

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

# Biomédica

REVISTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Volumen 44, No. 2 - Junio de 2024, Bogotá, D. C., Colombia, S. A.

**Portada:** Primer puesto, Categoría VI - Medio ambiente o históricas, Concurso Fotografía Biomédica 2023  
*Génesis del agua*, páramo de Chingaza, La Calera (Cundinamarca)  
Cámara Nikon D5600, lente 18-55 mm  
Pedro José Quiroga, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 44, No. 2 - Bogotá, D.C., Colombia - Junio de 2024

## 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  
Secretaría Distrital de Salud de Bogotá  
Bogotá, D.C., Colombia

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  
Universidad Antonio Nariño  
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 Angeles  
Los Angeles, 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 Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

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

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

# Contenido

## Editorial

Cuando el aire se hizo de dominio público <i>Luis Jorge Hernández-Flórez</i> .....	132
---	-----

## Presentación de caso

Mucormicosis: un dulce enemigo, serie de casos <i>Santiago Manrique-Castaño, Luis Armando Velásquez-Trujillo, Mariana Ángel-Correa, José Humberto Bravo, Lorena Matta-Cortés</i> .....	135
---	-----

## Artículo original

Factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis B en comunidades indígenas de Colombia <i>Jaime Martínez-Gallego, Diana Castro-Arroyave, Juan Carlos Quintero, Fernando de la Hoz, Melissa Montoya, Isabela Palacio, María Cristina Navas, Carlos Rojas</i> .....	144
Evaluación del valor clínico del reflejo nauseoso en la disfagia orofaríngea neurogénica <i>Juan Camilo Suárez, Sofía Illatopa, José Luis Echeverri, Santiago Zapata, José Bareño, Jorge Luis Sánchez</i> .....	155
Salud auditiva y exposición a ruido ambiental en población de 18 a 64 años de Bogotá, Colombia, entre el 2014 y el 2018 <i>Jenny Andrea Sierra, Leyder Mónica Montaña, Karla Yohanna Rugeles, María Teresa Sandoval, Wilson Sandoval, Karem Johanna Delgado, Jhon Jairo Abella</i> .....	168
Prevalencia de la resistencia a macrólidos y aminoglucósidos en los complejos <i>Mycobacterium avium</i> y <i>M. abscessus</i> y en <i>Mycobacterium chelonae</i> identificados en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre el 2018 y el 2022 <i>Claudia Llerena, Yanely Angélica Valbuena, Angie Paola Zabaleta, Angélica Nathalia García</i> .....	182
Análisis de supervivencia y factores asociados de pacientes con glioma de alto grado <i>Lina Marcela Barrera, León Darío Ortiz, Hugo de Jesús Grisales, Mauricio Camargo</i> .....	191
Medicación potencialmente inapropiada en adultos mayores de la comunidad: análisis longitudinal del estudio IMIAS <i>Édison Pineda, Alejandra Fernández, Carmen Lucía Curcio, Juliana Fernandes de Souza, Afshin Vafaei, José Fernando Gómez</i> .....	207
Relación entre la calidad del aire y el asma en habitantes de grandes altitudes, La Paz, Bolivia (3.600 m.s.n.m.) <i>Lizeth Huanca-Laura, Marilyn Aparicio, Demetrio Jemio, Mariana Hurtado, Mayra Huanca, Alexis Chuquimia</i> .....	217
Aproximación ecológica a las características y factores determinantes de la violencia sexual contra adolescentes en Perú <i>Yordanis Enríquez, Claudia Rebeca Cahui, Giovani Martín Díaz</i> .....	230
<b>Comunicación breve</b>	
Especies de flebotómíneos y sus fuentes de ingesta sanguínea en un nuevo foco de leishmaniasis en Los Montes de María (Bolívar) al norte de Colombia <i>Yeisson Cera-Vallejo, Marlon Mauricio Ardila, Leidi Herrera, Lina Martínez, Alveiro Pérez-Doria</i> .....	248
<b>Revisión de tema</b>	
Presencia de integrones y su correlación con la multirresistencia en <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium: revisión sistemática exploratoria <i>Nancy Yaneth Flórez, Claudia Silva, José Miguel Villarreal, Magdalena Wiesner</i> .....	258
<b>Cartas al editor</b> .....	277

# Contents

## Editorial

When air became public domain <i>Luis Jorge Hernández-Flórez</i> .....	132
---	-----

