, prevalence of malaria and nutritional status of school going children in Honduras. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3248. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003248>
12. Kaminsky RG. Estrongiloidiasis diseminada en una paciente viviendo con SIDA en Honduras. *Rev Med Hondur*. 2005;73:34-9.
13. Rivas-Godoy AF, Izaguirre-González AI, Maradiaga-Reyes EF, Bu-Figueroa E, García-Aguilar J. Estrongiloidiasis diseminada en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Med Int Mex*. 2018;34:973-7. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.1978>
14. García J, López W, Alger J, Matute ML, Kaminsky RG. Diagnóstico parasitológico de laboratorios clínicos públicos y privados de Tegucigalpa, Honduras: ¿Capacidad de Respuesta? *Rev Med Hondur*. 2014;82:148-54.
15. Kaminsky RG. Manual de Parasitología. Técnicas para laboratorio de Atención Primaria de Salud y para el diagnóstico de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas. Tercera edición. Tegucigalpa: Imprenta Honduras; 2014.
16. Rugai E, Mattos T, Brisola AP. Nova Técnica para isolar larvas de nematoides das fezes, modificacão do metodo da Baermann. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1954;14:5-8. <https://doi.org/10.53393/rial.1954.v14.33246>
17. García J, Alger J. Método de Baermann y el diagnóstico de estrongiloidiasis. *Rev Med Hondur*. 2022;90:158. <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i2.14660>
18. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022.
19. Stevenson M, Nunes ES, Wcft, Heuer C, Marshall J, Sanchez J, Thornton R, *et al*. epiR: Tools for the analysis of epidemiological data. R package version 2.0.46. Fecha de consulta: 27 de enero del 2023. Available in: <https://CRAN.R-project.org/package=epiR>
20. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, *et al*. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2288. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002288>
21. Kaminsky RG, Reyes-García S, Zambrano L. Unsuspected *Strongyloides stercoralis* infection in hospital patients with comorbidity in need of proper management. *BMC Infect Dis*. 2016;16:98. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1424-3>
22. Kaminsky RG. Actualización estadística sobre parasitismo intestinal. Resultados de laboratorio, Hospital Escuela, Honduras. *Rev Med Hond*. 2002;70:57-69.
23. Kaminsky RG. Aspectos epidemiológicos y conceptuales de parasitosis intestinales en el Hospital Regional de Tela, Honduras. *Rev Med Hondur*. 2012;80:90-5.
24. Kaminsky RG, Soto RJ, Campa A, Baum M. Intestinal parasitic infections and eosinophilia in a human immune deficiency virus-positive population in Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:773-8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000700020>
25. Bouza-Mora L, Rodríguez-Masís D, Hernández-Chavarría F, Machado L. *Strongyloides stercoralis* en pacientes psiquiátricos. *Rev Costarric Cienc Med*. 2004;25:49-53.
26. Rivero-Rodríguez Z, Hernández A, Bracho A, Salazar S, Villalobos R. Prevalencia de microsporidiosis intestinales y otros enteroparásitos en pacientes con VIH positivo de Maracaibo, Venezuela. *Biomédica*. 2013;33:538-45. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i4.1468>
27. Ortiz-Martínez S, Ramos-Rincón JM, Vásquez-Chasnamote ME, Gamboa-Paredes ON, Arista-Flores KM, Espinoza-Venegas LA, *et al*. Prevalence of strongyloidiasis in Peru: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21:755. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06441-9>

28. Pereira Vieira Barreto NM, Brito Farias MM, Oliveira C de L, Almeida Costa Araujo W, Rios Grassi MF, Nascimento de Souza J, *et al.* Evaluation of *Strongyloides stercoralis* infection in patients with HTLV-1. *Biomédica*. 2022;42:31-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5888>
29. Naves MM, Costa-Cruz JM. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among the elderly in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55:309-13. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652013000500003>
30. Rodrigues-Machado E, Costa-Cruz JM. *Strongyloides stercoralis* and other enteroparasites in children at Uberlândia City, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93:161-4. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761998000200004>
31. Prasongdee T, Laoraksawong P, Kanarkard W, Kraiklang R, Sathapornworachai K, Naonongwai S, *et al.* An eleven-year retrospective hospital-based study of epidemiological data regarding human strongyloidiasis in northeast Thailand. *BMC Infect Dis*. 2017;17:627. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2723-z>
32. Jongwutiwes U, Waywa D, Silpasakorn S, Wanachiwanawin D, Suputtamongkol Y. Prevalence and risk factors of acquiring *Strongyloides stercoralis* infection among patients attending a tertiary hospital in Thailand. *Pathog Glob Health*. 2014;108:137-40. <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.00000000134>
33. Chankongsin S, Wampfler R, Ruf MT, Odermatt P, Marti H, Nickel B, *et al.* *Strongyloides stercoralis* prevalence and diagnostics in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:133. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00750-y>
34. Ashiri A, Rafiei A, Beirumvand M, Khanzadeh A, Alghasi A. Screening of *Strongyloides stercoralis* infection in high-risk patients in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Parasit Vectors*. 2021;14:37. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04549-6>
35. Baker E, Ming D, Choudhury Y, Rahman S, Smith P, Muñoz J, *et al.* High Prevalence of *Strongyloides* among South Asian migrants in primary care-associations with eosinophilia and gastrointestinal symptoms. *Pathogens*. 2020;9:103. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020103>
36. Winnicki W, Eder M, Mazal P, Mayer F, Sengölge G, Wagner L. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection and hyperinfection syndrome among renal allograft recipients in Central Europe. *Sci Rep*. 2018;8:15406. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33775-3>
37. Guevara AG, Anselmi M, Bisoffi Z, Prandi R, Márquez M, Silva R, *et al.* Mapping the prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection in Ecuador: A serosurvey. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:346-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0565>
38. Requena-Méndez A, Salas-Coronas J, Salvador F, Gomez-Junyent J, Villar-Garcia J, Santin M, *et al.* High Prevalence of Strongyloidiasis in Spain: A Hospital-Based Study. *Pathogens*. 2020;9:109. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020107>
39. Kaminsky RG. Validación del método de Baermann en vaso de sedimentación. *Ciencia y Tecnología*. 1992;14:12-8.
40. Kaminsky RG. Evaluation of Three Methods for Laboratory Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. *J Parasitol*. 1993;79:277-80.
41. Fleitas PE, Travacio M, Martí-Soler H, Socías ME, López WR, Krolewiecki AJ. The *Strongyloides stercoralis*-hookworms association as a path to the estimation of the global burden of strongyloidiasis: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008184. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008184>
42. Ueki S, Miyabe Y, Yamamoto Y, Fukuchi M, Hirokawa M, Spencer LA, *et al.* Charcot-Leyden crystals in eosinophilic inflammation: Active cytolysis leads to crystal formation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:35. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0868-0>. Erratum in: *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Jul 13;19:38.
43. Secretaría de Salud de Honduras. Protocolo de manejo clínico del paciente adulto con COVID-19 según las etapas de la enfermedad en las Redes de Servicios de Salud. Tegucigalpa, Honduras; mayo 2020. Fecha de consulta: 8 de abril 2023. Disponible en: <http://www.bvs.hn/COVID-19/Protocolo%20de%20Manejo%20Clinico%20del%20Paciente%20Adulto%20con%20COVID-19%20segun%20las%20etapas%20de%20la%20enfermedad%20en%20las%20redes%20de%20servicio%20de%20Salud%20Segunda%20Version.pdf>

Comunicación breve

Distribución de *Aedes albopictus* en Ibagué: potencial riesgo de brotes de arbovirosis

Cristian Camilo Canizales, Julio César Carranza, Gustavo Adolfo Vallejo, Daniel Alfonso Urrea

Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

Introducción. *Aedes albopictus* es un vector de arbovirus como dengue, Zika, chikungunya y fiebre amarilla. Los primeros reportes en el continente americano datan de 1985 y dada su capacidad de adaptación ecológica y fisiológica, se ha distribuido rápidamente en el territorio colombiano desde su primer reporte en 1998.

Objetivo. Determinar la distribución de *A. albopictus* en las comunas de Ibagué, Colombia.

Materiales y métodos. Los muestreos se realizaron entre mayo y noviembre de 2022 en zonas con abundante vegetación de las 13 comunas de Ibagué. Se emplearon aspiradores y redes entomológicas. Los mosquitos fueron transportados al Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical de la Universidad del Tolima para su determinación taxonómica.

Resultados. Se identificaron 708 ejemplares de *A. albopictus*, distribuidos en las comunas de Ibagué. La mayor abundancia del vector se presentó en las comunas 10, 11, 7, 8, 2 y 9. Las comunas 3, 4, 5, 6, 12 y 13 presentaron abundancias relativas cercanas al 3 %, y la comuna 1 tuvo una abundancia del 2 %.

Conclusiones. *Aedes albopictus* está distribuido en todas las comunas de Ibagué, probablemente su dispersión se ha visto favorecida por las condiciones ambientales y sociales de esta región. Se recomienda hacer seguimiento anual a las poblaciones de este vector y realizar una caracterización molecular de los arbovirus encontrados. Además, el conocer la distribución de este mosquito en la ciudad permitirá focalizar las estrategias de control entomológico y prevenir futuros brotes de arbovirosis.

Palabras clave: *Aedes*; arbovirus; control de vectores de las enfermedades; Colombia.

Aedes albopictus distribution in Ibagué, Colombia: Potential risk of arboviral outbreaks

Introduction. *Aedes albopictus* is a vector for arboviruses, such as dengue, Zika, chikungunya, and yellow fever. The first *A. albopictus* reports on the American continent date back to 1985. It has spread rapidly throughout Colombia since its first report in 1998 due to its ecological and physiological adaptation capability.

Objective. To determine *A. albopictus* distribution in the 13 communes of Ibagué, Colombia.

Materials and methods. Samples were collected between May and November 2022 in the 13 communes of Ibagué. Vacuum sampling and sweep-netting entomological nets were used in areas with abundant vegetation. The mosquitoes were transported to the *Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical* at the *Universidad del Tolima* for taxonomic determination.

Results. We identified 708 *A. albopictus* specimens distributed throughout Ibagué's 13 communes. The highest vector abundance occurred in communes 10, 11, 7, 8, 2, and 9; communes 3, 4, 5, 6, 12, and 13 had a relative abundance of around 3%, while commune 1 had 2% of relative abundance.

Conclusions. *Aedes albopictus* is distributed throughout all the communes of Ibagué. Its dispersion has probably been favored by this region's environmental and social conditions. We recommend annual monitoring of these vectors populations and molecular characterization of the found arboviruses. Ascertaining this mosquito's distribution throughout the city will enable focusing entomological control strategies and preventing future arbovirus outbreaks.

Key words: *Aedes*; arboviruses; vector control of diseases; Colombia.

La vigilancia entomológica de vectores de arbovirus es un método eficiente para determinar su densidad, variación estacional y distribución espacio-temporal, y además, permite la detección temprana de agentes patógenos, para actuar de manera oportuna y evitar posibles brotes epidémicos que pongan en riesgo la salud pública (1,2).

Recibido: 03/05/2023

Aceptado: 25/09/2023

Publicado: 28/09/2023

Citación:

Canizales CC, Carranza JC, Vallejo GA, DA Urrea. Distribución de *Aedes albopictus* en Ibagué: potencial riesgo de brotes de arbovirosis. *Biomédica*. 2023;43:506-19. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7010>

Correspondencia:

Daniel Alfonso Urrea, Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia
Teléfonos: (+578) 277 1212, extensión 9348, y (318) 387 7384
daurrea@ut.edu.co

Contribución de los autores:

Cristian Camilo Canizales: recolección de los mosquitos en campo e identificación taxonómica de *A. albopictus*.
Todos los autores participaron en el análisis de los resultados y en la redacción del manuscrito.

Financiación:

Este trabajo fue financiado por la Oficina de Investigaciones y Desarrollo Científico de la Universidad del Tolima, proyecto 410121.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto al presente trabajo.

Uno de los vectores que ha generado más preocupación en los últimos años, dada su rápida dispersión y fácil adaptabilidad, es el “mosquito tigre asiático” *Aedes albopictus* (3,4). Originario del sureste asiático, es considerado actualmente como el mosquito más invasivo del mundo y es catalogado como uno de los vectores con mayor dispersión geográfica en las últimas dos décadas (5). Este insecto es transmisor de arbovirus como el del dengue (DENV), el chikungunya (CHIKV), el Zika (ZIKV) y la fiebre amarilla (YFV) (6-8), virus que generan epidemias de enfermedades y pueden afectar gravemente la salud pública.

La introducción de este vector en el continente americano se dio en los años ochenta debido al auge del comercio de llantas usadas que sirven como transporte pasivo para los huevos, los cuales pueden sobrevivir largos periodos en total ausencia de agua. Sus formas inmaduras se detectaron por primera vez en Houston (Texas) en agosto de 1985 en llantas provenientes de Asia, y en Rio de Janeiro (Brasil) en 1986 (9,10). Los estudios de modelado de nicho ecológico han estimado que el 96,14 % del continente contiene potenciales áreas habitables para este díptero (11).

En Colombia, se reportó por primera vez la presencia de *A. albopictus* en 1998 en el municipio de Leticia (Amazonas) (12). Hasta la fecha, se ha documentado la presencia de este mosquito en 18 de los 32 departamentos del país: Amazonas, Antioquia, Arauca, Boyacá, Caldas, Casanare, Cauca, Chocó, Cundinamarca, Meta, Nariño, Norte de Santander, Putumayo, Quindío, Risaralda, Santander, Tolima y Valle del Cauca (11,13,14). Recientemente, se reportó la presencia de este vector en Ibagué, donde se recolectaron siete ejemplares en la comuna 9 (15).

En la actualidad, los planes de manejo y control vectorial se han focalizado en la fase de huevos y larvas, ya sea eliminándolos mecánicamente con el lavado regular de las albercas u otros depósitos artificiales de agua, como floreros y bebederos de animales, o con el tratamiento del agua con insecticidas para impedir el desarrollo de las larvas (16). Estas metodologías no son del todo efectivas con *A. albopictus*, ya que dicho mosquito se encuentra más alejado de las viviendas, tiene un amplio rango de hábitats y prefiere poner sus huevos en depósitos naturales de agua, como cáscaras de coco (17), bromelias (18), tocones de bambú, hojas de palma (19), huecos en los árboles (20) o en las rocas (21), axilas de hojas (22), conchas de caracol (23), brácteas de palma (24) y cáscaras de cacao (23), lugares de difícil acceso en los cuales no se pueden implementar estrategias tradicionales de control entomológico (12). De esta manera, la circulación y el mantenimiento de arbovirus en periodos interepidémicos se facilita en poblaciones de *A. albopictus*, ya que este se cría y desarrolla mayormente en el peridomicilio con abundante vegetación, lo que hace que su control vectorial y vigilancia entomológica sea más compleja que en las especies domiciliadas como *Aedes aegypti* (25).

Además, la variabilidad fisiológica de *A. albopictus* le permite alimentarse de un amplio número de animales silvestres y domésticos (24,26-28), lo que da como resultado una rápida colonización de nuevos territorios, y le ha permitido adaptarse a diferentes ambientes, incluso con bajas temperaturas, lo que le permite tener un mayor rango de distribución en el mundo en comparación con *A. aegypti* (29). La capacidad de resiliencia frente a los cambios de temperatura complica el diseño de predicciones y modelado de la distribución de *A. albopictus* (30), por lo que es necesario realizar monitoreos

anuales para hacer un seguimiento constante y proporcionar datos en tiempo real sobre posibles cambios de comportamiento, dispersión o preferencias de los huéspedes para la alimentación.

Ibagué cuenta con temperaturas anuales que van desde los 19 hasta los 29 °C, con una altitud promedio de 1.285 msnm, condiciones favorables para una proliferación rápida de *A. albopictus*. Sin embargo, la zona urbana de Ibagué está representada por 13 comunas con rangos altitudinales que van desde los 826 msnm (comuna 9) hasta los 1.650 msnm (comuna 13), lo que muestra la necesidad de realizar estudios que abarquen toda el área de la ciudad.

El problema del dengue en Ibagué es una preocupación significativa debido a la alta incidencia de casos registrados en los últimos años. De acuerdo con el boletín epidemiológico número 52 del Instituto Nacional de Salud del 2019, Ibagué ocupó el tercer lugar en registros de dengue con 5.127 casos (31) y en el 2020, según el boletín número 53, ocupó el mismo lugar con 2.764 casos (32). Aunque durante los años 2021 y 2022 contó con pocos casos registrados de arbovirosis en el país, se pronostica un aumento para el período 2023-2024 debido a la circulación natural de estos virus.

Dado este contexto, el objetivo principal de la presente investigación fue determinar la distribución de *A. albopictus* en las distintas comunas de Ibagué. Esta evaluación se llevó a cabo con el propósito de identificar y comprender la presencia de este mosquito como un factor de riesgo que podría contribuir a futuros brotes de arbovirosis en la zona.

Materiales y métodos

Área de estudio

Esta investigación se realizó en Ibagué, capital del departamento del Tolima que tiene una extensión de 1.498 km², una elevación promedio de 1.285 msnm y una temperatura media de 21 °C. Ibagué está dividida políticamente en 13 comunas y su población aproximada es de 542.724 habitantes (33).

Diseño de muestreo e identificación taxonómica de Aedes albopictus

Los mosquitos *A. albopictus* adultos fueron recolectados entre mayo y noviembre de 2022. Las unidades de muestreo fueron parques y zonas verdes con depósitos naturales o artificiales de agua, que representan lugares potenciales para la cría y el desarrollo del vector (34,35). Con el fin de conocer la distribución de este vector en Ibagué, se realizaron muestreos en todas las comunas. Hasta el 2021, únicamente se había reportado la presencia de *A. albopictus* en la comuna 9, donde se encontraron 7 ejemplares (15). Se realizaron dos salidas de campo por comuna, cada una de un día, para un total de dos días por comuna. Todas las salidas contaron con la misma intensidad de muestreo: dos horas de búsqueda —entre las 8 y las 10 de la mañana o entre las 4 y las 6 de la tarde— en las cuales los mosquitos tienen mayor actividad debido a su comportamiento alimenticio bimodal (36,37).

Los mosquitos adultos fueron recolectados con el acompañamiento del personal de la Secretaría de Salud Municipal de Ibagué. Se emplearon aspiradores y redes entomológicas, y los individuos recolectados se depositaron en recipientes plásticos de dos litros para su adecuado transporte. Posteriormente, fueron trasladados al Laboratorio de

Investigaciones en Parasitología Tropical de la Universidad del Tolima, donde se determinaron taxonómicamente siguiendo la clave morfológica de Rueda (38). Los caracteres diagnósticos, como la línea media blanca sobre el dorso del tórax, el patrón de escamas blancas en forma de “V” en el mesanepímero y el clípeo sin coloración, se observaron con ayuda de un estereoscopio, como se muestra en la figura 1. Se seleccionaron únicamente los ejemplares de *A. albopictus*, que luego fueron sexados, contados y almacenados a -80°C para análisis posteriores.

Análisis de la abundancia de *Aedes albopictus* en Ibagué

Para determinar la abundancia relativa de *A. albopictus* en cada una de las comunas de la ciudad, se implementó la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje de abundancia relativa por comuna} = \frac{\text{Mosquitos por comuna}}{\text{Total mosquitos en la ciudad}} * 100\%$$

Del mismo modo, se realizó un análisis estadístico para determinar si hubo diferencia entre las medianas de los datos y así evaluar posibles cambios en la abundancia de mosquitos durante los meses evaluados.

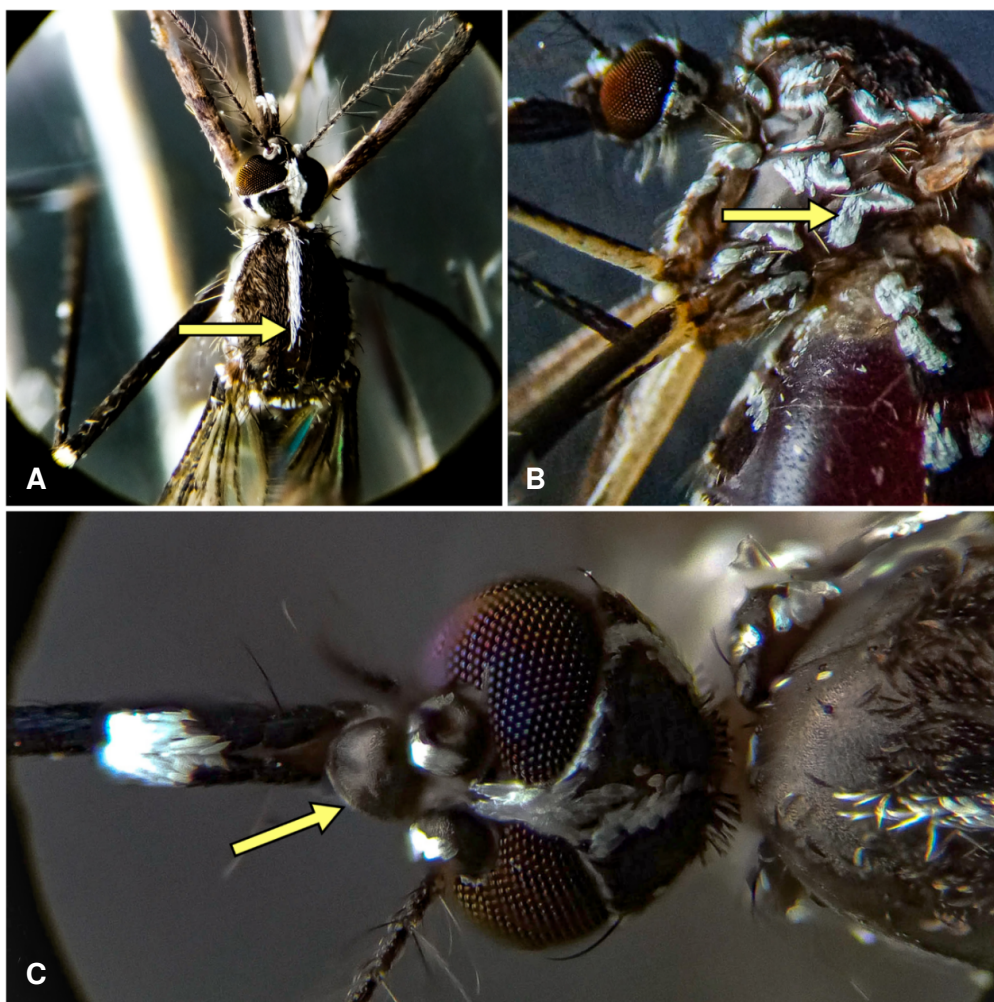


Figura 1. Caracteres diagnósticos de *Aedes albopictus*: (A) línea media blanca sobre el dorso del tórax; (B) patrón de escamas blancas en forma de “V” en el mesanepímero y (C) clípeo totalmente negro.

Análisis de datos

Se aplicó la prueba estadística Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los datos. Se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias en la distribución de mosquitos por mes. Todos los análisis se llevaron a cabo con un nivel de significancia del 5 % mediante el *software* InfoStat™, versión estudiantil 2020 (39).

Para la elaboración del mapa de distribución, se empleó la versión educativa de ArcGIS Online™. Asimismo, se utilizó el *software* Google Earth Pro™ para obtener las coordenadas geográficas y la altitud de cada sitio de muestreo.

Resultados

Abundancia de *Aedes albopictus* en Ibagué

Se recolectaron 474 hembras y 234 machos para un total de 708 ejemplares del mosquito tigre asiático. Se encontró que la mayor abundancia relativa estuvo en las comunas 10 (27 %), 11 (21 %), 7 (11 %), 8 (8 %), 2 (7 %) y 9 (5 %). Las comunas 3, 4, 5, 6, 12 y 13 presentaron abundancias cercanas al 3 %. Finalmente, la comuna 1 presentó la abundancia más baja con un valor cercano al 2 %. Estos resultados reflejan que el mosquito tigre asiático está distribuido en toda la ciudad como se muestra en la figura 2.

Abundancia de mosquitos por mes

El resultado de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis dio un valor de 0,4807, por lo tanto, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la abundancia de mosquitos *A. albopictus* entre los meses de mayo y noviembre como se muestra en la figura 3. Esto podría estar relacionado con el clima variable que se presentó durante el año evaluado, ya que no hubo un patrón claro de temporada seca y lluviosa.

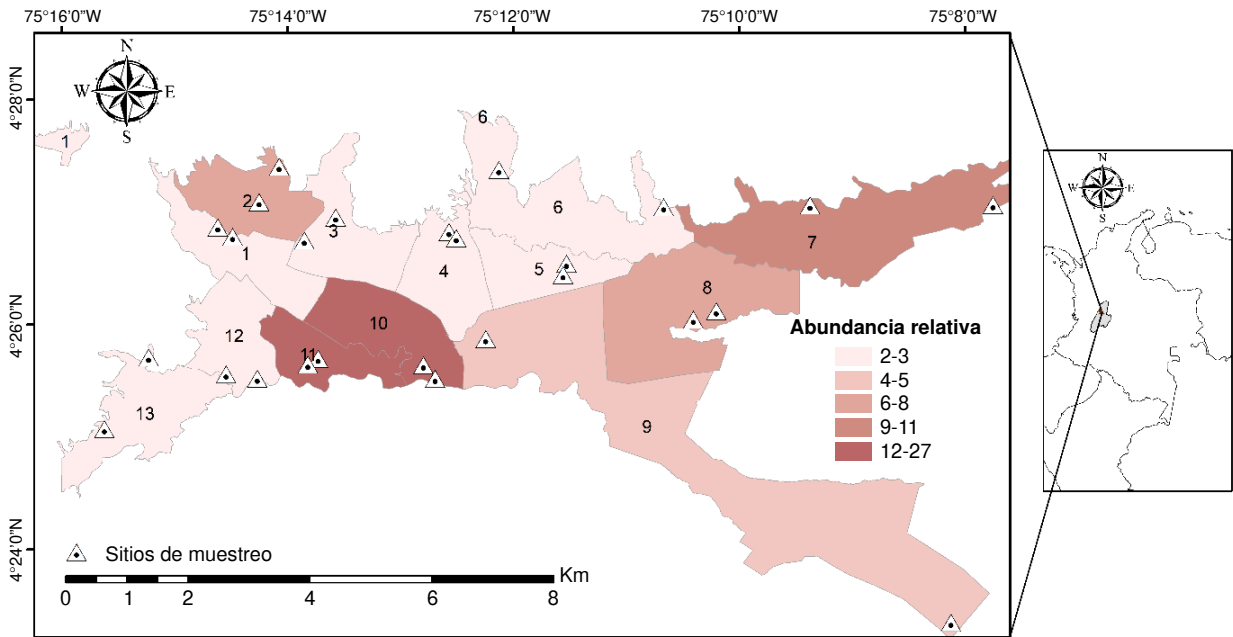


Figura 2. Mapa de calor de la abundancia relativa de *Aedes albopictus* por comuna y la ubicación de los sitios de muestreo

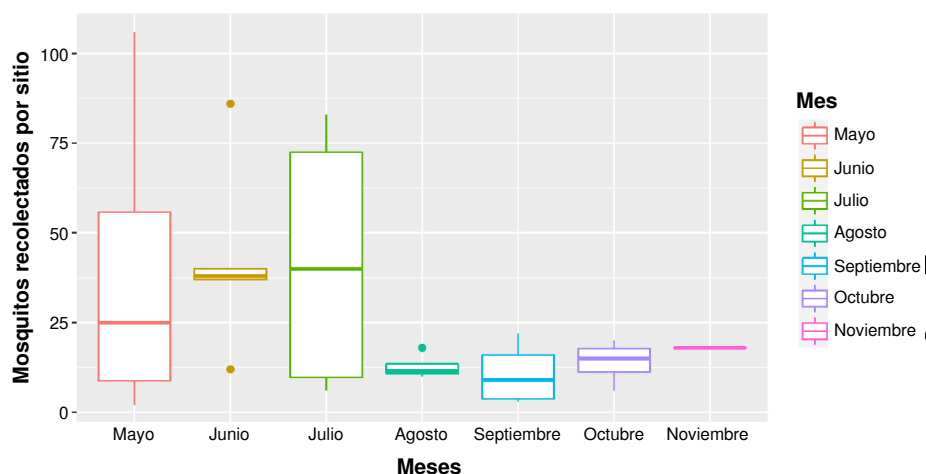


Figura 3. Diagrama de cajas de la cantidad de mosquitos encontrados por cada sitio de muestreo entre mayo y noviembre del 2022

Discusión

Los planes de monitoreo de mosquitos transmisores de arbovirus son estrategias necesarias para el control y la prevención de posibles brotes epidémicos que afectan gravemente la salud pública (1,40). La vigilancia entomológica de las poblaciones de *A. albopictus*, realizada en 2022 en Ibagué, mostró la amplia distribución de este vector en la ciudad. Se encontraron 708 ejemplares, entre los 908 y 1.374 msnm, en todas las comunas del área urbana estudiada. Aunque el primer reporte para la ciudad se realizó en el 2021 (15), no se conoce con certeza en qué año llegó este mosquito a la ciudad, dado que presenta múltiples formas de dispersión.

En el caso de la dispersión activa —desplazamiento por vuelo— los mosquitos pueden movilizarse entre 83 y 333 m por día, dependiendo de las condiciones climáticas de la región (41); y en la pasiva, los huevos pueden ser trasladados largas distancias por el comercio de llantas usadas o de plantas ornamentales como el bambú, etc. (42). En cuanto a individuos adultos, en Europa se ha reportado la dispersión pasiva de *A. albopictus* en vehículos terrestres que viajan desde Italia hacia Alemania, cruzando los Alpes suizos (43). Esta situación podría presentarse en Ibagué, donde el sistema de transporte público viaja diariamente de extremo a extremo de la ciudad.

El clima de Ibagué se distingue por su patrón bimodal de precipitaciones, que evidencia dos períodos notables de lluvia (figura 4). Los niveles de precipitación alcanzan sus valores máximos en los meses de abril y mayo, y nuevamente en el período de octubre a noviembre (44). Esto eleva los niveles de humedad y aumenta la cantidad de depósitos naturales de agua, preferidos por *A. albopictus*, el cual establece sus criaderos principalmente en zonas con abundante cobertura vegetal (9,12). La temporada seca entre los meses de julio y agosto proporciona un aumento en el promedio de la temperatura ambiental, lo que acelera el desarrollo de colonias naturales de estos insectos, pues a mayor temperatura, más rápido completa su ciclo de vida (45-49).

Este patrón bimodal de aumento de los niveles de precipitación seguido de un aumento en la temperatura es un factor que favorece los criaderos de mosquitos y la circulación de virus. Gutiérrez y colaboradores (6), encontraron que, a mayores temperaturas ambientales, se incrementa la tasa de replicación y transmisión del virus del Zika en poblaciones de *A. albopictus*.

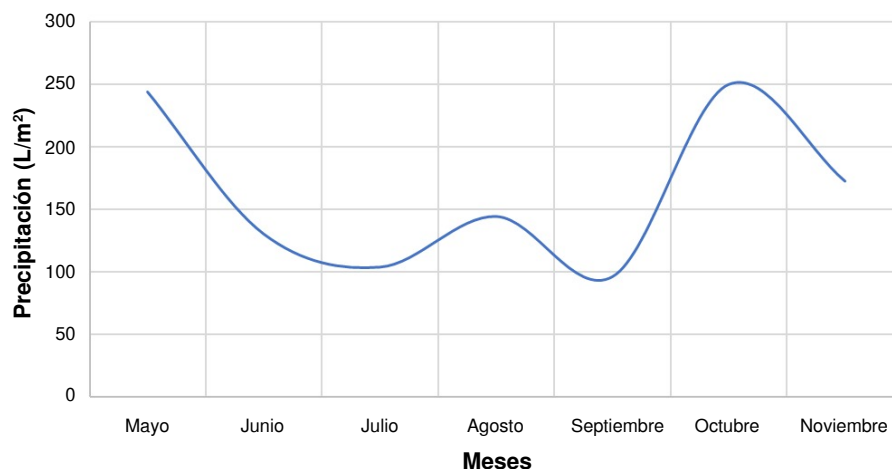


Figura 4. Patrón de lluvias de Ibagué de mayo a noviembre del 2022

Hasta el año 2022 se pensaba que *A. albopictus* establecía sus criaderos estrictamente en lugares peridomiciliarios con alta densidad de cobertura vegetal. Sin embargo, en el 2023, en un estudio realizado en La Habana (Cuba), Marquetti y colaboradores demostraron que cada año son más los sitios de cría que se encuentran al interior de las viviendas. Esto sugiere el inicio de domiciliación de esta especie y pone en alerta a los programas de control de vectores (50). De esta manera, *A. albopictus* se convierte en un vector eficiente, puente de enfermedades zoonóticas, dada su facilidad para moverse entre ambientes urbanos y selváticos, e interactuar constantemente con la diversidad viral de la fauna silvestre (24,51).

La temperatura de Ibagué es un factor crucial para el desarrollo de los mosquitos, su promedio anual es de 21 °C, con máximos de 29 °C y mínimos de 19 °C (52), lo que permite que el ciclo de vida completo de *A. albopictus* —desde la oviposición hasta la emergencia del adulto— sea de entre 10 y 17 días, dependiendo de la humedad relativa (45). Asimismo, se ha reportado que entre los 20 y 25°C es la temperatura a la cual las hembras adultas tienen mayor longevidad, lo que aumenta su probabilidad de picar, transmitir virus y reproducirse (53).

Dada la capacidad de *A. albopictus* de madurar huevos sin requerir alimentación previa con sangre (54), y de ovipositar entre 32 y 80 huevos por ciclo gonotrófico (45), una hembra en las condiciones climáticas de Ibagué estaría en capacidad de producir, aproximadamente, 280 huevos por mes, ya que cada ciclo gonotrófico tiene una duración promedio de tres días. En condiciones peridomiciliarias *A. albopictus* tiene una media de vida de 30 días, tiempo en el cual podría desarrollar cinco ciclos gonotróficos (37,55). La duración del ciclo gonotrófico es un factor importante: se sabe que *A. aegypti* tarda cerca de cuatro días en completarlo y *A. albopictus*, tres días. Al presentar este último un ciclo más corto, el número de picaduras sobre el huésped aumenta, lo que podría generar un incremento en la capacidad vectorial (55-57).

En cuanto a la situación socioeconómica, el panorama de Ibagué es complejo. Desde agosto del 2021 se han registrado 14 nuevos asentamientos humanos de origen informal o también conocidos como “invasiones”, resultado de la crisis económica generada por la pandemia del COVID-19 que dejó a miles de personas en condición de vulnerabilidad (58). En el

presente estudio se realizaron muestreos en tres de estos asentamientos informales: “Ecoparaíso”, “Nueva Jerusalén” y “Villa Resistencia”, donde se encontraron 88 mosquitos de la especie *A. albopictus*, en lugares con abundante vegetación, pero con presencia de basuras por el funcionamiento deficiente de los servicios básicos de recolección de residuos sólidos. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Thongsripong y colaboradores, quienes encontraron una asociación entre la alta actividad de oviposición de *A. albopictus* y zonas con asentamientos familiares con ingresos económicos por debajo del promedio en el sur de Estados Unidos (59).

Los asentamientos informales carecen de servicios de acueducto y alcantarillado, por lo que sus habitantes no tienen acceso a agua de calidad. Como consecuencia, los residentes se ven obligados a obtener agua directamente de ríos o quebradas, almacenándola en contenedores improvisados como baldes o barriles que se ubican alrededor de sus viviendas. Lamentablemente, esta situación crea un entorno propicio para la reproducción de mosquitos, ya que los depósitos artificiales como llantas usadas, macetas, contenedores de almacenamiento, frascos y latas se han identificado como sitios comunes de cría para estos insectos (9,60,61). Estudios previos han resaltado el papel de los tanques descartados y las llantas usadas como los sitios más propensos a convertirse en criaderos, representan el 37 y el 26 % de los sitios donde fueron encontrados insectos en estado larval. Este fenómeno puede atribuirse en parte a la escasa exposición a la luz y a los niveles óptimos de humedad relativa que se encuentran dentro de estos recipientes (62), de manera que el conocer los criaderos de mosquitos con mayores índices larvarios permitirá focalizar las estrategias de control entomológico. Los elementos previamente mencionados revelan cómo las condiciones tanto ambientales como sociales de Ibagué crean un entorno propicio para la multiplicación de insectos vectores de arbovirus en estas comunidades.

Los estudios realizados en Estados Unidos y Brasil sobre el papel del mosquito tigre asiático en el desplazamiento de otras especies en lugares peridomiciliarios, han demostrado que *A. albopictus* es un competidor larvario superior que *A. aegypti*, porque este último solo creció cuando la densidad larvaria fue baja y la cantidad de alimento alta, mientras que *A. albopictus* logró desarrollarse hasta su forma adulta con pocas cantidades de alimento y alta densidad larvaria, probablemente porque aprovecha mejor los recursos de hojarasca propios de los depósitos naturales de agua, lo que da como resultado un desplazamiento de *A. aegypti* (63,64).

En el caso de Ibagué, existen 218 parques con un área de 342.056 m² correspondientes a zonas verdes y 273.804 m² a separadores (65). Esto brinda las condiciones óptimas para el desarrollo y actividad de picadura de *A. albopictus*, que se puede encontrar en zonas urbanas, semiurbanas y rurales (66). En el presente estudio se realizaron muestreos en nueve zonas públicas verdes, categorizadas como: cerros, parques, jardines botánicos o plazoletas. Se encontró la presencia de *A. albopictus* en todos estos lugares muestreados, lo que refleja el potencial riesgo de transmisión de arbovirus por este vector en la ciudad, ya que se encuentra establecido en zonas altamente transitadas por población humana.

Los estudios realizados por Klowden y Chambers demostraron que la capacidad de adaptación de *A. albopictus* se debe a que su período pupal es más extenso que el de *A. aegypti*. Esta prolongación en dicha etapa del

ciclo de vida ayuda a la acumulación de proteínas, lípidos y azúcares, lo que le brinda mejor suministro de nutrientes a la forma adulta. La mayor acumulación de reservas energéticas confiere a *A. albopictus* dos notables ventajas: por un lado, prolonga su supervivencia en comparación con *A. aegypti* en situaciones de inanición; y, por otro, permite la producción de huevos sin la obligación de un consumo sanguíneo previo. En condiciones de laboratorio, se ha documentado una tasa de autogenia del 5 % en individuos que fueron exclusivamente alimentados con soluciones azucaradas y lograron desarrollar huevos (54). Esto explica por qué, incluso en lugares donde el recurso proteico de sangre no es constante, el mosquito tigre asiático sigue proliferando día tras día.

La diapausa en los mosquitos es un proceso fisiológico genéticamente programado, en el cual los embriones entran en latencia cuando las condiciones ambientales son desfavorables, lo que aumenta la probabilidad de superar alteraciones fuertes de su entorno, como las que actualmente ocurren con el cambio climático (67). La diapausa como estrategia de supervivencia se ha reportado en *A. albopictus*, lo que explica la distribución global de este vector (68). Investigaciones han mostrado que, como respuesta a las condiciones hostiles, los mosquitos aumentan la expresión de genes asociados a la diapausa como: *cathepsin*, *idgf4* y *pepck*, que podrían utilizarse como blancos moleculares para futuras estrategias de control entomológico (69).