## Case presentation

Mucormycosis: A sweet enemy, case series <i>Santiago Manrique-Castaño, Luis Armando Velásquez-Trujillo, Mariana Ángel-Correa, José Humberto Bravo, Lorena Matta-Cortés</i> .....	135
---	-----

## Original article

Factors associated with hepatitis B virus infection in indigenous communities of Colombia <i>Jaime Martínez-Gallego, Diana Castro-Arroyave, Juan Carlos Quintero, Fernando de la Hoz, Melissa Montoya, Isabela Palacio, María Cristina Navas, Carlos Rojas</i> .....	144
---	-----

Appraisal of the diagnostic value of the gag reflex in patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia <i>Juan Camilo Suárez, Sofía Illatopa, José Luis Echeverri, Santiago Zapata, José Bareño, Jorge Luis Sánchez</i> .....	155
---	-----

Hearing health and noise exposure in population between 18 to 64 years old in Bogotá, Colombia, 2014-2018 <i>Jenny Andrea Sierra, Leyder Mónica Montaña, Karla Yohanna Rugeles, María Teresa Sandoval, Wilson Sandoval, Karem Johanna Delgado, Jhon Jairo Abella</i> .....	168
---	-----

Prevalence of resistance to macrolides and aminoglycosides in <i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. abscessus</i> , and <i>M. chelonae</i> identified in the Laboratorio Nacional de Referencia of Colombia from 2018 to 2022 <i>Claudia Llerena, Yanely Angélica Valbuena, Angie Paola Zabaleta, Angélica Nathalia García</i> .....	182
--	-----

Survival analysis and associated factors of highgrade glioma patients <i>Lina Marcela Barrera, León Darío Ortiz, Hugo de Jesús Grisales, Mauricio Camargo</i> .....	191
--	-----

Potentially inappropriate medication on community-dwelling older adults: Longitudinal analysis using the International Mobility in Aging Study <i>Édison Pineda, Alejandra Fernández, Carmen Lucía Curcio, Juliana Fernandes de Souza, Afshin Vafaei, José Fernando Gómez</i> .....	207
--	-----

Relation between air quality and asthma in high-altitude places, La Paz, Bolivia (3,600 m a.s.l.) <i>Lizeth Huanca-Laura, Marilyn Aparicio, Demetrio Jemio, Mariana Hurtado, Mayra Huanca, Alexis Chuquimia</i> .....	217
--	-----

Ecological approach to the characteristics and determinants of sexual violence against adolescents in Perú <i>Yordanis Enríquez, Claudia Rebeca Cahui, Giovani Martín Díaz</i> .....	230
---	-----

## Brief communication

Phlebotomine (Diptera: Psychodidae) species and their blood meal sources in a new leishmaniasis focus in Los Montes de María, Bolívar, in northern Colombia <i>Yeisson Cera-Vallejo, Marlon Mauricio Ardila, Leidi Herrera, Lina Martínez, Alveiro Pérez-Doria</i> .....	248
---	-----

## Topic review

Presence of integrons and their correlation with multidrug resistance in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium: Exploratory systematic review <i>Nancy Yaneth Flórez, Claudia Silva, José Miguel Villarreal, Magdalena Wiesner</i> .....	258
--	-----

Letters to the editor.....	277
----------------------------	-----

## Editorial

### Quando el aire se hizo de dominio público

El aire que respiramos es parte de la historia de la Medicina y de la relación entre el ambiente y la salud. Ya Hipócrates, en el siglo V antes de Cristo y en su obra *Aires, Aguas y Lugares*, menciona que “El curso del sol, de la luna y de los astros ocurre a causa del viento. Las afecciones surgen cuando el aire es abundante o escaso, es compacto o lleno de impurezas”. La enfermedad en la medicina clásica grecorromana resultaba de un desequilibrio entre una armonía interna del individuo con la naturaleza representada en cada uno de los cuatro elementos definidos por Empédocles: aire, tierra, agua y fuego.

Por más de dos mil años se pensó que el paludismo, o malaria, era un mal que provenía de los pantanos, como lo demuestra la etimología de ambos nombres. Paludismo viene de la palabra “palude”, que en italiano significa “pantano”, mientras que malaria hace referencia al “mal aire” que emana de los pantanos y que suponían era el causante de la enfermedad (1).