Se puede concluir que *A. albopictus* está distribuido en toda la ciudad de Ibagué y en el presente estudio se obtuvo el primer mapa de distribución de este vector en la ciudad. Las comunas con mayor abundancia de este vector fueron la 10, 11, 7, 8 y 2, dadas las características ambientales y sociales del área. Esto refleja un alto potencial de transmisión de arbovirus a la población humana, ya que, sumado a esto, también se ha reportado la circulación del virus del dengue y del chikungunya en poblaciones de mosquitos *A. aegypti* (15).

Hasta la fecha este es el primer levantamiento entomológico para *A. albopictus* en toda la ciudad, y como lo muestra este trabajo, su distribución ha sido favorecida por las características sociales y ambientales de la ciudad, lo que contribuye a su proliferación y, por ende, aumenta el riesgo de una alta incidencia de arbovirosis en la región. Se recomienda llevar a cabo una vigilancia entomológica anual para hacer seguimiento a las poblaciones de la especie, ejecutar bioensayos para evaluar resistencia y sensibilidad a insecticidas y realizar una detección molecular de los posibles arbovirus presentes en este vector.

Los resultados presentados aquí abren la puerta a futuras investigaciones que propongan evaluar la relación entre niveles de precipitación y temperatura de las temporadas secas y lluviosas con respecto a la abundancia de *A. albopictus* en la ciudad. Ahora se sabe que este mosquito puede hallarse en todas las comunas y que la diferencia entre la cantidad de individuos encontrados depende de las características particulares de cada localidad en una escala temporal.

El conocer la distribución completa de este vector en la ciudad sirve para focalizar y promover el desarrollo de nuevas estrategias de control entomológico, pues las metodologías implementadas actualmente se han centrado en *A. aegypti*, y debe prestarse igual atención a *A. albopictus*, un vector de arbovirus, poco conocido, que ya se estableció en Ibagué y que es de alto riesgo para la salud pública.

Por último, se sugiere llevar a cabo investigaciones adicionales que analicen los índices de las formas inmaduras del vector tanto en criaderos naturales como en artificiales. Esta información será fundamental para el desarrollo de estrategias más efectivas de control entomológico, diseñadas específicamente en función de las preferencias de sitios de cría de los mosquitos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los integrantes del Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical. A Juan David Rojas por la ayuda con las fotografías, a Laura Fernanda Santofimio, Natalia Barrera y Weimar David Briñez por su colaboración en las salidas de campo. Al personal de la Secretaría de Salud de Ibagué.

Referencias

1. Acero-Sandoval MA, Palacio-Cortés AM, Navarro-Silva MA. Surveillance of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) as a method for prevention of arbovirus transmission in urban and seaport areas of the Southern Coast of Brazil. *J Med Entomol*. 2023;60:173-84. <https://doi.org/10.1093/jme/tjac143>
2. Liu QM, Gong ZY, Wang Z. A review of the surveillance techniques for *Aedes albopictus*. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;108:245-51. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0781>
3. Beleri S, Balatsos G, Tegos N, Papachristos D, Mouchtouri V, Hadjichristodoulou C, *et al*. Winter survival of adults of two geographically distant populations of *Aedes albopictus* in a microclimatic environment of Athens, Greece. *Acta Trop*. 2023;240:106847. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106847>
4. Ivanescu LM, Bodale I, Grigore-Hristodorescu S, Martinescu G, Andronic B, Matiut S, Azoicai D, Miron L. The risk of emerging of dengue fever in Romania, in the context of global warming. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8:65. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010065>
5. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: Global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vect Born Zoon*. 2007;7:76-85. <https://doi.org/10.1089/vbz.2006.0562>
6. Gutiérrez-López R, Figuerola J, Martínez-de la Puente J. Methodological procedures explain observed differences in the competence of European populations of *Aedes albopictus* for the transmission of Zika virus. *Acta Trop*. 2023;237:106724. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106724>
7. Kubacki J, Flacio E, Qi W, Guidi V, Tonolla M, Fraefel C. Viral metagenomic analysis of *Aedes albopictus* mosquitos from Southern Switzerland. *Viruses*. 2020;12:929. <https://doi.org/10.3390/v12090929>
8. McKenzie BA, Wilson AE, Zohdy S. *Aedes albopictus* is a competent vector of Zika virus: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0216794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216794>
9. Carvajal JJ, Honorio NA, Díaz SP, Ruiz ER, Asprilla J, Ardila S, *et al*. Detection of *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) in the municipality of Istmina, Chocó, Colombia. *Biomédica*. 2016;36:438-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2805>
10. Rúa-Urbe GL, Suárez-Acosta C, Rojo RAe. Implicaciones epidemiológicas de *Aedes albopictus* (Skuse) en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Publica*. 2012;30:328-37.
11. Echeverry-Cárdenas E, López-Castañeda C, Carvajal-Castro JD, Aguirre-Obando OAe. Potential geographic distribution of the tiger mosquito *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) in current and future conditions for Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0008212. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008212>
12. Vélez I, Quiñones M, Suárez M, Olano V, Murcia L, Correa E, *et al*. Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica*. 1998;18:192-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v18i3.990>
13. Instituto Nacional de Salud. Informe técnico entomológico de arbovirus, Colombia, 2021. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2021.
14. Martínez D, Hernández C, Muñoz M, Armesto Y, Cuervo A, Ramírez JD. Identification of *Aedes* (Diptera: Culicidae) species and arboviruses circulating in Arauca, Eastern Colombia. *Front Ecol Evol*. 202;8:602190 <https://doi.org/10.3389/fevo.2020.602190>

15. Carrasquilla MC, Ortiz MI, León C, Rondón S, Kulkarni MA, Talbot B, *et al.* Entomological characterization of *Aedes* mosquitoes and arbovirus detection in Ibagué, a Colombian city with co-circulation of Zika, dengue and chikungunya viruses. *Paras Vect.* 2021;14:446. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04908-x>
16. Janich AJ, Saavedra-Rodriguez K, Vera-Maloof FZ, Kading RC, Rodríguez AD, Penilla-Navarro P, *et al.* Permethrin resistance status and associated mechanisms in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) from Chiapas, Mexico. *J Med Entomol.* 2021;58:739-48. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaa197>
17. Vijayakumar K, Sudheesh TK, Nujum Z, Umarul F, Kuriakose Ae. A study on container breeding mosquitoes with special reference to *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes albopictus* in Thiruvananthapuram District, India. *Vector Borne Dis.* 2014;51:27-32.
18. Oliveira VC, de Almeida LC. Ocorrência de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em bromélias cultivadas no Jardim Botânico Municipal de Bauru, São Paulo, Brasil. *Cad Saud Pub.* 2017;33:e00071016. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00071016>
19. Delatte H, Dehecq JS, Thiria J, Domerg C, Paupy C, Fontenille D. Geographic distribution and developmental sites of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) during a Chikungunya epidemic event. *Vector Borne Zoon Dis.* 2008;8:2534. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0649>
20. Shriram AN, Sivan A, Sugunan AP. Spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in relation to geo-ecological features in South Andaman, Andaman and Nicobar Islands, India. *Bul Entomol Res.* 2018;108:166-4. <https://doi.org/10.1017/S0007485317000645>
21. O'meara G, Evans L, Womack M. Colonization of rock holes by *Aedes albopictus* in the Southeastern United States. *J Am Mosq Cont Assoc.* 1997;13:270-4.
22. Edillo FE, Roble ND, Otero ND. The key breeding sites by pupal survey for dengue mosquito vectors, *Aedes aegypti* (Linnaeus) and *Aedes albopictus* (Skuse), in Guba, Cebu City, Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2012;43:1365-74.
23. Simard F, Nchoutpouen E, Claude J, Fontenille D. Geographic distribution and breeding site preference of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Cameroon, Central Africa. *J Med Entomol.* 2005;42:726-3.
24. Pereira-Dos-Santos T, Roiz D, Lourenço-De-Oliveira R, Paupy C. A systematic review: Is *Aedes albopictus* an efficient bridge vector for zoonotic arboviruses? *Pathogens.* 2020;9:266. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040266>
25. Calle-Tobón A, Pérez-Pérez J, Rojo R, Rojas-Montoya W, TrianaChavez O, Rúa-Urbe G, *et al.* Surveillance of Zika virus in field-caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* suggests important role of male mosquitoes in viral populations maintenance in Medellín, Colombia. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104434. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104434>
26. Faraji A, Egizi A, Fonseca DM, Unlu I, Crepeau T, Healy SP, *et al.* Comparative host feeding patterns of the Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus*, in Urban and Suburban Northeastern USA and implications for disease transmission. *Plos Negl Trop Dis.* 2014;7:8:e3037 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003037>
27. Kamgang B, Nchoutpouen E, Simard, Paupy C. Notes on the blood-feeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Cameroon. *Parasit Vectors.* 2012;5:57. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-57>
28. Kim H, Yu H, Lim HW, Yang S, Roh JY, Chang KS, *et al.* Hostfeeding pattern and dengue virus detection of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) captured in an urban park in Korea. *J Asia Pacific Entom.* 2017;20:809-13. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2017.05.007>
29. Briegel H, Timmermann SE. *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): Physiological aspects of development and reproduction. *J Med Entomol.* 2001;38:566-71. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-38.4.56>
30. Laporta GZ, Potter AM, Oliveira FA, Bourke BP, Pecor DB, Linton YM. Global distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a Climate change scenario of regional rivalry. *Insects.* 2023;14:49. <https://doi.org/10.3390/insects14010049>
31. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: semana epidemiológica número 52 de 2019 (22 al 28 de diciembre de 2019). Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2019.
32. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: semana epidemiológica número 53 de 2020 (27 de diciembre de 2020 al 2 de enero de 2021). Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2021.

33. Ibagué cómo vamos. Informe de calidad de vida de Ibagué, 2021. Fecha de consulta: 11 de febrero de 2022. Disponible en: https://ibaguecomovamos.org/wp-content/uploads/2021/08/Informe-de-calidad-de-vida-2020_1.pdf
34. de Oliveira JM, Serpa LM, Souza DA, Fernandes MF, Oshiro ET, de Oliveira EF, *et al.* Abiotic factors and population dynamic of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in an endemic area of dengue in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e18. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961018>
35. Valerio L, Marini F, Bongiorno G, Facchinelli L, Pombi M, Caputo B, *et al.* Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in urban and rural contexts within Rome province, Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10:291-4. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vbz.2009.0007>
36. Egid BR, Coulibaly M, Dadzie SK, Kamgang B, McCall PJ, Sedda L, *et al.* Review of the ecology and behaviour of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Western Africa and implications for vector control. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2022;2:100074. <https://doi.org/10.1016/j.crvbd.2021.100074>
37. Novianto D, Hadi UK, Soviana S, Darusman HS. Comparison of diurnal biting activity, life table, and demographic attributes of *Aedes albopictus* (Asian tiger mosquito) from different urbanized settings in West Java, Indonesia. *Acta Trop.* 2022;241:106771. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106771>
38. Rueda LM. Pictorial keys for the identification of mosquitos (Diptera: Culicidae) associated with dengue virus transmission. *Zootaxa.* 2004;589:1.
39. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2020. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba; 2020.
40. Romiti F, Ermenegildi A, Magliano A, Rombolà P, Varrenti D, Giammattei R, *et al.* *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) monitoring in the Lazio region (Central Italy). *J Med Entomol.* 2021;58:847-56. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaa222>
41. Vavassori L, Saddler A, Müller P. Active dispersal of *Aedes albopictus*: A mark-release-recapture study using self-marking units. *Parasit Vectors.* 2019;12:583. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3837-5>
42. Swan T, Russell TL, Staunton KM, Field MA, Ritchie SA, Burkot TR. A literature review of dispersal pathways of *Aedes albopictus* across different spatial scales: Implications for vector surveillance. *Parasit Vectors.* 2022;15:303. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05413-5>
43. Müller P, Engeler L, Vavassori L, Suter T, Guidi V, Gschwind M, *et al.* Surveillance of invasive *Aedes* mosquitoes along Swiss traffic axes reveals different dispersal modes for *Aedes albopictus* and *Ae. Japonicus*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14:e0008705. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008705>
44. CORTOLIMAE. Caracterización climatológica de la subzona hidrográfica del río Coello. Fecha de consulta: 11 de febrero de 2023. Disponible en: https://www.cortolima.gov.co/images/POMCA/Rio_Coello/2fase/CARACTERIZACION_CLIMATOLOGICAe.pdf
45. Alarcón-Elbal P, Delacour S, Pinal R, Ruíz-Arrondo I, Muñoz, Bengoa M, *et al.* Establecimiento y mantenimiento de una colonia autóctona española de *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse, 1894), (Diptera, Culicidae) en laboratorio. *Rev Ibero-Latinoamericana Paras.* 2010;69:140-8.
46. Caminade C, Medlock JM, Ducheyne E, McIntyre KM, Leach S, Baylis M, *et al.* Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: Recent trends and future scenarios. *J R Soc Interface.* 2012;9:17082717. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0138>
47. Caminade C, Turner J, Metelmann S, Hesson JC, Blagrove M, Solomon T, *et al.* Global risk model for vector-borne transmission of Zika virus reveals the role of El Niño 2015. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2017;114:119-24. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614303114>
48. Healy KB, Dugas E, Fonseca DM. Development of a degree-day model to predict egg hatch of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc.* 2019;35:249-57. <https://doi.org/10.2987/19-6841.1>
49. Pereira SJ, de Camargo A, Honório NA, Câmara DC, Sukow NM, Machado ST, *et al.* Spatial and Temporal Distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* oviposition on the Coast of Paraná, Brazil, a recent area of dengue virus transmission. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7:246. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7090246>

50. Marquetti M, Castillo M, Peraza I, Milian M, Molina R, Leyva M, *et al.* *Aedes albopictus* (Skuse) dispersion in Havana City, Cuba, 1995-2018. *Acta Trop.* 2023;240:106839. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106839>
51. Ayllón T, Câmara DC, Morone FC, da Silva L, de Barros FS, Brasil P, *et al.* Dispersion and oviposition of *Aedes albopictus* in a Brazilian slum: Initial evidence of Asian tiger mosquito domiciliation in urban environments. *PLoS One.* 2018;13:e0195014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195014>
52. Weather Spark. Datos históricos de temperatura en Ibagué en 2022. Fecha de consulta: 22 de febrero de 2023. Disponible en: <https://es.weatherspark.com/h/y/22439/2022/Datos-hist%C3%B3ricos-meteorol%C3%B3gicos-de-2022-en-Ibagu%C3%A9-Colombia#Figures-Temperature>
53. Schmidt CA, Comeau G, Monaghan AJ, Williamson DJ, Ernst KC. Effects of desiccation stress on adult female longevity in *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* (Diptera: Culicidae): results of a systematic review and pooled survival analysis. *Parasit Vectors.* 2018;11:267. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2808-6>
54. Klowden MJ, Chambers GM. Reproductive and metabolic differences between *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1992;29:467-71. <https://doi.org/10.1093/jmedent/29.3.467>
55. Casas-Martínez M, Tamayo-Domínguez R, Bond-Compeán JG, Rojas JC, Weber M, Ulloa-García Ae. Oogenic development and gonotrophic cycle of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in laboratory. *Salud Publica Mex.* 2020;62:372-8. <https://doi.org/10.21149/10164>
56. Brackney DE, LaReau JC, Smith RC. Frequency matters: How successive feeding episodes by blood-feeding insect vectors influences disease transmission. *PLoS Pathog.* 2021;17:e1009590. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009590>
57. Scott T, Takken W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. *Trends Parasitol.* 2012;28:114-21. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.01.001>
58. El Nuevo Día. El complejo panorama de las invasiones urbanas en Ibagué. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2022. Disponible en: <https://www.elnuevodia.com.co/nuevodia/especiales/483192-el-complejo-panorama-de-las-invasiones-urbanas-en-ibague>
59. Thongsripong P, Carter BH, Ward MJ, Jameson SB, Michaels SR, Yukich JO, *et al.* *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) Oviposition activity and the associated socio-environmental factors in the New Orleans area. *J Med Entomol.* 2023;60:392-400. <https://doi.org/10.1093/jme/tjad007>
60. Egid B, Coulibaly M, Dadzie SK, Kamgang B, McCall P, Sedda L, *et al.* Review of the ecology and behaviour of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Western Africa and implications for vector control. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2022;2:100074. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2021.100074>
61. Ouattara LP, Sangaré I, Namountougou M, Hien A, Ouari A, Soma D, *et al.* Surveys of arbovirus vectors in four cities stretching along a railway transect of Burkina Faso: risk transmission and insecticide susceptibility status of potential vectors. *Front Vet Sci.* 2019;6:140. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00140>
62. Tedjou AN, Kamgang B, Yougang AP, Wilson-Bahun TA, Njiokou F, Wondji CS. Patterns of ecological adaptation of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* and *Stegomyia* indices highlight the potential risk of arbovirus transmission in Yaoundé, the capital city of Cameroon. *Pathogens.* 2020;9:491. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060491>
63. Braks MA, Honório NA, Lounibos LP, Lourenço-de-Oliveira R, Juliano SAe. Interspecific competition between two invasive species of container mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), in Brazil. *Ann Entomol Soc Am.* 2004;97:130-9. [https://doi.org/10.1603/0013-8746\(2004\)097\[0130:ICBTIS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1603/0013-8746(2004)097[0130:ICBTIS]2.0.CO;2)
64. Juliano SA. Species introduction and replacement among mosquitoes: interspecific resource competition or apparent competition? *Ecology.* 1998;79:255-68. [https://doi.org/10.1890/0012-9658\(1998\)079\[0255:SIARAM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/0012-9658(1998)079[0255:SIARAM]2.0.CO;2)
65. Plan de Desarrollo Municipal. Conservación de espacios verdes en Ibagué, Tolima. Fecha de consulta 20 febrero de 2023. Disponible en: <https://cimpp.ibague.gov.co/wp-content/uploads/2017/11/mgaweb124.pdf>
66. Herath J, Abeyesundara HT, de Silva WA, Weeraratne TC, Karunaratne SH. Weather-based prediction models for the prevalence of dengue vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *J Trop Med.* 2022;4494660. <https://doi.org/10.1155/2022/4494660>

67. Armbruster PAe. Photoperiodic Diapause and the Establishment of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in North America. J Med Entomol. 2016;53:1013-23.
<https://doi.org/10.1093/jme/tjw037>
68. Diniz DF, Ribeiro CM, Oliveira L, Melo-Santos MA, Ayres FJ. Diapause and quiescence: dormancy mechanisms that contribute to the geographical expansion of mosquitoes and their evolutionary success. Parasit Vectors. 2017;10:310.
<https://doi.org/10.1186/s13071-017-2235-0>
69. Diniz DF, Romão TP, Helvécio E, de Carvalho-Leandro D, Xavier M, Peixoto CA, *et al.* A comparative analysis of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* subjected to diapause-inducing conditions reveals conserved and divergent aspects associated with diapause, as well as novel genes associated with its onset. Curr Res Insect Sci. 2022;2:100047.
<https://doi.org/10.1016/j.cris.2022.100047>

Revisión de tema

Fundamento y generalidades de la construcción de modelos estadísticos multinivel en el ámbito de la investigación en salud

Andry Yasmid Mera-Mamián^{1,4}, José Moreno-Montoya², Laura Andrea Rodríguez-Villamizar³, Diana Isabel Muñoz⁴, Ángela María Segura¹, Héctor Iván García⁵

¹ Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

² División de Estudios Clínicos y Epidemiología Clínica, Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

³ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴ Facultad de Fisioterapia, Universidad CES, Medellín, Colombia

⁵ Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

Este trabajo tiene como objetivo presentar una mirada global de la aplicabilidad de los modelos de análisis multinivel en el ámbito de la investigación sanitaria. Ofrece información sobre los fundamentos teóricos, metodológicos y estadísticos y, además, menciona los pasos básicos para la construcción de estos modelos, y da ejemplos de su uso, según la estructura jerárquica de los datos.