El aire era un constructo del proceso salud-enfermedad y marcó el inicio de la Modernidad con la teoría miasmática, en la cual se sostenía que había algo en el aire que favorecía la aparición de la enfermedad. Fue la epidemia de peste la que puso en crisis el pensamiento mágico religioso de la edad media y, entonces, el aire hizo su entrada como categoría que servía para explicar, por primera vez en mil años, fenómenos dentro de la misma naturaleza, sin recurrir a fuerzas sobrenaturales. El miasma era un aire contaminado por “materias corruptas o aguas estancadas” y que producía enfermedades.

El miasma era el aire que contenía algo desconocido de la misma naturaleza y que penetraba por nuestra respiración, por la boca y por la piel, por lo cual era clave establecer barreras de contacto entre ese aire impuro y la persona, mediante perfumes, vestidos, pelucas, mascarar, túnicas. Esta teoría miasmática prevaleció en los siglos XVI y XVII; sin embargo, perdura como paradigma explicativo hasta nuestros días, por ejemplo, cuando hablamos de los “fríos” que “penetran” el organismo, lo cual se refleja en las creencias populares «para prevenir o tratar los problemas respiratorios el niño debe usar una camiseta roja de tela de bayetilla, la cual no permite que ‘le entre frío’ y empeore; también, se usa para prevenir las enfermedades respiratorias a repetición» (2).

Una vez dejada atrás la teoría del miasma, al menos como paradigma y no como creencia, surgió en el siglo XIX la teoría bacteriológica y lo que se conoce como la primera revolución epidemiológica del agente, huésped y medioambiente. Entonces, el aire vuelve a tener un papel relevante en los conceptos de prevención y sanidad que surgieron por la revolución industrial en Inglaterra y Estados Unidos, mediante la cual el entorno, el agua, el

#### Citación:

Hernández-Flórez LJ. Cuando el aire se hizo de dominio público. *Biomédica*. 2024;44: 132-4.

saneamiento y la ventilación, se hicieron importantes para preservar la vida y la salud de la nueva generación de obreros. Aparece Edwin Chadwick del movimiento británico de salud pública: “Ya en 1832 una mortífera epidemia de cólera había traído al primer plano los problemas de salud pública y la necesidad de buscar soluciones, si bien el reto de la alta mortalidad de las ciudades industriales —enfrentadas al aire contaminado, el hacinamiento, el vertido incontrolado de residuos, el amontonamiento de basuras o los problemas de garantía de abastecimiento de agua potable— venía planteándose desde tiempo atrás” (3). El aire entró en la categoría de factor de riesgo y hace parte de la triada epidemiológica de agente, huésped y medioambiente hasta nuestros días.

Sin embargo, fue en la llamada segunda revolución epidemiológica, término acuñado por Milton Terris en 1994 para designar la epidemiología de las enfermedades crónicas no transmisibles después de la Segunda Guerra Mundial, en la que la calidad del aire se consideró más rigurosamente como un factor de riesgo para eventos mórbidos y mortales, como el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ya desde finales del siglo XIX, se incrementaron y documentaron los casos graves de contaminación del aire, como el episodio de niebla que cubrió Londres en 1873 y causó 268 muertes por bronquitis, fenómeno que se repitió en la misma ciudad en el año 1952, con una duración de tres días y más de 4.000 muertes. En 1956, el parlamento inglés promulgó la llamada «Ley del aire puro».

La calidad del aire se ha considerado como un factor de riesgo desde el modelo canadiense de salud-enfermedad del año 1974 y como factor determinante social en el modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005. Desde el 2022, el Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas declaró el acceso a un “medio ambiente limpio, saludable y sostenible” como un derecho humano universal y se considera la contaminación del aire como un problema público, “que no solamente concierne a los responsables de la contaminación sino también a quienes podrían sufrir las consecuencias” (4). Incluso países como la China consideran la contaminación del aire como un problema de seguridad nacional (5).

En el “Modelo de determinantes sociales y ambientes” de la OMS, la calidad del aire hace parte del factor determinante estructural, ya que está dado por el modelo de desarrollo, producción y consumo territorial, así como por las políticas de adaptación y mitigación al cambio climático. También, hace parte del factor determinante intermedio por ser parte de los ambientes construidos, tales como los hogares, las escuelas y, en general, a los ámbitos de la vida cotidiana.

Se distinguen, al menos, tres grados de contaminación del aire: uno macro, que es medido por las redes de monitoreo de calidad del aire y en el que se cuantifica la inmisión de los llamados contaminantes-criterio; uno intermedio o meso, que se mide en los espacios intramurales ya señalados de los ámbitos de vida cotidiana; y un tercer grado, o exposoma, que es la nube de exposición de cada persona a los contaminantes del aire. Es importante, aquí, distinguir las mediciones ambientales de las sanitarias y la necesidad de trabajo interdisciplinario para abordar las mediciones de calidad del aire, acercando cada vez más la medición a lo que respira cada persona, inclusive, avanzando en la medición de biomarcadores de exposición, susceptibilidad y daño.

Hoy, también, se considera relevante la gobernanza del aire que implica monitorear desde la ciudadanía el cumplimiento de los planes de descontaminación del aire a nivel territorial y analizar las responsabilidades.

En Colombia, la cobertura de la red de monitoreo del aire sigue siendo poca, menor del 25 %; a partir de esta información, se sabe que, a nivel nacional, las zonas que mayor afectación presentan por importantes grados de contaminación atmosférica son: el área metropolitana del valle de Aburrá (Antioquia), las localidades de Puente Aranda, Carvajal y Kennedy en Bogotá, el municipio de Ráquira en Boyacá y la zona industrial de ACOPI en el municipio de Yumbo en el Valle del Cauca.

En el presente número de *Biomédica*, aparece un artículo titulado “Calidad del aire y su impacto en la salud pública”; es un insumo importante que aporta información para orientar una mejor toma de decisiones a nivel nacional y territorial, para evaluar y reformular las políticas públicas de calidad de aire y salud.

Para mejorar la toma de decisiones en el ámbito de la gestión de la calidad del aire, es esencial ampliar y modernizar la red de monitoreo del aire y promover el acceso a datos precisos y actualizados. Las políticas deben basarse en pruebas científicas y evaluaciones de impacto, con una normativa estricta sobre emisiones y el fomento de las energías limpias y el transporte sostenible.

Es clave hacer adecuada comunicación social del riesgo, formación de ciudadanía y posicionar en la agenda pública el tema de calidad del aire y la salud, así como avanzar en una gobernanza del aire para hacer exigibilidad de los planes territoriales de descontaminación del aire. Asimismo, deben fomentarse las tecnologías respetuosas del medio ambiente y la eficiencia energética, e integrar la gestión de la calidad del aire en la planificación urbana y las estrategias de adaptación al cambio climático.

Estas medidas contribuirán a crear un medio ambiente más sano y sostenible para las generaciones presentes y futuras.

Luis Jorge Hernández-Flórez

Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

## Referencias

1. Secretaría de Salud. De miasmas y pantanos: el paludismo [Internet]. Secretaría de Salud México; 2018. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/de-miasmas-y-pantanos-el-paludismo#:~:text=Paludismo%20viene%20de%20la%20palabra,el%20causante%20de%20la%20enfermedad>
2. Martínez NS, Pedraza DP. Creencias populares en pediatría. *Pediatría*. 2012;45:186-94.
3. Ramos L. Edwin Chadwick, el movimiento británico de salud pública y el higienismo español. *Revista de Historia Industrial*. 2014;23:11-38.
4. Wark K. La contaminación del aire. México: Limusa; 1996.
5. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Los problemas que debe enfrentar China por sus altos niveles de polución post pandemia - Programa Asia Pacífico [Internet]. Observatorio Asiapacífico. 2020. Disponible en: <https://www.bcn.cl/observatorio/asiapacifico/noticias/nuevos-problemas-china-polucion-coronavirus>

## Presentación de caso

# Mucormicosis: un dulce enemigo, serie de casos

Santiago Manrique-Castaño<sup>1</sup>, Luis Armando Velásquez-Trujillo<sup>1</sup>, Mariana Ángel-Correa<sup>2</sup>, José Humberto Bravo<sup>3</sup>, Lorena Matta-Cortés<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Programa de Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

La mucormicosis es una infección fúngica poco frecuente causada por hongos del orden Mucorales, la cual se presenta en individuos inmunocomprometidos o con pérdida de la integridad de la barrera de piel o mucosas.

Se reportan cuatro casos de mucormicosis rinocerebral atendidos en un hospital de tercer nivel de Cali (Colombia) durante un periodo de tres años. Los cuatro pacientes presentaron diferentes cuadros clínicos y tiempos de evolución. Todos tenían diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2, de *novo* o previo, con una hemoglobina glucosilada de ingreso mayor del 10 % y en todos se descartaron otras enfermedades que explicaran su compromiso inmunitario. La mucormicosis se diagnosticó por la visualización directa de hifas hialinas sincitiales (*coenocytic*) en las biopsias tomadas.