Cabe resaltar que, antes de utilizar estos modelos, se requiere contar con un soporte teórico sobre la necesidad de uso y una valoración estadística que dé cuenta del porcentaje de varianza explicada por el efecto de agrupación de las observaciones. Los requisitos para llevar a cabo este tipo de análisis dependen de condiciones especiales como el tipo de variables, la cantidad de unidades por nivel o el tipo de estructura jerárquica. Se concluye que los modelos de análisis multinivel son una herramienta útil para lograr la integración de información, dadas la complejidad de las relaciones y las interacciones que determinan la mayoría de las condiciones de salud, incluida la pérdida de independencia entre las unidades de observación.

Palabras clave: análisis multinivel; investigación sobre servicios de salud; bioestadística; sesgo.

Construction of multilevel statistical models in health research: Foundations and generalities

This topic review aims to present a global vision of multilevel analysis models' applicability to health research, explaining its theoretical, methodological, and statistical foundations. We describe the basic steps to build these models and examples of their application according to the data hierarchical structure.

It is worth noticing that before using these models, researchers must have a rationale for needing them, and a statistical evaluation accounting for the variance percentage explained by the observations grouping effect.

The requirements to conduct this type of analysis depends on special conditions such as the type of variables, the number of units per level, or the type of hierarchical structure. We conclude that multilevel analysis models are a useful tool to integrate information, considering the complexity of the relationships and interactions involved in most health conditions, including the loss of independence between observation units.

Keywords: multilevel analysis; health services research; biostatistics; bias.

En investigación sanitaria, las estructuras jerárquicas o anidadas aparecen cuando las unidades de observación en las que se mide el resultado de interés, se asocian naturalmente dentro de otras que las agrupan. Esto sucede, por ejemplo, con individuos humanos que se agrupan en unidades superiores, como familias, barrios o escuelas (1). La misma agrupación puede encontrarse al considerar como unidades de observación el conjunto de mediciones repetidas en el tiempo para un mismo sujeto (2), o cuando las observaciones se recopilan con metodologías cuya selección se basa en el emparejamiento (3).

Dada la frecuencia con la que el fenómeno ocurre en el ámbito de la salud, aprovechar la estructura jerarquizada puede resultar útil para ampliar el alcance de la investigación científica, a la vez que mejora la comprensión

Recibido: 24/03/2023

Aceptado: 25/09/2023

Publicado: 27/09/2023

Citación:

Mera-Mamián AY, Moreno-Montoya J, Rodríguez-Villamizar LA, Muñoz DI, Segura AM, García HI. Fundamento y generalidades de la construcción de modelos estadísticos multinivel en el ámbito de la investigación en salud. *Biomédica*. 2023;43:520-33. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6946>

Correspondencia:

Andry Yasmid Mera, Facultad de Fisioterapia, Universidad CES, Calle 10A N°22-04, Altos de El Poblado, Medellín, Colombia
Teléfono: (+57) (301) 354 2030
amera@ces.edu.co

Contribución de los autores:

Andry Mera y José Moreno participaron en todas las etapas de la revisión.
Laura Rodríguez y Diana Muñoz lo hicieron en la redacción del manuscrito.
Todos los autores participaron en la revisión crítica.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo, ni la publicación de esta revisión.

Conflicto de intereses:

Los autores declararon no tener ningún conflicto de interés.

del efecto que exposiciones a diferentes niveles pueden provocar en los individuos. No obstante, el uso de modelos para datos jerarquizados debe obedecer a una necesidad analítica preestablecida desde la formulación de la pregunta y la hipótesis de trabajo. En ese sentido, es necesario que el supuesto de una asociación de interés entre una o varias exposiciones y un resultado específico (dada la agrupación de las unidades de análisis), se encuentre biológica, social o clínicamente soportado.

Una forma de evaluar estadísticamente si existe un efecto de agrupación entre las unidades de análisis, es el coeficiente de correlación intraclase (*intraclass correlation coefficient*, ICC), una medida que hace referencia a la fuerza de la asociación lineal existente entre las mediciones del resultado de interés de los sujetos individuales, una vez comparada con la que se deriva de la comparación entre grupos (4).

Los análisis multinivel surgen en el área de la psicometría y la educación como una alternativa para explorar el efecto que tienen las estructuras de relaciones jerárquicas o de datos anidados en la valoración de las exposiciones y los resultados de interés en el ámbito epidemiológico, y consideran la pérdida de independencia de los sujetos de observación debido a su cercanía en cada nicho agrupador. Estos, al igual que los modelos de regresión de un único nivel, dependen de la escala de la variable respuesta y del tipo de función de enlace usado en su construcción para su especificación (1).

Este tipo de análisis aporta en el control de la denominada “falacia ecológica” o sesgo de agregación, que se produce cuando se infiere inadecuadamente la variabilidad interindividual a partir de información captada a nivel grupal, cuando las variables individuales y grupales tienen efectos independientes o miden conceptos teóricos diferentes (5); esto puede generar que se asuma erróneamente que la correlación estadística entre dos variables a nivel agregado es igual a la correlación entre las correspondientes variables a nivel individual (6).

Por lo tanto, considerando su aporte en el análisis de datos anidados en diferentes escenarios, el presente trabajo tiene como propósito ofrecer una mirada global de la construcción, el uso y las particularidades metodológicas de este tipo de modelos en el ámbito de la investigación sanitaria.

Fundamento del uso de análisis multinivel

La falta de independencia entre las unidades de observación respecto a la oportunidad de considerarlas expuestas o en riesgo, constituye un desafío común en la investigación en salud y su omisión puede implicar la sobrestimación de la significación estadística (7,8) y de los tamaños de efecto (9), lo que lleva a la obtención de estimaciones con intervalos de confianza inapropiadamente estrechos y al aumento del riesgo de error de tipo I (10). Para enfrentar el problema, los modelos multinivel toman en cuenta el nivel de agregación de las unidades de observación (11,12).

El análisis multinivel puede adaptarse a una estructura jerárquica clásica y a estructuras con jerarquías y relaciones complejas, como la clasificación cruzada o la membresía múltiple. La estructura jerárquica clásica se presenta cuando unidades de nivel 1 están anidadas en grupos que, a su vez, pueden pertenecer a otros de nivel superior, como individuos anidados en escuelas que, a su vez, se anidan en barrios, o el caso de los metaanálisis, en los que el resultado se mide de forma individual o en grupo mediante la medida de

resumen obtenida para cada estudio (2). También, ocurre con las medidas repetidas, ya que diferentes mediciones a lo largo del tiempo pueden provenir del mismo individuo, quien representa un nivel superior (13,14).

Por su parte, el análisis de clasificación cruzada se presenta cuando unidades de nivel inferior corresponden a más de un nivel superior a la vez, sin que estos dos niveles superiores estén anidados entre sí (15). En el caso de la estructura no jerárquica de membresía múltiple, las unidades del primer nivel pueden pertenecer a varias unidades del nivel superior. Por ejemplo, cuando se analizan datos de individuos relacionados con su lugar de estudio en un periodo específico, en el que pudieron asistir a diferentes escuelas (4).

En los modelos multinivel, al igual que en los modelos convencionales de regresión (de un solo nivel), también son importantes los términos *intercepto* (valor de la variable dependiente cuando las variables explicativas valen 0) y *pendiente* (cambio en el valor de la variable dependiente por unidad de cambio en una variable independiente, una vez consideradas constantes las demás). No obstante, cuando se trata de datos agrupados, la intersección y la pendiente pueden variar en cada grupo según el nicho agrupador de las observaciones o la magnitud de una variable medida a ese nivel, lo que convierte en un tema de interés la estimación de dichos parámetros y su variación en los modelos multinivel.

De acuerdo con lo anterior, es posible construir dos tipos de modelos principales: de interceptos aleatorios (también denominados de efectos fijos) y de efectos aleatorios (también denominados de pendientes aleatorias). En el primero, el término de intersección varía aleatoriamente entre los grupos, pero los efectos (pendientes) son los mismos. En este caso, la variable dependiente se ve afectada por un componente fijo que corresponde a la media general del intercepto común en todos los conglomerados y los efectos de las variables independientes (también comunes), además del componente aleatorio: la variación entre individuos y la variación del intercepto entre los conglomerados (16). Este tipo de modelos resulta de particular utilidad cuando se requiere valorar en qué medida las diferencias entre individuos se deben a su pertenencia a grupos después de ajustarlas por otras variables (17).

En el segundo modelo, tanto interceptos como efectos-pendientes son aleatorios (2), lo que permite a las unidades de observación tener sus propias trayectorias, aspecto importante cuando los grupos de observación tienen características muy heterogéneas. A diferencia del modelo de efectos fijos, es razonable considerar que el efecto a nivel de grupo varía aleatoriamente entre estos, es decir, los efectos de las variables explicativas varían entre grupos (17). En la figura 1, se compara un modelo de regresión de un solo nivel, uno de interceptos aleatorios y otro de efectos aleatorios.

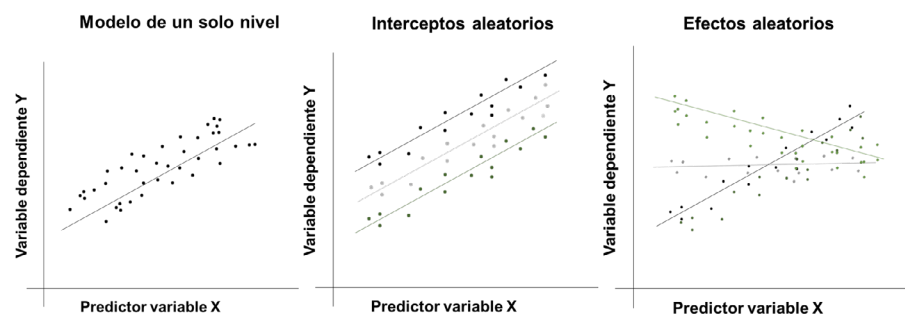


Figura 1. Comparación entre modelos de un solo nivel, interceptos aleatorios y efectos aleatorios

La elección de uno u otro modelo depende de la pregunta de investigación, los objetivos del estudio, la escala de medida de la variable usada para conformar los grupos (discreta o continua) y el contexto (1).

Respecto al método de estimación de los coeficientes, los más utilizados para la regresión multinivel se basan en la máxima verosimilitud, en particular, el método de máxima verosimilitud restringida o residual que emplea una función de probabilidad calculada a partir de un conjunto transformado de datos cuando hay muchos parámetros no especificados o desconocidos. Esto ayuda a obtener estimadores menos sesgados de varianza y covarianza, y tiene la ventaja de que se puede usar para dar estimadores con datos no normales (18).

Este método permite el uso de predictores o variables independientes en todos los niveles de análisis debido a que se crean ecuaciones de predicción para cada nivel de la estructura anidada, y se presentan ventajas sobre otros modelos cuando existe una variación del parámetro de pendiente en el nivel superior. Al respecto, se ha indicado que, ante la sospecha de endogeneidad (falta de correlación entre los residuos dentro del grupo), se debería considerar el uso de modelos de un solo nivel. Cuando los tamaños de muestra de nivel superior son relativamente pequeños, la estimación bayesiana basada en el algoritmo de cadenas de Markov con integración Monte Carlo puede tener ventaja sobre el método de máxima verosimilitud restringida o residual, si las probabilidades previas se especifican correctamente (19).

En paralelo, los modelos multinivel, al igual que los modelos de regresión convencionales, se pueden aplicar en cualquier variable que pueda ser modelada con un modelo lineal generalizado (14). Tal como ocurre en los modelos de un solo nivel, cuando no es posible asumir que la distribución de errores se corresponde con una normal, se utiliza una función de enlace para transformar el predictor. Por ejemplo, si la variable dependiente es dicotómica o se utilizan datos agregados como proporciones, se sugiere utilizar modelos de desenlace binario (*logit*, *probit* o doble *log* complementario) y se modela una transformación no lineal de la probabilidad de estar en una u otra categoría. En caso de que la variable respuesta tenga más de dos categorías, pueden considerarse otros modelos como el *logit* multinomial y el modelo de probabilidades proporcionales (*logit* acumulativo). Si se trata de conteo, cuando el tamaño de la población es grande o el evento es raro, se prefiere aplicar el modelo Poisson. Pueden considerarse modelos análogos para situaciones en las que se requiere valorar la supervivencia o el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de un evento determinado (4).

Como ejemplo, se cita a continuación el trabajo de Webster *et al.* (20), en el que, mediante ecuaciones de estimación generalizadas con función de enlace *logit*, se evaluó de manera conjunta la influencia del nivel socioeconómico individual y comunitario sobre el riesgo de padecer cáncer de mama. Se construyeron tres modelos: en el primero se consideró el nivel socioeconómico individual, en el segundo, solo el nivel comunitario, y el tercero correspondió a un análisis multinivel que incluyó ambos. Los resultados indican que las mujeres que vivían en comunidades con un nivel socioeconómico más alto tenían un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama, independientemente de su propio nivel socioeconómico (*Odds Ratio*, OR=1,30). Concluyeron que era posible que la medida a nivel comunitario capturara un aspecto no medido del nivel socioeconómico individual.

En cuanto a la medida del efecto contextual general, que señala la proporción de la varianza individual total atribuible al nivel de grupo, en

modelos de regresión lineal multinivel, se puede calcular a partir del coeficiente de partición de varianza (CPV) (21). Cuando los resultados son de naturaleza binaria, corresponden al tiempo transcurrido hasta el evento o son recuentos enteros que denotan el número de veces que ocurrió un evento; el efecto contextual general se puede cuantificar mediante medidas de heterogeneidad, como la mediana de la *Odds Ratio* (*Median Odds Ratio*, MOR), la mediana de la razón de riesgos (*Median Hazard Ratio*, MHR) o la mediana de la razón de tasas, respectivamente (22).

Estas medidas de heterogeneidad se interpretan como el cambio relativo mediano en la medida de ocurrencia del evento, cuando se compara el resultado de un individuo de un grupo seleccionado al azar, con el de otro individuo con valores covariados idénticos, pero seleccionado al azar de un grupo diferente, de un conjunto de grupos ordenados por dicha medida (22). Indican el cambio en la probabilidad individual respecto a un resultado al cambiar de un grupo de menor riesgo a otro de mayor riesgo. Por ejemplo, una mediana de la *Odds Ratio* igual a 1 indica que no habría diferencias entre grupos en la probabilidad de presentar el resultado. Si hubiese fuertes diferencias entre grupos, dicha mediana sería grande y la variable de agrupación sería relevante para comprender las variaciones en la probabilidad individual de determinado resultado (23).

Ballesteros y Moreno-Montoya (24) utilizaron un modelo *logit* de dos niveles para identificar los principales factores regionales asociados con variaciones en la prevalencia de limitación funcional en el adulto mayor en Colombia. Tras ajustar por variables, se calculó la mediana de la *Odds Ratio* para evaluar en qué medida la probabilidad individual de limitación funcional estaba determinada por las variables a nivel de estado. El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de limitación funcional entre los estados, particularmente, en cuanto al nivel socioeconómico medido según el Índice de Desarrollo Humano (MOR=1,22; IC_{95%}: 1,13-1,30).

Pasos generales para la construcción de un modelo de regresión multinivel

Para plantear un análisis de regresión multinivel, primero se requiere revisar la teoría existente, las investigaciones previas y el análisis exploratorio de los datos, con el fin de comprobar la existencia de una estructura jerárquica (25). Al igual que en las regresiones convencionales, es conveniente postular con anterioridad los predictores por considerar en las diferentes fases del análisis, lo mismo que sus niveles (26) y el número de sujetos por incluir en cada nivel, ya que el poder depende tanto del número de grupos como del número de unidades en cada grupo (2). También, es necesario asegurar la medición de las características a nivel grupal, si se sospecha que los individuos pertenecen a grupos en los cuales comparten dichas características (27).

Estadísticamente, primero es necesario validar la idoneidad de un análisis multinivel. Esto es posible mediante el cálculo de la proporción de la varianza total, explicada por características de niveles superiores por medio del coeficiente de correlación intraclase (CCI) que en un modelo multinivel de efectos fijos, corresponde al mismo coeficiente de partición de la varianza (CPV) (28):

$$CPV = \frac{\text{varianza residual del segundo nivel}}{\text{varianza residual del primer nivel} + \text{varianza residual del segundo nivel}}$$

Para el análisis del coeficiente, se debe considerar que este toma valores entre 0 y 1. Un valor de cero (0) indica la inexistencia de diferencia entre las observaciones debida a la agrupación (toda la variabilidad de la variable dependiente está explicada por características del primer nivel). Un valor de uno (1) indica que no hay diferencias dentro del grupo (toda la variabilidad de la variable dependiente está explicada por características del segundo nivel) (28). Cuanto más grande el valor del CCI, más conveniente resulta proceder con el análisis multinivel (29), pues habrá un mejor indicador de la existencia y la necesidad de considerar la estructura anidada en los modelos analíticos (27,30).

El CCI también es importante en relación con otros aspectos del análisis multinivel, como el cálculo del tamaño de muestra efectivo. Las muestras agrupadas no son tan eficientes estadísticamente como las muestras aleatorias simples, debido a que las similitudes entre los sujetos de los conglomerados pueden reducir la variabilidad de las respuestas de un conglomerado en comparación con las esperadas de una muestra aleatoria simple, lo que puede agrandar las diferencias entre los grupos. Esta condición implica que, al ajustar el tipo de muestreo, se reduzca el tamaño efectivo de la muestra y, por tanto, la precisión en las estimaciones:

$$\text{Tamaño de muestra efectivo} = \frac{mk}{1 + p(m-1)}$$

En esta fórmula, m es el número de grupos, k es número de unidades por grupo y p es el CCI. El aumento del CCI o el número de unidades por grupo, implican un menor tamaño de muestra efectiva y menor potencia, mientras que una mayor cantidad de grupos puede implicar un mayor tamaño de muestra efectiva y mayor potencia (31).

Respecto a los resultados de un modelo multinivel, como se mencionó previamente, el CCI o el CPV también pueden ser utilizados para reportar la medida del efecto contextual general, es decir, la cantidad de variabilidad que aporta el efecto de agrupación con respecto a la cantidad de variabilidad del fenómeno *per se* (27,30).

A continuación, se proponen algunos pasos generales y usualmente utilizados para guiar el planteamiento de un modelo de regresión multinivel, una vez se ha confirmado teórica y estadísticamente que se puede utilizar, y se ha definido el modelo estadístico, según la pregunta de investigación y la estructura de los datos.

Generar un modelo nulo

Este tiene una finalidad descriptiva, pretende servir como punto de referencia para los modelos que siguen (32). Se utiliza para analizar la variabilidad de la variable dependiente dentro y entre los niveles superiores (33). Además, sirve para valorar la magnitud de la variación que depende de los promedios formados por los grupos sin considerar los efectos de las variables explicativas.

La ecuación del modelo nulo sin variables explicativas se expresa como

$$Y_{ij} = B_{0j} + r_{ij} \text{ (ecuación 1)}$$

Y_{ij} : valor para Y del individuo i en el grupo j

B_{0j} : promedio de Y en el grupo j

r_{ij} : efecto aleatorio de los individuos i en el grupo j . Diferencia entre el valor de Y para cada i en el grupo j y el promedio de Y en el grupo j (B_{0j}).

El promedio de Y en el grupo j , a su vez, se calcula como

$$B_{0j} = \gamma_{00} + U_{0j} \text{ (ecuación 2)}$$

γ_{00} : promedio general de todos los grupos en los niveles superiores

U_{0j} : efecto aleatorio de los grupos. Diferencia entre el promedio de cada grupo y el promedio general de todos los grupos en los niveles superiores (γ_{00})

El modelo nulo de los dos niveles es

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + U_{0j} + r_{ij} \text{ (ecuación 3)}$$

Hasta este momento, no se tienen variables predictoras y es posible identificar un componente fijo (γ_{00}) y un componente aleatorio ($U_{0j} + e_{ij}$). El componente fijo corresponde a la media poblacional y no cambia entre grupos, mientras que el componente aleatorio corresponde a los residuales de los dos niveles y puede variar de un grupo a otro (32).

Cada uno de los elementos de la ecuación del modelo nulo se puede identificar gráficamente en la figura 2.

Modelo multinivel general de dos niveles

Para la estimación de un modelo de dos niveles, se deben considerar dos ecuaciones: la primera corresponde al nivel individual, para determinar la variación individual dentro de cada grupo (2).

Ecuación del modelo a nivel individual

$$Y_{ij} = B_{0j} + B_{1j}X_{1ij} + B_{2j}X_{2ij} \dots + r_{ij} \text{ (ecuación 4)}$$

Y_{ij} : valor para Y del individuo i en el grupo j

B_{0j} : promedio de Y en el grupo j

B_{1j} : coeficiente del nivel 1

X_{ij} : predictor del nivel 1 para el individuo i en el grupo j

r_{ij} : efecto aleatorio del nivel 1

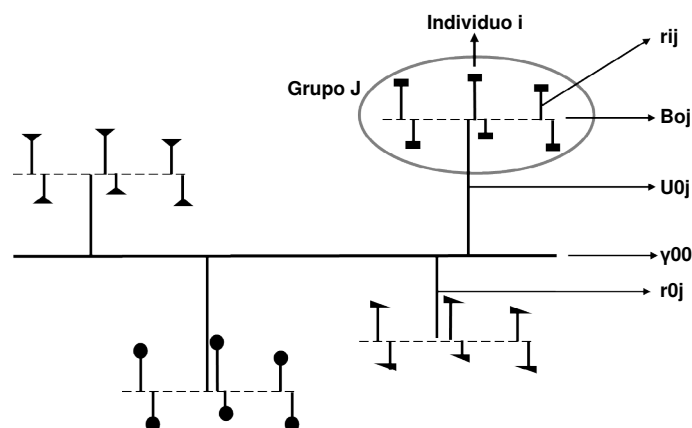


Figura 2. Elementos incluidos en el modelo nulo

La segunda ecuación considera la variación de los coeficientes entre grupos (2). Los coeficientes B_{0j} y B_{1j} se convierten en una variable dependiente y pueden ser aleatorios, dependiendo del objetivo del análisis (32).

Ecuación del modelo a nivel de grupo para B_{0j}

$$B_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}Z_j + \dots + U_{0j} \text{ (ecuación 5)}$$

B_{0j} : intersección del primer nivel

γ_{00} : promedio general de todos los grupos en los niveles superiores

γ_{01} : pendiente del segundo nivel

Z_j : predictor del segundo nivel

U_{0j} : efecto aleatorio del nivel dos. Mide la desviación de la intersección de cada grupo respecto a la intersección general, después de ajustar por Z_j (2).

Ecuación del modelo a nivel de grupo para B_{1j}

$$B_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11}Z_j + \dots + U_{1j} \text{ (ecuación 6)}$$

B_{1j} : pendiente del primer nivel

γ_{10} : pendiente general

γ_{11} : pendiente del segundo nivel

Z_j : predictor del segundo nivel

U_{1j} : Efecto aleatorio del nivel dos. Mide la desviación de la pendiente de cada grupo respecto a la pendiente general, después de ajustar por Z_j (2).

Con base en las especificaciones anteriores, se presentan las ecuaciones de los modelos: a) solo con variable independiente individual (ecuación 7), b) solo con variable independiente grupal (ecuación 8), y c) con variables independientes individual y grupal (ecuación 9).

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}X_{ij} + U_{0j} + r_{ij} \text{ (ecuación 7)}$$

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01}Z_j + U_{0j} + r_{ij} \text{ (ecuación 8)}$$

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}X_{ij} + \gamma_{01}Z_j + U_{0j} + r_{ij} \text{ (ecuación 9)}$$

Finalmente, se presenta la ecuación para especificar un modelo de efectos aleatorios (intercepto y pendiente aleatoria). El modelo incluye los efectos fijos de las variables del segundo nivel (γ_{01}), las variables del primer nivel (γ_{10}) y su interacción (γ_{11}) sobre el resultado a nivel individual Y_{ij} . También, incluye los componentes aleatorios de la intersección (U_{0j}), la pendiente U_{1j} y el primer nivel (r_{ij}) (2).

Ecuación del modelo de efectos aleatorios

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01}Z_j + \gamma_{10}X_{ij} + \gamma_{11}Z_jX_{ij} + U_{0j} + U_{1j}X_{ij} + r_{ij} \text{ (ecuación 10)}$$

La figura 3 presenta los componentes fijos y aleatorios del modelo multinivel comparado con un modelo de un solo nivel.

Tanto en el modelo con un nivel como en el de dos niveles, se debe especificar y reportar si los predictores han sido centrados en algún nivel

específico porque esto es clave en el momento de interpretar los resultados (25). Según Peugh, el centrado implica “volver a escalar una variable predictora para que un valor de cero pueda interpretarse de manera significativa”, y esto es particularmente útil cuando se utilizan variables predictoras de tipo ordinal en las que el cero no tiene un valor (27).

Evaluación del ajuste del modelo final

Para evaluar y seleccionar el modelo con mejor ajuste, se han propuesto dos técnicas principales: el análisis de la razón de verosimilitud y la evaluación mediante índices de criterio de información, como el criterio de información de Akaike (*Akaike Information Criterion*, AIC) y el criterio de información bayesiano (*Bayesian Information Criterion*, BIC) (25). Estos dos últimos procuran evitar el ajuste excesivo que puede generar la agregación de parámetros al modelo e incluyen un término de penalización para el número de parámetros (34).

La razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) o *deviance*, tiene una distribución χ^2 con grados de libertad iguales a la diferencia de parámetros de los modelos anidados (33), y se calcula como

$D = -2LL = -2\log\left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1}\right)$, donde λ_0 corresponde al valor de verosimilitud (*likelihoods*) del modelo sin predictores y λ_1 del modelo final (35). La prueba sugiere que a menor valor, mejor ajuste (33).

Según el AIC, el mejor modelo es aquel que explica la mayor cantidad de variación, utilizando la menor cantidad posible de variables independientes, y se calcula como $AIC = -2LL + 2q$, siendo q el número de parámetros estimados (36). El mejor modelo será aquel con los valores de AIC más bajos, pero los valores numéricos que arroja su cálculo no tienen un significado (37).

Por su parte, el BIC se calcula como $BIC = -2LL + \ln(N)q$, siendo N el número de muestras del nivel 1 (36). Este criterio aumenta la penalización cuando aumenta el tamaño de muestra y, por tanto, comparado con el AIC, es más difícil lograr la significancia (34). También, se considera que el modelo con mejor ajuste es aquel con BIC más bajo (Alvarado WR. Aplicación de la teoría de modelos multinivel lineal y no-lineal utilizando el *software* especializado HLM7. En: X Congreso Internacional sobre la enseñanza de la matemática asistida por computadora. Tecnológico de Costa Rica. 2017. Disponible en: https://www.tec.ac.cr/sites/default/files/media/doc/10_memoria_1.pdf).

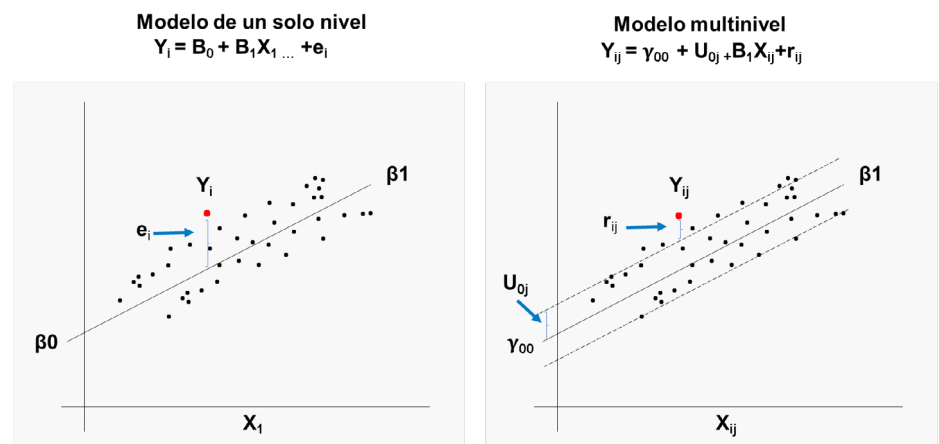


Figura 3. Componentes fijos y aleatorios del modelo multinivel comparado con un modelo de un solo nivel

Cuadro 1. Ejemplos de aplicación del análisis multinivel en investigación en salud

Estudio	Población y estructura	Modelos	Resultados	Análisis complementario
Asociaciones entre los factores a nivel de vecindario y la mortalidad relacionada con los opioides: un análisis multinivel utilizando datos de certificados de defunción. (Flores <i>et al.</i> , 2020) (40)	Estructura multinivel clásica Nivel 1: individuos; 3.809 muertes prematuras relacionadas con opioides y 8.729 no relacionadas con opioides Nivel 2: 2.517 grupos de bloques censales Nivel 3: 14 condados	Modelo 1: de intersecciones aleatorias sin covariables Modelo 2: con datos a nivel individual y de área	Algunos resultados: Hay mayor mortalidad a mayor porcentaje de personas en la pobreza (OR=1,01, IC _{95%} : 1,00-1,01) y a mayor tasa de inseguridad alimentaria (OR=1,21, IC _{95%} : 1,07-1,37). Hay menor mortalidad a mayor número de camas de hospital por 10.000 personas (OR=0,78, IC _{95%} : 0,68-0,88).	Se realizaron tres análisis de sensibilidad: en los dos primeros, se identificaron hallazgos similares a los del modelo principal; en el tercero, se agregaron secuencialmente categorías de factores de riesgo a nivel de área y como resultado se observaron varias asociaciones que no eran frecuentes en el modelo principal.
La satisfacción con la relación predice un menor estrés e inflamación en sobrevivientes de cáncer de mama: un estudio longitudinal de los efectos dentro de la persona y entre personas. (Shrout <i>et al.</i> , 2020) (41).	Medidas repetidas Nivel 1: tres mediciones, antes, durante y después del tratamiento Nivel 2: 139 participantes recibieron tres visitas.	Modelos multinivel para proteína C reactiva (PCR) sérica y compuesto de citocinas 1. Intrapersonal 2. Interpersonal	Respecto a los resultados relacionados con la PCR a nivel intrapersonal: a mayor satisfacción en la relación, menor estrés percibido ($\beta = 0,19^*$). Mayor estrés se relacionó con niveles más altos de PCR ($\beta = 0,55^{**}$). La satisfacción con la relación no se asoció directamente con la PCR, pero sí indirectamente por medio de estrés percibido ($\beta = -0,10^*$).	Modelos hipotéticos para explorar si el estrés estaba indirectamente relacionado con la inflamación por medio de la satisfacción con la relación tuvieron peor ajuste que los modelos planteados inicialmente: AIC = 1.825,72 versus 1.954,36 para PCR. AIC = 2.064,40 versus 2.192,36 del modelo compuesto por citocinas.
Modelos multinivel de clasificación cruzada para la gravedad de los accidentes automovilísticos comerciales teniendo en cuenta la heterogeneidad entre empresas y regiones. (Park <i>et al.</i> , 2017) (42).	Clasificación cruzada Nivel 1: 86.622 choques de vehículos Nivel 2: dos grupos no anidados; 1.875 empresas y 230 municipios	Modelo 1: un solo nivel Modelo 2: dos niveles, uno para empresa y otro para región Modelo 3: combinación de las variables empresa y región Cada modelo se planteó para cuatro tipos de transporte. En total, se generaron 12 modelos, la mayoría con CCI >12,1 %.	Algunos hallazgos incluyen: Consecuencias menos graves cuando el conductor era el dueño del taxi ($\beta = 0,490^*$). En municipios con presupuestos de infraestructura de transporte relativamente grandes, hubo menos accidentes graves para camiones grandes (-0,0139**), autobuses (-0,008**), y taxis (-0,005**).	No se reporta.

*p<0,05, **p<0,01; AIC: criterio de información de Akaike; CCI: coeficiente de correlación intraclase

En cuanto a los *softwares* para la implementación de análisis multinivel, existen programas estadísticos como MLwiN (38), diseñados específicamente para estimar estos modelos, y otros como R que son programas de análisis estadístico general que han incluido paquetes y procesos para el análisis de datos anidados. Albright y Marinova (39) presentan una guía sobre cómo estimar modelos multinivel utilizando SPSS, Stata, SAS y R.

Experiencias en investigación en salud con análisis multinivel

El análisis multinivel se ha utilizado para dar respuesta a preguntas de investigación relacionadas con resultados que dependen de factores individuales, ambientales y sociales, es decir, que no dependen del sujeto en sí mismo, sino también de su interacción con el entorno y con los demás (5). A continuación, se describen algunos estudios que, a juicio de los autores, pueden ilustrar la aplicación de estos modelos en la investigación sanitaria (cuadro 1).

Flores *et al.* (40) plantearon un análisis multinivel exploratorio para identificar asociaciones entre la mortalidad relacionada con los opioides y los factores de riesgo a nivel de vecindario en Massachusetts (Estados Unidos), en busca de información que aportara en la planeación de intervenciones poblacionales y partiendo del hecho de que, según la evidencia disponible

hasta el momento, las intervenciones individuales y del lado de la oferta eran insuficientes. Plantearon una estructura multinivel clásica de individuos anidados en bloques censales y estos, a su vez, en condados (equivalente a municipios para Colombia). Para el análisis estadístico, se propusieron modelos de regresión logística multinivel de efectos fijos (interceptos aleatorios), debido a que solo estaban interesados en conocer el efecto de las variables contextuales. Encontraron que, en la población de estudio, las muertes relacionadas con opioides podrían estar asociadas positivamente con el porcentaje de personas que vivían en la pobreza, la tasa de inseguridad alimentaria, el número de centros de salud calificados a nivel federal y los miligramos equivalentes de hidromorfona per cápita, pero inversamente relacionados con el número de asociaciones sociales por 10.000 habitantes y el número de camas de hospital por 10.000 habitantes.

Por su parte, Shrout *et al.* (41). evaluaron los efectos dentro y entre personas de la satisfacción con las relaciones románticas sobre la inflamación (marcadores séricos) por medio del estrés psicológico percibido en sobrevivientes de cáncer de mama. Midieron las variables de interés antes del tratamiento, y a los 6 y 18 meses después de finalizar el tratamiento. Plantearon un análisis de mediación que pretende comprender cómo una variable independiente produce un efecto indirecto sobre un resultado por medio de una variable interviniente o mediadora. Dado que los datos tenían una estructura jerárquica con individuos en el nivel 2 (individuos) y medidas repetidas (no independientes) de cada individuo en el nivel 1, realizaron un análisis de mediación multinivel. En el estudio, se concluyó que, tanto en el análisis intrapersonal como en el interpersonal, una mejor satisfacción con la relación está asociada con una menor percepción del estrés, lo que, a su vez, se relaciona con menores niveles de inflamación.

Park *et al.* (42). evaluaron los factores que afectan la gravedad de los accidentes de vehículos comerciales de motor. Los accidentes fueron clasificados en cuatro grupos: mortal, mayor, menor y sin lesiones. Se incluyeron 865.622 accidentes. Consideraron variables a nivel individual y variables a nivel de grupos no anidados (empresas y municipios). Dada la estructura de los datos, para el análisis de la información plantearon cuatro modelos: un modelo *logit* de un solo nivel, dos modelos *logit* multinivel convencionales y un modelo *logit* multinivel con clasificación cruzada. Identificaron una relación inversa y estadísticamente significativa entre la proporción del presupuesto de infraestructura de transporte en el municipio, y la gravedad de las muertes y las lesiones de todos los tipos de accidentes.

Finalmente, si bien la presente revisión pretende abordar los elementos fundamentales del uso clásico del análisis multinivel, es importante señalar que hay evidencia emergente sobre usos específicos como su aplicación en salud pública. Evans *et al.* (42) (43) plantearon un análisis multinivel de heterogeneidad individual y precisión discriminativa que consiste en utilizar modelos jerárquicos multinivel en el marco de la interseccionalidad. Esta percepción crítica sugiere que múltiples categorías sociales no son atributos individuales, sino sistemas interrelacionados de opresión que interactúan desde lo individual hasta lo estructural. En este ámbito, el análisis multinivel permite capturar las desigualdades en salud en diferentes estratos interseccionales de la población (44).

En este trabajo, se resumen de forma preliminar el alcance y la utilidad de los modelos estadísticos multinivel en el ámbito de la investigación en salud.

Si bien esta metodología cuenta con varias décadas desde su aparición en publicaciones científicas masivas, prevalece todavía algún rezago para su aplicación debido a las consideraciones estadísticas y técnicas necesarias. Por esta razón, este documento presenta una breve aproximación a las consideraciones que deben tomarse en cuenta para su planteamiento y su construcción. Así mismo, se señalan algunos ejemplos que pueden ilustrar su aplicación.

El alcance de esta metodología, más allá de su capacidad para ponderar el efecto de una serie de variables sobre un resultado particular, radica en la posibilidad de integrar información con estructuras complejas, para ahondar en la comprensión de la trama de interacciones y relaciones que a nivel social, clínico y biológico confluyen en la aparición de condiciones de salud; y para plantear estrategias e iniciativas que, desde una mirada más amplia, incrementen los aspectos por considerar en el momento de promover acciones sanitarias benéficas.

Si bien los modelos siguen requiriendo sendos conocimientos estadísticos, la existencia de *softwares* como MLwiN facilitan la tarea de su construcción, a la vez que llaman la atención sobre su uso riguroso. Bancos de información con estructuras más complejas de anidamiento, frecuencias bajas de ocurrencia en el resultado de interés, desequilibrio en la cantidad de información disponible, entre otras situaciones, constituyen múltiples desafíos para el uso de esta metodología. Sin embargo, dado su aporte en la extensión de los modelos de regresión convencionales, el modelamiento multinivel se convierte en uno de los pilares fundamentales por fortalecer en lo concerniente a la indagación cuantitativa en salud. Su uso no debería depender de los gustos particulares del investigador, sino de la necesidad de explicar efectos de manera independiente en grupos que naturalmente se aglomeran, lo cual resalta su importancia en el estudio de problemas de salud pública.

Referencias

1. De la Cruz F. Modelos multinivel. *Rev Per Epidemiol*. 2008;12:1-8.
2. Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:171-92. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.171>
3. Usami S. Generalized sample size determination formulas for experimental research with hierarchical data. *Behav Res Methods*. 2014;46:346-56. <https://doi.org/10.3758/s13428-013-0387-1>
4. Rasbash J, Steele F, Browne WJ, Goldstein H. University of Bristol, Centre for Multilevel Modelling MLwiN, version 3.07. Fecha de consulta: 1º de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.bristol.ac.uk/cmm/media/software/mlwin/downloads/manuals/3-07/manual-web.pdf>
5. Diez-Roux AV. La necesidad de un enfoque multinivel en epidemiología. *Region Soc*. 2008;20:77-91.
6. Fisher AJ, Medaglia JD, Jeronimus BF. Lack of group-to-individual generalizability is a threat to human subjects research. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:E6106-15. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711978115>
7. University of Bristol. Centre for Multilevel Modelling. What are multilevel models and why should I use them? Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2022. Disponible en: <http://www.bristol.ac.uk/cmm/learning/multilevel-models/what-why.html>
8. Damtie Y, Kefale B, Yalew M, Arefaynie M, Adane B. Multilevel analysis of determinants of polygyny among married men in Ethiopia. *BMC Glob Public Health*. 2021;21:1677. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11701-z>
9. Dessie ZG, Zewotir T, Mwambi H, North D. Multivariate multilevel modeling of quality of life dynamics of HIV infected patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:80. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01330-2>

10. Hagadorn JI, Shaffer ML. Hierarchical data structures and multilevel modeling. *J Pediatr*. 2019;212:250-1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.042>
11. Huang F. Multilevel modeling myths. *Sch Psychol Q*. 2018;33:492-9. <https://doi.org/10.1037/spq0000272>
12. Ntani G, Inskip H, Osmond C, Coggon D. Consequences of ignoring clustering in linear regression. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21:139. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01333-7>
13. Mumper M. American Psychological Association. 2017. Multilevel modelling. Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.apa.org/science/about/psa/2017/01/multilevel-modelling>
14. University of Bristol. Centre for Multilevel Modelling. Multilevel models: An introduction and FAQs. Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2022. Disponible en: <http://www.bristol.ac.uk/cmm/learning/multilevel-models/>
15. Barker KM, Dunn EC, Richmond TK, Ahmed S, Hawrilenko M, Evans CR. Cross-classified multilevel models (CCMM) in health research: A systematic review of published empirical studies and recommendations for best practices. *SSM Popul Health*. 2020;12. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100661>
16. Finch H, Bolin JE, Kelley K. Multilevel modeling using R. 2.^a edition. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2019. p. 252.
17. University of Bristol. Centre for Multilevel Modelling. Random intercept models. Fecha de consulta: 27 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.bristol.ac.uk/cmm/learning/videos/random-intercepts.html>
18. Speed TP. Restricted maximum likelihood: Overview. En: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorsch W, Ruggeri F, Teugels JL, editores. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. Wiley; 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat01451>
19. Bolin JH, Finch WH, Stenger R. Estimation of random coefficient multilevel models in the context of small numbers of level 2 clusters. *Educ Psychol Meas*. 2019;7:217-48. <https://doi.org/10.1177/0013164418773494>
20. Webster TF, Hoffman K, Weinberg J, Vieira V, Aschengrau A. Community- and individual-level socioeconomic status and breast cancer risk: Multilevel modeling on Cape Cod, Massachusetts. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1125-9. <https://doi.org/10.1289/ehp.10818>
21. Austin PC, Wagner P, Merlo J. The median hazard ratio: A useful measure of variance and general contextual effects in multilevel survival analysis. *Stat Med*. 2017;36:928-38. <https://doi.org/10.1002/sim.7188>
22. Austin PC, Stryhn H, Leckie G, Merlo J. Measures of clustering and heterogeneity in multilevel Poisson regression analyses of rates/count data. *Stat Med*. 2018;37:572-89. <https://doi.org/10.1002/sim.7532>
23. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, *et al*. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: Using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:290-7. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.029454>
24. Ballesteros SM, Moreno-Montoya J. Factores individuales y departamentales asociados con la prevalencia de limitación funcional entre ancianos colombianos: un análisis multinivel. *Cad Saúde Pública*. 2018;34:12. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00163717>
25. Dedrick RF, Ferron JM, Hess MR, Hogarty KY, Kromrey JD, Lang TR, *et al*. Multilevel modeling: A review of methodological issues and applications. *Rev Educ Res*. 2009;79:69-102. <https://doi.org/10.3102/0034654308325581>
26. Catalán-Reyes MJ, Galindo-Villardón MP. Utilización de los modelos multinivel en investigación sanitaria. *Gac Sanit*. 2003;17(Supl.3):35-52.
27. Peugh JL. A practical guide to multilevel modeling. *J Sch Psychol*. 2010;48:85-112. <https://doi.org/10.1016/j.jsp.2009.09.002>
28. Osorio AM, Romero GA, Bonilla H, Aguado LF. Socioeconomic context of the community and chronic child malnutrition in Colombia. *Rev Saúde Pública*. 2018;52:1-12. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000394>
29. Gabriëlle I, Jongmans M. Intra-class correlation testing to examine Intra-group differences [Bachelor thesis]. Enschede: University of Twente; 2021.

30. Yamana H. Introduction to multilevel analysis. *Ann Clin Epidemiol*. 2021;3:5-9. https://doi.org/10.37737/ace.3.1_5
31. Killip S, Mahfoud Z, Pearce K. What is an intracluster correlation coefficient? Crucial concepts for primary care researchers. *Ann Fam Med*. 2004;2:204-8. <https://doi.org/10.1370/aifm.141>
32. Ramos-Rodríguez FJ, Lara Porras AM, Molina-Muñoz D. Competencia matemática de los estudiantes andaluces: un análisis multinivel de la encuesta PISA 2015. *Pi-InnovaMath*. 2019;2. <https://doi.org/10.5944/pim.2.2019.24130>
33. Alarcón R, Blanca MJ, Arnau J, Bono R. Modelado jerárquico por pasos: análisis multinivel del estrés cotidiano en adolescentes. *Rev Mex Psicol*. 2015;32:12433.
34. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: A discussion of the differences between the Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian Information Criterion (BIC). *Psychol Methods*. 2012;17:228-43. <https://doi.org/10.1037/a0027127>
35. Oliver JC, Rosel J, Jara P. Modelos de regresión multinivel: aplicación en psicología escolar. *Psicothema*. 2000;12:487-94.
36. Kim S, Jeong Y, Hong S. The impact of ignoring a crossed factor in cross-classified multilevel modeling. *Front Psychol*. 2021;12:637645. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637645>
37. Portet S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. *Infect Dis Model*. 2020;5:111-28. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2019.12.010>
38. University of Bristol. Centre for Multilevel Modelling. 2022. MLwiN. Fecha de consulta: 28 de febrero de 2023. Disponible en: <http://www.bristol.ac.uk/cmm/software/mlwin/>
39. Albright JJ, Marinova DM. Estimating multilevel models using SPSS. *Stata*. 2010; Fecha de consulta: 28 de febrero de 2023. Disponible en: <https://scholarworks.iu.edu/dspace/handle/2022/19737>
40. Flores MW, Cook BL, Mullin B, Halperin-Goldstein G, Nathan A, Tenso K, *et al*. Associations between neighborhood-level factors and opioid-related mortality: A multilevel analysis using death certificate data. *Addict Abingdon Engl*. 2020;115:1878-89. <https://doi.org/10.1111/add.15009>
41. Shrout MR, Renna ME, Madison AA, Alfano CM, Povoski SP, Lipari AM, *et al*. Relationship satisfaction predicts lower stress and inflammation in breast cancer survivors: A longitudinal study of within-person and between-person effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;118:104708. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104708>
42. Park HC, Kim DK, Kho SY, Park PY. Cross-classified multilevel models for severity of commercial motor vehicle crashes considering heterogeneity among companies and regions. *Accid Anal Prev*. 2017;106:305-14. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2017.06.009>
43. Evans CR, Williams DR, Onnela JP, Subramanian SV. A multilevel approach to modeling health inequalities at the intersection of multiple social identities. *Soc Sci Med*. 2018;203:64-73. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.11.011>
44. Arias-Urión AM, Losantos M, Bedoya P. La interseccionalidad como herramienta teórico-analítica para estudiar las desigualdades en salud en las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2023;47:1.

Cartas al editor

Santiago de Cali, 15 de octubre de 2023

Señores
Comité Editorial
Bogotá

Estimados señores:

Nos permitimos enviarles un comentario sobre el artículo “Brote de *tinea capitis* tricoftica en un grupo de niños escolares en un área rural del departamento del Cauca, Colombia” (Biomédica. 2023;43(Sp.1):57-68. <https://www.doi.org/10.7705/biomedica.6793>) para la sección de cartas al editor.

Atentamente,

José Ivo Montaña Caicedo
Profesor Asistente, Universidad del Valle

Carlos Andrés Pineda Cañar
Profesor Titular, Universidad del Valle

Comentario

El reporte de caso publicado por González y colaboradores (1) ilustra la actuación de las autoridades de salud pública y su articulación con una institución educativa en el abordaje epidemiológico y diagnóstico de un brote de *tinea capitis* en una comunidad. La identificación de las condiciones que favorecen la transmisión de las micosis cutáneas y de su agente causal permite orientar las medidas preventivas y terapéuticas, para garantizar que las familias cuenten con opciones para cuidar su salud y recibir el tratamiento adecuado. En estos casos, la griseofulvina, la terbinafina o el itraconazol por vía oral han mostrado las tasas más altas de curación (2,3).

Tinea capitis es una enfermedad de interés en la práctica de la medicina familiar dada su alta prevalencia, disponibilidad de herramientas diagnósticas, tratamientos efectivos y necesidad de abordaje familiar y comunitario, razón por la cual revisamos con detenimiento el reporte de González *et al.* (1). Llamó nuestra atención la afirmación “sólo tres niños (9,4 %) recibieron tratamiento completo”, pues se esperaba que la cobertura fuese del 100 %. Sin embargo, esta cifra podría ser un indicador de la escasa efectividad de las acciones reportadas, consistentes en remitir información a tres entidades: secretaría de salud, entidades promotoras de salud y hospital local.

No obstante, la baja cobertura de tratamiento está influenciada por la falta de accesibilidad a los servicios de salud, como lo menciona el mismo reporte (1), que evidencia fallas en los cuatro atributos distintivos de la atención primaria en salud (4): primer contacto, seguimiento longitudinal, integralidad y coordinación. En el ámbito del primer contacto, no se reporta un proveedor de servicios sanitarios a quien los afectados puedan acudir; en la longitudinalidad se incluye la falta de seguimiento a los afectados, mientras que en la integralidad está consignado el hecho de que no se suministra tratamiento para la enfermedad a todas las personas afectadas; y en cuanto a la coordinación, los autores no reportan articulación con los servicios sanitarios para apoyar el tratamiento, el seguimiento y la prevención de otros casos y recurrencias.

También podría soslayarse la falta de tratamiento por el efecto de las políticas públicas de salud en la accesibilidad a los servicios sanitarios, ya que promueven gradientes de desigualdad. Por ejemplo, las Rutas Integrales de Atención en Salud son elaboradas para diversas entidades desde el paradigma de atención primaria en salud selectiva (5). Por lo tanto, una enfermedad con una ruta integral de atención podría tener mayor acceso a servicios de salud que una sin una ruta definida, como la *tinea capitis*. La función de articulación que incluye contratación, referencia, contrarreferencia, atención especializada y redes integrales, entre otras, asignada exclusivamente a las entidades promotoras de salud, determina que las personas con más recursos para el agenciamiento podrían tener mayor acceso que las personas con menos recursos. La promoción de la salud reducida a una lista de actividades asistenciales que instrumentaliza el autocuidado, la educación y la participación como medios para lograr su cobertura poblacional, podría explicar que personas con preferencias afines a este enfoque gocen de mayor accesibilidad que aquellas con preferencias diferentes.

Por otro lado, la exclusión de la griseofulvina del plan de beneficios de Colombia, aunque haga parte de la lista de medicamentos esenciales (6), y esté en la primera línea de tratamiento, reduce las alternativas terapéuticas de las personas con *tinea capitis*.

Además, podrían enunciarse factores familiares que afectan el cumplimiento del tratamiento como el nivel cooperación entre el niño y sus padres, la falta de síntomas en otros miembros de la familia, el temor a la estigmatización o la duración del tratamiento (7).

Dado que el propósito de nuestra lectura del reporte se enfocó en indagar sobre el comportamiento de la *tinea capitis* en nuestro entorno para ajustar nuestra práctica clínica, consultamos si la Organización Mundial de la Salud (OMS) tenía alguna recomendación respecto al tratamiento de los pacientes durante el abordaje de brotes por enfermedades infecciosas, lo cual en efecto está contemplado en los capítulos siete y ocho de la “Guía para el manejo de asuntos éticos en brotes de enfermedades infecciosas” (8). Con esta información concluimos que la OMS recomienda incluir el tratamiento como parte del abordaje de brotes por enfermedades infecciosas. Por lo cual, sugerimos respetuosamente hacer lo que esté al alcance de cada lector, para que, en próximos abordajes de brotes por *tinea capitis* en Colombia, aunque no se publiquen, se pueda verificar la observación de las recomendaciones de la OMS (8).

Referencias

1. González FE, Rodríguez JA, Muñoz LM, Apráez G, Vásquez LR. An outbreak of trichophytic *tinea capitis* in a group of schoolchildren in a rural area of the department of Cauca, Colombia. *Biomedica*. 2023;43 (Sp.1):S57-68. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6793/5253>
2. Vargas-Navia N, Ayala-Monroy GA, Franco-Rúa C, Malagón-Caicedo JP, Rojas-Hernández JP. *Tiña capitis* en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91:773-783. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v91n5/0370-4106-rcp-rchped-vi91i5-1345.pdf>
3. Gupta AK, Friedlander SF, Simkovich AJ. *Tinea capitis*: An update. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:167-172. <https://www.doi.org/10.1111/pde.14925>
4. Starfield B. *Primary care: balancing health needs, services and technology*. New York: Oxford University Press; 1998.
5. Walsh JA, Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med*. 1979;301:967-74. <https://www.doi.org/10.1056/NEJM197911013011804>

6. World Health Organization. Model list of essentials medicines. 22nd List. 2021. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>
7. Lindsø Andersen P, Jemec GB, Saunte DML. Treatment adherence and psychosocial impact of *tinea capitis* in families: Qualitative pilot study. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13570. <https://www.doi.org/10.1111/dth.13570>
8. World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Press, World Health Organization, Geneva 27, Switzerland. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549837>

Popayán, 15 de noviembre de 2023

Señores
Comité editorial
Revista Biomedica

Estimados señores:

Atento saludo, me permito remitir la respuesta enviada por uno de los autores del manuscrito “Brote de *tinea capitis* tricofítica en un grupo de niños escolares en un área rural del departamento del Cauca, Colombia”. Biomédica. 2023;43(Sp.1):57-68. <https://www.doi.org/10.7705/biomedica.6793>

Nos parece muy importante recibir comentarios sobre el artículo que muestra una realidad sobre la desarticulación de los actores del sistema en contextos de pobreza, vulnerabilidad, carencia de saneamiento básico, violencia —dada la presencia de diversos grupos armados— y escaso desarrollo institucional del sector sanitario.

Es difícil llevar a cabo planes de contingencia en casos fortuitos de eventos epidemiológicos, en particular, cuando los municipios son categoría seis y no cuentan con personal para la atención de brotes y otras situaciones de salud pública que lo requieran. De manera que los hospitales locales cobran gran relevancia porque deben ejecutar acciones ya sea que existan o no contrataciones específicas para casos como la serie presentada de *tinea capitis*.

A la fecha, no existe en Colombia una guía específica de atención para situaciones como la que describe el artículo, y mucho menos están establecidos los lineamientos sobre el tipo y la dosis de medicamentos que se deben aplicar. Aunque el hospital local participó activamente en la prescripción de los medicamentos utilizados, el acceso oportuno a ellos es difícil, porque su distribución depende no solo de las entidades prestadoras de servicios de salud, sino de otros intermediarios, lo cual implica demoras en su distribución y, por ende, en su administración. No obstante, el hospital cuenta con un programa para atender casos de micosis así como de otras enfermedades desatendidas, algunas de las cuales se han priorizado en la política pública del país y son objeto de estrategias específicas que buscan eliminar su transmisión. Tal es el caso de la oncocercosis, el tracoma y otras. Esta serie de casos de *tinea capitis* indudablemente hace que se preste mayor atención a dichos eventos.

Cabe mencionar que la Universidad del Cauca no contó con recursos para ninguna de las actividades realizadas, a pesar de aplicar a varias fuentes de financiación. Por esta razón, es importante que existan recursos destinados exclusivamente a fortalecer la investigación operativa, la articulación institucional estatal y la participación comunitaria, para abordar la temática de las micosis como problema de salud pública. Es clara la necesidad de programas específicos para la atención individual y colectiva de las micosis y su enlace con otros programas como los de salud escolar integral.

Giovanny Apráez
Ph.D. en Salud Pública

Fe de erratas

Nos permitimos informarles a nuestros lectores que el cuadro 3 del artículo de 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>, se publicó con un error en el encabezamiento de la cuarta y quinta columna.

A continuación se publica la versión correcta del cuadro 3.

Nuestras disculpas por este error.

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	2,45	<0,001
No*	204	282	1,82-4,44	1,54-3,89	
Población farmacodependiente					
Sí	72	48	1,93	1,95	0,003
No*	212	273	1,26-2,96	1,24-3,05	
Coinfección tuberculosis-HIV					
Sí	44	31	1,71	1,69	0,049
No*	240	290	1,02-2,9	1,00-2,86	
Diabetes					
Sí	120	71	2,57	1,89	0,001
No*	164	250	1,78-3,73	1,29-2,77	
Condición de ingreso al programa					
Antecedentes de tratamiento previo no terminado	211	152	3,21	2,34	<0,001
Recaída*	73	169	2,24-4,60	1,62-3,38	

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

* Categoría de referencia

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 43, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 3

Lista de evaluadores 2023

El Comité Editorial de *Biomédica* agradece a los evaluadores nacionales y extranjeros por su contribución al continuo avance de la revista.

Agudelo-Suárez Andrés Alonso	Faria Robson	Martínez Ludmila
Aguilar Yudi	Fernández Maritza	Mc Ewen Juan
Álvarez María Inés	Fernández Norma	Mendivelso Fredy Orlando
Álvarez Mario	Ferrara Giuseppe Antonio	Mendivil Carlos
Alzate Oscar Andrés	Figueroa Daniel	Miranda Ariel
Amaya Héctor Julio	Figueroa Jacqueline	Molina López José
Ardila Susanne Carolina	Firacative Carolina	Montero David
Arenas Giovanni	Flores Adriana	Mora Héctor
Arias Yazmín Rocío	Forero Diego	Morales Soraya
Aristizabal Omar Leonardo	Franco César Augusto	Moscote Luis Rafael
Austin Enrique Daniel	Franco Luis Carlos	Mujica Oscar
	Fuentes-Silva Yurilis	Munayco-Guillén Fernando
		Muñoz Julián
Bachiller William		Muñoz-Acevedo Amner
Ballesteros Karen	Galvis Juan Camilo	
Barrera-López Pedro	Gamarra Germán	Noguera María Clara
Bejarano Jhon Jairo	Gamboa Citlalli	Noreña Iván
Benjumea María Victoria	García Aracely	Noris-García Elena
Borráez Oswaldo Alfonso	García-Ubaqué Juan Carlos	
	Garzón Javier	
	Gil Bladimir	Olano Víctor
Cáceres Diego	Gil Marielsa	Oliveros Ricardo
Camacho Germán	Gómez Fabián Alejandro	Oñate José
Camacho Jhon Hadderson	Gómez Julio César	Ordoñez Jenny
Canteros Cristina Elena	Gómez Óscar Mauricio	Ortega Arturo
Carmona Jaime	González Ángel	Ortiz Yveth Marlene
Carrascal Ana Karina	González Claudia	
Carrasquilla María Cristina	González Fabiola Eugenia	Pacheco Robinson
Carvajal René	Goyeneche Diego Andrés	Palma Gloria
Casallas Adriana	Gregorio-Chaviano Orlando	Palomino Miriam
Castaño Jhon Carlos	Guaresti Germán Gabriel	Pareja-Vásquez María
Castaño Lina		Parra Claudia
Castro Ivone		Parra Gabriel Jaime
Ceballos Andrés	Harburguer Laura	Peláez Dioselina
Chaves Walter Gabriel	Herazo Fernando	Pérez Clara
Colchado Jorge R.	Hernández Juanita	Pérez Felipe
Coral Miguel	Hidalgo-Díaz Marylin	Pianeta Roquelina del Rosario
Correa Nidia		Piedrahita Laura Elvira
Cuello Javier Mauricio	Idrovo Javier	Pineda Gloria
Cuervo Sonia		Pinto-Pulido Elena
Cuervo Sonia Isabel	Jercic María Isabel	Plazas Merideidy
	Jiménez Carlos Eduardo	Porras Alexandra
	Jiménez María del Pilar	Pujol Flor
Daniel Montoya		
Daza José Agustín	Leal Luisa Fernanda	Rabagliati Ricardo
De Kaminsky Rina Girard	Lemus-Espinoza Druvic	Rascón Luisa Alondra
Delgado Christopher	Lenhard-Vidal Adriane	Rendón Jairo Alonso
Díaz Raúl	Lira Jorge E.	Restrepo Berta Nelly
Díaz Yolanda	Lizarazo Jairo	Restrepo Juan Carlos
Díaztagle Juan José	López Albeiro	Rico Kevin
Domínguez Josep Arnabat	López María José	Ríos Jorge
Duarte Sergio		Rivas Pilar
Duque Clara		Rivero Zulfey
	Machado-Alba Jorge Enrique	Roa Martha Viviana
Echeverry Darío	Madeo María Cecilia	Rodríguez Armando
Esparza Germán	Marceló Catalina	
Estevez Jesús Alejandro	Martínez Humberto	

Rodríguez David
Rodríguez Gerzaín
Rodríguez Laura
Rodríguez Sandra Liliana
Rodríguez-López Mérida
Romero-Figueroa Guillermo
Rúa Álvaro León
Rúa Guillermo L.
Rudas Sebastián
Runzer Fernando
Rusiecki Tatiana

Saavedra Sandra
Santacoloma Liliana

Sassone Adriana
Silva Ana María
Silva Edwin
Sosa Raúl Ávila
Suazo José Amaro
Suesca Edward Baudilio

Taverna Constanza
Tello Stalin
Teresa Mujica María
Tiraboschi Iris Nora
Torres Cristina
Torres Mauricio
Torres-Bugarín Olivia
Trillos Carlos

Urán Martha
Ureña María Victoria
Vargas Miriam
Vélez Nórda
Villegas Rossana

Yepez Deiby Boneu
Yunis Juan José

Zambrano Juan Carlos
Zuluaga Alejandra
Zuluaga Iván J.
Zuluaga María Isabel

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 43, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 3

Índice de autores

-
- Acelas Gabriel Esteban, 213
Acosta Claudia Patricia, s3-30
Afanasjeva Natalia, s1-229
Agudelo Carlos Andres, 157
Aguilar-Jiménez Wbeimar, 121
Alave Jorge L., 270
Alger Jackeline, 492
Almeida-Paes Rodrigo, s1-255
Almeida-Silva Fernando, s1-255
Álvarez Christian, s1-109
Álvarez Diego, 8
Álvarez-Rodríguez José Camilo, s1-17, s1-32, s1-41, s1-312
Álvarez-Acevedo Laura C., s1-216
Álvarez-Moreno Carlos A., 323
Alwiraikat-Flores Alamira Farah, 51
Amado Elkin A., 164
Andrade-Ochoa Sergio, s1-156
Aparecido-da Silva Marcelo, 282
Apréiz Giovanni, s1-57
Araiza Javier, s1-97
Arango-Arteaga Myrtha, s1-216
Arango-Gil Brayan Stiven, 474
Arciniegas Julia, 343
Arechavala Alicia, s1-109
Arenas-Vargas Laura Estefanía, 406
Arias Jorge, 438
Arias Juan Miguel, 438
Ariza Yenny, s1-17, s1-312
Ayarza Cipriano, 222
- Baldión Ana Margarita, s1-181
Barrera Juan Camilo, s1-41
Barrera Sebastián, s1-245
Barrios Lía, 315
Bauer Sofía, s1-206
Bedoya-Patiño Sindy C., 131
Benchetrit Andrés, s1-206
Bendezu-Martínez Andres Guido, 261
Bendezu-Quispe Guido, 261
Benítez-Peñuela Miguel A., 323
Bernal Andrés Felipe, 37
Bernal Damaris, 222
Berrouet Marie Claire, s3-9
Bertaglia-Pereira Joice Naiara, 282
Bertera Facundo, s1-206
Betancur Kelly J., s3-41
Blanco Juan David, s3-9
Blanco Pilar, 315
Blanco-Bustos María Paula, s1-32
Bocassi Andrea, s1-206
Bolaños Harold Jofre, s3-30
Bonifaz Alexandro, s1-97
Bonilla Jairo, s3-79
- Bravo Juan, 27
Buitrago Diana Camila, 107
- Cáceres Catalina, s3-51
Caceres Lorenzo, 222
Cadavid Jorge M., 131
Cadena Miguel Oswaldo, s3-21
Caira-Chuquineyra Brenda, 261
Calle-Tobón Arley, 131
Calvopiña Manuel, 93
Camacho Paul Anthony, s3-51
Camargo Ana, 171
Camargo María Daniela, 213
Canizales Cristian Camilo, 506
Canteros Cristina E., s1-132
Cañas Eliana M., s3-41
Cárdenas Leidy Yurany, s1-144
Cárdenas-Robledo Simón, 406
Cardili Leonardo, 282
Cardona Ricardo, 157
Carlosama Yeison Harvey, s3-30
Carranza Julio César, 506
Carrillo Ana Karen, s1-97
Carvajal Carlos, 438
Casadevall Arturo, s1-267
Casanova-Perez Reggie, 261
Cássia-Sinigaglia Rita de, 282
Castaño Mileny, 396
Castillo James Alexander, s1-229
Castro Claudia Marcela, 447
Castro Patricia, s1-181
Castro-Ayarza Juan Raúl, 107
Castro-Camacho Juan Miguel, 296
Cedeño Daniel Alberto, 385
Cediel Ximena, 171
Celis Mike, s3-66
Celis-Ramírez Adriana Marcela, s1-41, s1-120
Cerón Juan D., 121
Céspedes Camila, 83
Chacón Yone, s1-109
Chavarriaga Andres, 157
Chenet Stella M., 352
Chiliquinga Paola, 93
Chiller Tom M., s1-278
Choqueza Susan O., 270
Chow Nancy A., s1-278
Cifuentes Érika Alejandra, s1-181
Cinar Nursan, 181
Claudio Ferreira Luiz, s1-255
Coll Mauricio, 83
Contreras Andrés, s1-120
Contreras Sonia, s1-109
Corchuelo Sheryll, 8
Correa Francia Patricia, 374
- Correa Jhon Sebastián, 330
Cruz Sergio Danilo, s1-181
Cubides Cristian Leonardo, s1-17, s1-41, s1-312
Cubillos Daniel Alejandro, s1-17, s1-312
Cuervo-Maldonado Sonia Isabel, s1-17, s1-32, s1-41, s1-312
Cuevas Liliana, 252
- Dávalos Felipe, 93
De La Cadena Elsa, 457
De la Rosa Gisela, 438
de Medeiros-Muniz Mauro, s1-255
Dias-Silva Marcelo José, 282
Díaz Francisco J., 121
Díaz Paula, 323
Díaz Sonia M., 427
Dominguez Luis Carlos, 252
Duarte Carolina, 323, 374
Durán Paola, 83
- Echazarreta Sofía, s1-109
Ehemann Kevin, s1-120
El-Sharkawy Farah, 396
Enzenhofer Matías, s1-206
Escandón Patricia, s1-11, s1-278
Evangelista de Oliveira Manoel Marques, s1-216
- Fadul Santiago, 447
Farias Luciana, s1-132
Fernandes-Beraldo Karolina Rosa, s1-170
Fernández Norma B., s1-109, s1-132
Fernandez-Guzman Daniel, 261
Fernández-Samar Denise, s1-97
Ferreira Marcela de Faria, s1-255
Flores Adriana E., 296
Flórez-Rivadeneira Zulibeth, 296
Fonseca Lina, s3-41
Fonseca Paula, s3-41
Forero Ana Yibby, s3-88, s3-99
Forero Catalina, 83
Forero Diego A., 5
Forero Luis Carlos, s3-88, s3-99
Franco-Bourland Rebecca E., 200
Fuentes Jairo, 164
Fuentes-Lerma Martha Graciela, 61
Fuentes-Bucheli José F., 360
- Galache Viviana, s1-109
Gallego Juan Luis, s3-9
Gamboa Edna M., 427
Gamboa Óscar, s3-79
Garcés María Fátima, s1-77
García Álex, 438
García Héctor Iván, 520

- García María Camila, s1-144
 García María Isabel, 83
 García Michael Andrés, 438
 García Pamela K., 360
 García-Aguilar Jorge, 492
 García-Betancur Juan Carlos, 457
 García-Casallas Julio, 22
 Garnevi-Fávero Aline, 282
 Giono-Cerezo Silvia, 200
 Giraldo Nelson Darío, 438
 Giraldo-Rubio Valentina, 474
 Giusiano Gustavo, s1-109
 Gómez Beatriz L., s1-7, s1-11
 Gómez Maribel, 131
 Gómez-Camargo Doris, 296
 Gómez-Guzmán Óscar M., s1-216
 Gómez-Rincón Julio César, s1-32
 González Diego M., 396
 González Fabiola Eugenia, s1-20, s1-57
 González Mauricio, s3-79
 Gonzalez-Huerta Norma, 200
 Granobles-Velandia Claudia Viviana, 474
 Guamán-Charco Elías, 93
 Guerrero María, s1-109
 Guerrero-Velázquez Celia, 61
 Gutiérrez Yina Marcela, s1-20
 Gutiérrez-Angulo Melva, 61
- Henao-Correa Enrique A., 131
 Hernandez-Flores Cecilia, 200
 Hernández-Ruiz Orville, s1-216
 Hidrón Alicia, 157
 Hoyos Kenia, s3-110
 Hoyos Vivi, 315
 Hoyos William, s3-110
 Huertas Mónica Gabriela, s1-181
 Huyhua-Gutiérrez Sonia, 352
- Idrovo Álvaro J., 427
- Jaillier Julia, s3-9
 Jaramillo-Calle Rose Mary, s1-41
 Jiménez-Alzate María del Pilar, s1-68, s1-216, s1-245
- Kaya Ozge, 181
 Kolukisa Tuğçe, 181
 Koyuncu Oğuz, 181
 Kronfly Amira, 107
- Loaiza Daniela, 164
 Lockhart Shawn R., s1-278
 Londoño Ángela María, 107
 Londoño Jessica M., s3-41
 López Diego M., 309
 López-Mora María Jose, 244, s1-41
 López Olga, 323
 López-Reyes Lorena, 406
 Lora Álvaro José, s3-51
 Luna Joaquín, s3-79
 Luna Lucy, 360
- Madrid Jorge, 396
 Maestre-Serrano Ronald, 296
 Maldonado Andrea, s3-21
 Maldonado Ivana, s1-109
 Maldonado Silvia José, s3-21
 Mammana Lilia, s1-206
- Marcantonio-Ferreira Caroline, 282
 Marcela Ruiz Adriana, 213
 Mariaud-Schmidt Rocio Patricia, 61
 Marín Emmanuel, s1-109, s1-206
 Márquez Adriana Isabel, 37
 Martínez Daniel, s3-66
 Martínez Gustavo, 244
 Martínez Luisa, 27
 Martínez Víctor, s3-9
 Martinez-Canseco Carlos, 200
 McEwen-Ochoa Juan G., s1-68, s1-216
 Meek Eugenio Aladino, 8
 Mejía Lina María, 438
 Melendez Esperanza, 164
 Mendoza-Urbano Diana Marcela, 44
 Mera-Mamián Andry Yasmid, 520
 Mercado Marcela, 8
 Messina Fernando Antonio, s1-109, s1-206
 Mijalovsky Dana, s1-206
 Mojica José Leonardo, 438
 Molina Diana Yuledi, s1-245
 Molina-Ardila Miguel, 22
 Moncada Pablo, 27
 Montañez-Abril Juan Diego, s1-41
 Montaña Lucy Angeline, 323, 374
 Montealegre Adriana, 343
 Montes Fernando, 447
 Montes-Zuluaga Carlos J., 131
 Mora Diana Patricia, 37
 Mora Eduardo, 37
 Mora-Figueroa Gloria Elena, s1-41
 Morales Gina Emely, s3-99
 Morales-López Soraya, s1-194
 Moreno Luis David, s3-21
 Moreno Xiomara, s1-77
 Moreno-Montoya José, 520
 Motta-Santos, Edwiges s1-255
 Muñoz Diana Isabel, 520
 Muñoz Diego, 438
 Muñoz Fabián, 438
 Muñoz Lina María, s1-57
 Murillo Jennifer, 385
 Murillo Raúl, s3-79
 Mussin Javier, s1-109
- Naizque Julián, 8
 Nascimento-da Silva Karina, 282
 Navarro Sandra, 343
 Navarro Yohanna, s3-66
 Navas María-Cristina, 121
 Nevárez-Moorillón Guadalupe Virginia, s1-156
 Nieto Wendy, s3-66
 Niño Daniel Andrés, s3-21
- Ochoa-Bohórquez Linda, 296
 Octavio-Aguilar Pablo, 51
 Onis Guillermo, s1-206
 Oña-Vistin René, 93
 Orozco Jennifer, 315
 Orozco-Seba Beatriz E., 164
 Ortiz Jimena, 360
 Ossa-Giraldo Ana Claudia, 330
 Ozge Karakaya Suzan, 181
- Pabón Gustavo, 483
 Pacheco Robinson, 360
 Padilla-Rodríguez Julio César, 422
 Pallares Christian J., 457
- Palma Ruth Marién, 427
 Paniagua-Perez Rogelio, 200
 Panizo María Mercedes, s1-77
 Pardini-Vicentini Adriana, s1-170
 Paredes-Espinosa Marco Antonio, 200
 Pareja-Loaiza Paula, 296
 Parra Édgar, 8
 Parra-Lara Luis Gabriel, 44
 Parra-Medina Rafael, s1-41
 Patino Hernan Mauricio, 213
 Patiño Valentina, 483
 Patiño-Salazar Katherine, 22
 Pedraza Mauricio, 252
 Pedrozo Yulibeth Torres, s1-194
 Pedrozo Zulay, s1-194
 Pena Laura, 252
 Peña Ivan, 171
 Peña-Silva Ricardo A., s3-5
 Peregrina-Sandoval Jorge, 61
 Pereira-Quintella Leonardo, s1-255
 Pérez Andrea, s3-9
 Perez Jairo Enrique, 244
 Pérez Jorge Enrique, s1-144
 Pérez María Alejandra, 27
 Ponce-García Gustavo, 296
 Porras Cristian, 171
 Porras Jessica A., 457
 Potosí Jorge Andrés, s1-20
 Puello Martha, s1-89
 Puerto Gloria Mercedes, 447
 Pulido Edwin, s3-79
- Quimbayo-Forero Marcela, 131
 Quintero Paola, 27
 Quiroz Yuli L., 270
 Ramírez Ana Sofía, s3-9
 Ramírez Astrid, 131
 Ramírez Diana, 343
 Ramírez Karen, 93
 Ramos Víctor, 343
 Relloso Silvia, s1-109
 Restrepo María del Pilar, 438
 Reyes Ángela, s1-32
 Reyes Raul Eduardo, 244
 Ribeiro-Paiotti Ana Paula, 282
 Rico David, 315
 Rincón Dubán Andrés, s1-245
 Rivera Guillermo, 483
 Rivera Jorge, 8
 Roa Carmen Lucía, s1-17, s1-312
 Robles-Gómez Cecilia, 61
 Rocha María Catalina, s3-51
 Rodrigues-Ribeiro Willian, 282
 Rodríguez Brenda, 27
 Rodríguez Edna Caterin, 374
 Rodríguez Francia Cecilia, 438
 Rodríguez Gerson J., 323
 Rodríguez José Alejandro, s1-57
 Rodríguez José Y., 323
 Rodríguez Mauricio, 396
 Rodríguez Miguel, s1-181
 Rodríguez-Gómez Rodolfo, 69
 Rodríguez-Valdez Luz María, s1-156
 Rodríguez-Villamizar Laura Andrea, 520
 Rojas Ana Elisa, s1-144
 Rojas Florencia, s1-109
 Rojas Luis M., 352
 Rojo-Ospina Raúl A., 131

Romero María de las Mercedes, s1-109, s1-206
 Romero Mercedes, s1-109
 Romero-Álvarez Daniel, 93
 Rosero Carol Yovanna, s3-30
 Rúa-Giraldo Álvaro L., s1-216, s1-288
 Rubio Vivian Vanesa, 447
 Rugeles María T., 121
 Ruiz Carlos Eduardo, s3-21
 Ruiz-Pérez Rander, s3-110

Saavedra Sandra Yamile, 374
 Saavedra-Samillán Milagros, 352
 Saavedra-Trujillo Carlos Humberto, s1-41
 Salazar Andrés Felipe, 37
 Saldarriaga Clara I., s3-41
 Samacá Daniel Felipe, 107
 Sanabria Alvaro, 252
 Sánchez Erika Andrea, s1-245
 Sánchez Johnny, 131
 Sánchez Milagro, s1-206
 Sanchez Sebastian, 252
 Sánchez-Aldana Daniela, s1-156
 Sanchez-Chapul Laura, 200
 Sánchez-Pedraza Valentín, s1-97
 Sandoval-Bances Julio, 352
 Santiso Gabriela, s1-109, s1-206
 Santos de Freitas-Xavier Roseli, s1-170
 Sarmiento Juan, 171
 Sartorelli Patrícia, 282
 Segura Ángela María, 520
 Segura Juan A., 330
 Serra-Damasceno Lisandra, s1-255
 Serrano Julián, s1-109

Serrano Norma, s3-66
 Sierra Carlos Hernán, s3-30
 Silva Miguel Arturo, 213
 Silva-Alzate Juan F., 131
 Smith Daniel F., s1-267
 Soriano-Moreno Anderson N., 270
 Sosa María de los Ángeles, s1-109
 Sosa Vanesa, s1-109
 Sossa Diana Patricia, 374
 Soto Sofía, s3-9
 Sterling Nelson Andrés, s1-245
 Suárez Paola, s1-89

Tapia-Limonchi Rafael, 352
 Tecik Seda, 181
 Tejada-Muñoz Sonia, 352
 Tejeda Jazmín, s1-97
 Toranzo Adriana, s1-132
 Torregrosa Lilian, 252
 Torres Juan Carlos, 438
 Torres-Fernández Orlando, 8
 Torres-Figueroa Julián, 385
 Torres-Figueroa Sofía, 385
 Torres-Muñoz Javier, 385
 Tovar Jose, 164
 Trujillo Daniela, 157
 Tuta-Quintero Eduardo, 22

Urán-Jiménez Martha E., s1-68, s1-216, s1-245
 Urrea Daniel Alfonso, 506
 Urrego Juan Carlos, s3-21
 Ustate Keiner, s1-194
 Úsuga-Perilla Xiomara, 330

Vaca Jireh Alejandra, 374
 Valdez-Mijares Rene, 200
 Valencia Lorena, s3-9
 Vallejo Gustavo Adolfo, 506
 Varela Liddy, 360
 Vargas Ledmar Jovanny, 37
 Vargas-Potes Carlos Julio, 44
 Vásquez Luis Reinel, s1-57
 Velez Alejandro, 157
 Velez Ivan Dario, 154
 Vélez Juan Luis, s3-9
 Ventura Melanie, s1-77
 Vergara Jean Paul, 213
 Vergara-Vela Erika Paola, s1-41
 Viasus Diego, 164
 Vilegas Wagner, 282
 Villa Pablo, 157
 Villabona Silvia Juliana, s3-51
 Villa-Sox Sergio, 93
 Villegas María Virginia, 457

Yepes Andrés Felipe, s1-181
 Young Gregorio, s1-89

Zambrano Ángela R., 44
 Zambrano María Mercedes, s1-181
 Zamora-Pérez Ana Lourdes, 61
 Zancopé-Oliveira Rosely M., s1-216, s1-255
 Zuleta-González María C., s1-216
 Zuluaga Alejandra, s1-68

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volumen 43, números 1, 2, 3, 4, suplementos 1 y 3

Índice de artículos

Editorial

Genómica de los trastornos psiquiátricos: retos y oportunidades regionales.....	5
El reto de ganar credibilidad para poder innovar desde la provincial.....	154
Retos de la inteligencia artificial y sus posibles soluciones desde la perspectiva de un editorialista humano.....	309
Panorama epidemiológico de las enfermedades transmitidas por vectores: lecciones aprendidas y retos para romper el círculo.....	422
Las infecciones fúngicas: una amenaza creciente.....	s1-11
De la investigación a la acción: estrategias para el manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles.....	s3-5

Educación continua

Haga usted el diagnóstico.....	s1-17, 312
--------------------------------	------------

Imágenes en biomedicina

Histopatología de la COVID-19: una ilustración de los hallazgos en casos fatales.....	8
---	---

Presentación de caso

Absceso hepático por <i>Granulicatella adiacens</i>	22
Infección por <i>Aspergillus flavus</i> y <i>Rhizopus oryzae</i> complex en paciente con diabetes mellitus.....	27
Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: el alcoholismo como factor de inmunocompromiso.....	37
Desafíos en el manejo del sarcoma de Ewing en una paciente testigo de Jehová.....	44
Compromiso óseo por sífilis no congénita.....	157
Colestasis intrahepática por <i>Treponema pallidum</i> en paciente inmunocompetente.....	164
Mielopatía por déficit de cobre: serie de casos y revisión de la literature.....	171
Artefactos histológicos asociados a gingivectomía con láser y electrobisturí: serie de casos.....	315
Bacteriemia por <i>Vibrio cholerae</i> no-O1/no-O139: descripción de un caso y revisión de la literature.....	323
La importancia de la correlación clínica y epidemiológica en el diagnóstico temprano de la histoplasmosis: reporte de dos casos clínicos en Popayán, Colombia.....	s1-20
Geotricosis: fungemia en paciente con leucemia linfoblástica aguda.....	s1-32
Fusariosis en pacientes con cáncer: serie de 13 casos y revisión de la literature.....	s1-41
Brote de tinea capitis tricoftica en un grupo de niños escolares en un área rural del departamento del Cauca, Colombia.....	s1-57
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa: carcinoma escamocelular versus paracoccidioidomicosis oral, un caso con mirada dermatológica.....	s1-68

Ensayo

Regulación del calcio por SERC-A antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma.....	51
--	----

Artículo original

La concentración de óxido nítrico en suero de pacientes con periodontitis agresiva y crónica generalizada no está relacionada con la gravedad de la enfermedad.....	61
Investigaciones cualitativas en salud pública publicadas en revistas biomédicas colombianas entre el 2011 y el 2021.....	69
Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 en dos instituciones de salud, Bogotá, D. C., Colombia.....	83
Epidemiología y características clínicas de las mordeduras de serpientes venenosas en el norte de la Amazonía del Ecuador (2017-2021).....	93

Epidemiología y uso de recursos de salud en dermatitis atópica en Colombia: análisis retrospectivo de datos del Registro Nacional de Salud de 2015 a 2020.....	107
Reporte de un brote de infección por SARS-CoV-2 por transmisión aérea: evidencia epidemiológica y molecular.....	121
El programa del manejo integrado de vectores en el marco de la pandemia por COVID-19 en Medellín, Colombia.....	131
Consumo de agua en lactantes sanos de cero a seis meses y factores efectivos: una revisión sistemática.....	181
Detección y expresión de SapS, una fosfatasa ácida no específica de clase C con actividad de fosfatasa O-fosfotirosina, en aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> de pacientes con osteomielitis crónica.....	200
Características de la trombosis venosa cerebral en pacientes de dos hospitales universitarios de Colombia en el período 2018-2020.....	213
Evaluación de la eficacia biológica y de la sensibilidad de <i>Aedes aegypti</i> a los insecticidas piretroides deltametrina y ciflutrina durante el brote del virus Zika en Kuna Yala, Panamá.....	222
Descripción del cambio en desenlaces clínicos posteriores a la implementación de un programa de gestión de antibióticos en un hospital de cuarto nivel de atención en salud.....	244
Acoso laboral y sexual en residentes de cirugía general en Colombia.....	252
Cursos en línea abiertos y masivos: oportunidad de aprendizaje sobre salud global en Latinoamérica.....	261
Asociación entre preocupación frente a la COVID-19, el apoyo social y el conocimiento sobre tuberculosis con el cumplimiento del tratamiento antituberculoso en Lima, Perú.....	270
Efectos de la preformulación de <i>Mimosa caesalpiniiifolia</i> sobre la barrera intestinal durante la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico en ratas Wistar.....	282
Seropositividad de <i>Chlamydia psittaci</i> en trabajadores expuestos a aves y revisión de la literatura: evidencia de circulación en Antioquia.....	330
Dosis de radiación por radiografías y factores asociados en neonatos de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.....	343
Caracterización molecular del dominio de la hélice del gen k13 de <i>Plasmodium falciparum</i> en muestras de comunidades nativas de Condorcanqui, Amazonas, Perú.....	352
Factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes previamente tratados en Cali, Colombia, en el periodo 2015-2019.....	360
Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos colombianos de <i>Salmonella enterica</i> no tifoidea de 1997 a 2022.....	374
Factores determinantes sociodemográficos y de mortalidad en recién nacidos prematuros en población de medianos y bajos ingresos en Colombia, 2017-2019.....	385
Respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de mama <i>HER2</i> positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante en Colombia.....	396
Pruebas funcionales en esclerosis múltiple y su comparabilidad con los valores de administración autónoma: estudio piloto.....	406
Alimentos ricos en selenio potencialmente útiles para controlar los niveles de mercurio entre afrocolombianos: hacia una intervención intercultural.....	427
Disminución de la debilidad muscular adquirida en una unidad de cuidados intensivos con la implementación de un protocolo multicomponente: ensayo clínico cuasiexperimental.....	438
Tuberculosis multirresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles.....	447
Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021.....	457
Primer reporte de la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productora de toxina Shiga en carne molida en Quindío, Colombia.....	474
Descripción angiográfica de los aspectos anatómicos y clínicos de la arteria interventricular anterior en un grupo de personas colombianas.....	483
Frecuencia de estrongiloidiasis y factores asociados: análisis de 13 años de resultados de laboratorio en un hospital de tercer nivel de Honduras, 2010-2022.....	492
Evaluación de la formación de biopelículas en aislamientos bacterianos y fúngicos por el método semicuantitativo de microtitulación con cristal violeta y el cualitativo de agar con rojo Congo.....	s1-77
Actividad de fosfolipasas y proteasas en aislamientos de especies de <i>Candida</i> colonizadoras y causantes de vulvovaginitis en mujeres gestantes.....	s1-89
Candidiasis oral mixta en pacientes con diabetes de tipo 2: identificación y espectro de sensibilidad.....	s1-97
Esporotricosis en Argentina: análisis clínico y epidemiológico.....	s1-109
Sensibilidad in vitro a antifúngicos de aislamientos de <i>Malassezia furfur</i> de pacientes positivos y negativos para HIV.....	s1-120

Diagnóstico micológico de paracoccidioidomicosis en un hospital de área no endémica: metodología clásica y molecular.....r	s1-132
Expresión de los genes <i>ERG11</i> , <i>ERG3</i> , <i>MDR1</i> y <i>CDR1</i> en <i>Candida tropicalis</i>	s1-144
Evaluación in vitro y QSAR (<i>Quantitative and Structure-Activity Relationship</i>) de la actividad antifúngica de terpenoides obtenidos de aceites esenciales frente a <i>Alternaria alternata</i> y <i>Fusarium oxysporum</i>	s1-156
Protocolo rápido y económico para la producción de antígenos de <i>Paracoccidioides</i> spp.....	s1-170
Descripción de la microbiota de los tubos endotraqueales de pacientes de unidad de cuidados intensivos en Bogotá, Colombia.....	s1-181
Tipificación bioquímica y evaluación de la patogenicidad de aislamientos vulvovaginales del complejo <i>Candida albicans</i>	s1-194
Criptococosis meníngea e infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH/SIDA.....	s1-206
Caracterización fenotípica y genotípica de aislamientos clínicos colombianos de <i>Sporothrix</i> spp.....	s1-216
Validación de la metodología para cuantificar el fluconazol y sus impurezas orgánicas en materia prima por cromatografía líquida de alta resolución.....	s1-229
Brote de <i>tinea capitis</i> y otras micosis superficiales en una comunidad urbana de Medellín.....c.....	s1-245
Desafío diagnóstico: PCR anidada y en tiempo real frente a un sistema de puntuación en individuos con gran riesgo de neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	s1-255
Caracterización de los pacientes con cirrosis agudamente descompensada que consultaron a diferentes servicios de urgencias de alta complejidad en Medellín, Colombia.....	s3-9
Desenlaces de enfermedad renal crónica y síndrome de fragilidad en un centro de diálisis de Latinoamérica.....	s3-21
Sistema OLGA (<i>Operative Link on Gastritis Assessment</i>) como marcador para cáncer gástrico y displasia en una población colombiana de alto riesgo: estudio multicéntrico.....	s3-30
Sodio urinario como factor pronóstico para mortalidad en pacientes con falla cardíaca aguda descompensada.....	s3-41
Cumplimiento del tratamiento farmacológico en enfermedades crónicas no transmisibles en la población colombiana: revisión sistemática y Metaanálisis.....	s3-51
Linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes colombianos con síndromes linfoproliferativos crónicos B.....	s3-66
Efectividad de la crioterapia suministrada por enfermeras para lesiones preneoplásicas del cuello uterino.....	s3-79
Comparación entre mediciones e índices antropométricos para evaluar la obesidad general y la abdominal, Colombia ENSIN 2015.....	s3-88
Relación entre actividad física, sedentarismo y obesidad en adultos, Colombia, 2015.....	s3-99
Modelo de inteligencia artificial para la detección temprana de diabetes.....	s3-110
Comunicación breve	
Evaluación de la sensibilidad a organofosforados en poblaciones de <i>Aedes aegypti</i> (L.) (Diptera: Culicidae) del departamento de La Guajira, Colombia.....	296
Distribución de <i>Aedes albopictus</i> en Ibagué: potencial riesgo de brotes de arbovirosis.....	506
Revisión de tema	
Fundamento y generalidades de la construcción de modelos estadísticos multinivel en el ámbito de la investigación en salud.....	520
Micología de desastres.....	s1-267
<i>Candida auris</i> : un agente patógeno global que se ha arraigado en Colombia.....	s1-278
Taxonomía de los hongos: un rompecabezas al que le faltan muchas piezas.....	s1-288
In memoriam	
Ángela Restrepo Moreno.....	s1-7

Biomédica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Volume 43, numbers 1, 2, 3, 4, supplements 1 and 3

Articles' index

Editorial

Genomics of psychiatric disorders: Regional challenges and opportunities.....	5
Credibility gain challenges to province innovations.....	154
Challenges of artificial intelligence and its possible solutions from a human editorialist point of view.....	309
Epidemiological outlook for vector-borne diseases: Learned lessons and challenges to break the circle.....	422
Fungal infections: A growing threat.....	s1-11
From research to action: Strategies for handling non-transmissible chronic diseases.....	s3-5

Continuing education

Make the diagnosis.....	s1-17, 312
-------------------------	------------

Images in biomedicine

Histopathology of COVID-19: An illustration of the findings from fatal cases.....	8
---	---

Case presentation

Liver abscess due to <i>Granulicatella adiacens</i> in an immunocompetent patient: Case report.....	22
Infection due to <i>Aspergillus flavus</i> and <i>Rhizopus oryzae</i> complex in a patient with diabetes mellitus.....	27
Pulmonary and central nervous system nocardiosis: Alcoholism as an immunocompromising factor.....	37
Challenges in the care of Ewing's sarcoma in a Jehovah's Witness patient.....	44
Bone involvement in non-congenital syphilis.....	157
Intrahepatic cholestasis due to <i>Treponema pallidum</i> in an immunocompetent patient.....	164
Myelopathy due to copper deficiency: A case series and review of the literature.....	171
Histological artifacts associated with laser and electroscalpel gingivectomy: Case series.....	315
Bacteremia by non-O1/non-O139 <i>Vibrio cholerae</i> : Case description and literature review.....	323
The relevance of clinical and epidemiological correlation in the early diagnosis of histoplasmosis: Report of two clinical cases in Popayán, Colombia.....	s1-20
Geotrichosis: fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia.....	s1-32
Fusariosis in cancer patients: 13 case series report and literature review.....	s1-41
An outbreak of trichophytic <i>tinea capitis</i> in a group of schoolchildren in a rural area of the department of Cauca, Colombia.....	s1-57
Pseudoepitheliomatous hyperplasia: Squamous cell carcinoma versus oral paracoccidioidomycosis, a case from a dermatological perspective.....	s1-68

Essay

Calcium regulation by SERC-A before and during Alzheimer disease.....	51
---	----

Original article

Serum nitric oxide concentration in generalized chronic and aggressive periodontitis in the Mexican population is not related to the severity of the disease.....	61
Qualitative public health research published in Colombian biomedical journals between 2011 and 2021.....	69
Evaluation of the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes in two health institutions, Bogotá, D. C., Colombia.....	83

Epidemiology and clinical features of venomous snake bites in the Northern Amazon of Ecuador (2017-2021).....	93
Epidemiology and healthcare resource utilization in atopic dermatitis in Colombia: A retrospective analysis of data from the National Health Registry from 2015 to 2020.....	107
Outbreak report of SARS-CoV-2 infection by airborne transmission: Epidemiologic and molecular evidence.....	121
Integrated vector management program in the framework of the COVID-19 pandemic in Medellín, Colombia.....	131
Water consumption in 0-6-month-old healthy infants and effective factors: A systematic review.....	181
Detection and expression of SapS, a class C non-specific acid phosphatase with O-phospho-L-tyrosine-phosphatase activity, in <i>Staphylococcus aureus</i> isolates from patients with chronic osteomyelitis.....	200
Characteristics of cerebral venous thrombosis in patients from two university hospitals in Colombia between 2018-2020.....	213
Evaluation of the biological efficacy and susceptibility in <i>Aedes aegypti</i> to the pyrethroid insecticides deltamethrin and cyfluthrin during the Zika virus outbreak in Kuna Yala, Panama.....	222
Description of changes in clinical outcomes following the implementation of an antibiotic stewardship program in a level IV hospital.....	244
Workplace bullying and sexual harassment among general surgery residents in Colombia.....	252
Massive open online courses: learning opportunities about global health for Latin American countries.....	261
Association between concern about COVID-19, social support and knowledge about tuberculosis with adherence to antituberculosis treatment in Lima, Perú.....	270
Effects of <i>Mimosa caesalpiniiifolia</i> pre-formulation on the intestinal barrier during sodium dextran sulfate-induced colitis in Wistar rats.....	282
<i>Chlamydia psittaci</i> seropositivity in workers exposed to birds and literature review: Evidence of circulation in Antioquia.....	330
X-ray radiation dose and associated factors in neonates from the newborn unit of Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.....	343
Molecular characterization of the <i>Plasmodium falciparum</i> k13 gene helix domain in samples from native communities of Condorcanqui, Amazonas, Perú.....	352
Factors associated with the antituberculosis treatment lack of success in previously treated patients, Cali (Colombia), 2015-2019.....	360
Characterization of extended spectrum β -lactamases in Colombian clinical isolates of non-typhoidal <i>Salmonella enterica</i> between 1997 and 2022.....	374
Sociodemographic determinants and mortality of premature newborns in a medium and low-income population in Colombia, 2017-2019.....	385
Complete pathological response in patients with <i>HER2</i> positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in Colombia.....	396
Multiple sclerosis functional tests and their comparability with self-administered values: A pilot study.....	406
Selenium-rich food potentially useful to control mercury levels among Afro-Colombians: Towards an intercultural intervention.....	427
Decrease in the intensive care unit-acquired weakness with a multicomponent protocol implementation: A quasi-experimental clinical trial.....	438
Drug-resistant tuberculosis in Colombia, 2013-2018: Case-control study.....	447
Update of antimicrobial resistance in level III and IV health institutions in Colombia between January 2018 and December 2021.....	457
First report of the prevalence of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> in ground beef in Quindío, Colombia.....	474
Angiographic description of the anatomy and clinical aspects of the anterior interventricular artery in a group of Colombians individuals.....	483
Frequency of strongyloidiasis and associated factors: Analysis of 13 years of laboratory results in a tertiary referral hospital in Honduras, 2010-2022.....	492
Assessment of biofilms formation of bacterial and fungal isolates using qualitative Congo red agar and semiquantitative crystal violet microtiter methods.....	s1-77
Phospholipase and proteinase activities of isolates of colonizing <i>Candida</i> spp. causing vulvovaginitis in pregnant women.....	s1-89
Mixed oral candidiasis in type 2 diabetic patients: Identification and spectrum of sensitivity.....	s1-97
Sporotrichosis in Argentina: clinical and epidemiological analysis.....	s1-109
In vitro sensitivity of <i>Malassezia furfur</i> isolates from HIV-positive and negative patients to antifungal agents.....	s1-120
Mycological diagnosis of paracoccidioidomycosis in a hospital from a nonendemic area: classical and molecular methods, s1-132	s1-132
Expression of <i>ERG11</i> , <i>ERG3</i> , <i>MDR1</i> y <i>CDR1</i> genes in <i>Candida tropicalis</i>	s1-144
In vitro and Quantitative and Structure Activity Relationship (QSAR) evaluation of the antifungal activity of terpenoid constituents of essential oils against <i>Alternaria alternata</i> and <i>Fusarium oxysporum</i>	s1-156
Fast and cost-effective protocol to produce <i>Paracoccidioides</i> spp. Antigens.....	s1-170

Description of the colonizing mycobiota of endotracheal tubes from patients admitted to two intensive care units in Bogotá, Colombia.....	s1-181
Biochemical typing and evaluation of pathogenicity in vulvovaginal isolates of <i>Candida albicans</i> complex.....	s1-194
Meningeal cryptococcosis and SARS-CoV-2 infection in people living with HIV/AIDS.....	s1-206
Phenotypic and genotypic characterization of Colombian clinical isolates of <i>Sporothrix</i> spp.....	s1-216
Method validation for the quantification of fluconazole and its organic impurities in raw material using high-performance liquid Chromatography.....	s1-229
<i>Tinea capitis</i> outbreak and other superficial mycosis in an urban community of Medellín.....	s1-245
The conventional diagnosis challenge: Real-time PCR and nested PCR correlation with the scoring system for individuals at high-risk of <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia.....	s1-255
Characterization of patients with acutely decompensated cirrhosis who received care in different highly complex emergency services of Medellín, Colombia.....	s3-9
Frailty syndrome and end-stage kidney disease outcomes at a Latin American dialysis center.....	s3-21
The Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) system as a marker for gastric cancer and dysplasia in a Colombian population at risk: A multicenter study.....	s3-30
Spot urinary sodium as a prognostic marker for mortality in patients with acute decompensated heart failure.....	s3-41
Adherence to pharmacological treatment in non-communicable chronic diseases in the Colombian population: Systematic review and metaanalysis.....	s3-51
B-cell lymphocytosis in relatives of Colombian patients with chronic B-cell lymphoproliferative disorders.....	s3-66
Effectiveness of cryotherapy delivered by nurses for treatment of cervical preneoplastic lesions.....	s3-79
Comparison between anthropometric measurements and indices to evaluate general and abdominal obesity, Colombia ENSIN 2015.....	s3-88
Relationship between physical activity, sedentarism and obesity in adults, Colombia, 2015.....	s3-99
Artificial intelligence model for early detection of diabetes.....	s3-110
Brief communication	
Evaluation of susceptibility to organophosphates in populations of <i>Aedes aegypti</i> (L.) (Diptera: Culicidae) in La Guajira, Colombia.....	296
<i>Aedes albopictus</i> distribution in Ibagué, Colombia: Potential risk of arboviral outbreaks.....	506
Topic review	
Construction of multilevel statistical models in health research: Foundations and generalities.....	520
Disaster mycology.....	s1-267
<i>Candida auris</i> : a global pathogen that has taken root in Colombia.....	s1-278
Fungal taxonomy: A puzzle with many missing pieces.....	s1-288
In memoriam	
Ángela Restrepo Moreno.....	s1-7