El pilar del tratamiento fue la anfotericina B liposómica junto con el desbridamiento quirúrgico. Dos pacientes presentaron coinfección bacteriana. De los cuatro, uno firmó su egreso voluntario sin completar el tratamiento y otro falleció. Los dos pacientes restantes han asistido a los controles y han mostrado una adecuada evolución.

**Palabras clave:** mucormicosis; diabetes mellitus; huésped inmunocomprometido; microbiología; micología.

### Mucormycosis: A sweet enemy, case series

Mucormycosis is a rare fungal infection caused by fungi of the Mucorales order that occurs in immunocompromised individuals or with loss of skin or mucosa barrier integrity.

This report presents four cases of rhinocerebral mucormycosis attended at a third-level hospital in Cali (Colombia) during a period of three years. All patients had different case histories and times of evolution. All four had a previous or *de novo* diagnosis of type 2 diabetes mellitus, with glycated hemoglobin higher than 10% on admission. We ruled out other possible pathologies that could explain their immunocompromised condition. Mucormycosis diagnosis was made with direct visualization of hyaline coenocytic hyphae on biopsies.

The basis of treatment was liposomal amphotericin B and surgical debridement. Two patients presented bacterial coinfection. One asked for voluntary discharge without having completed the treatment, and another one died. The remaining two have attended controls and had an adequate evolution.

**Key words:** mucormycosis; diabetes mellitus; immunocompromised host; microbiology; mycology.

La mucormicosis (antiguamente zigomicosis) es una infección causada por hongos filamentosos del orden Mucorales que puede causar infecciones potencialmente mortales en individuos inmunosuprimidos (1). Estos hongos son ubicuos y predominan en la materia orgánica en descomposición, producen hifas largas en forma de cintas con diámetros irregulares que, ocasionalmente, tienen tabiques. Las esporas que liberan tienen un diámetro de 3 a 11  $\mu\text{m}$  y pueden introducirse en piel lesionada o inhalarse; este último es el mecanismo más frecuente de infección (2).

El agente patógeno más frecuente es *Rhizopus* spp. (47 %), seguido por *Mucor* spp. (18 %) y otros como *Lichtheimia* spp., *Rhizomucor* spp., *Cunninghamella* spp., *Apophysomyces* spp. y *Saksenaeeae* spp. (3). Los principales factores de riesgo para contraer mucormicosis son la pérdida de la integridad de la piel o las mucosas y el compromiso de la inmunidad celular. Las principales alteraciones asociadas reportadas son la diabetes mellitus mal controlada, las neoplasias hematológicas malignas, el trasplante

**Recibido:** 15/07/2023

**Aceptado:** 06/03/2024

**Publicado:** 07/03/2024

### Citación:

Manrique-Castaño S, Velásquez-Trujillo LA, Ángel-Correa M, Matta-Cortés L, Bravo JH. Mucormicosis: un dulce enemigo, serie de casos. Biomédica. 2024;44:135-43.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7120>

### Correspondencia:

Santiago Manrique-Castaño, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia  
Teléfono: (+57) (321) 685 5921  
[santiago.manrique@correounivalle.edu.co](mailto:santiago.manrique@correounivalle.edu.co)

### Contribución de los autores:

Santiago Manrique-Castaño y Luis Armando Velásquez-Trujillo: manejo y selección de los pacientes, revisión de la literatura y redacción del artículo

Mariana Ángel-Correa: descripción de casos, realización del cuadro comparativo, revisión de la literatura y redacción del artículo

Todos los autores participaron en la concepción y el diseño del estudio, el análisis e interpretación de los datos, y la revisión crítica del contenido intelectual del artículo.

### Financiación:

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para el manejo de los pacientes o la redacción del manuscrito.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

de células madre hematopoyéticas, el uso de inmunosupresores y la terapia con deferoxamina (1,3).

La infección puede ser de localización rino-órbito-cerebral (22 %), pulmonar (14 %), cutánea (6 %), como también, sino-orbitaria, pulmonar, digestiva o diseminada (4).

El tratamiento debe ser multidisciplinario y se basa en la intervención quirúrgica con desbridamiento y limpieza de los bordes quirúrgicos, y la administración de un antifúngico. Respecto a este último, se ha encontrado actividad *in vitro* con anfotericina B, isavuconazol y posaconazol. Se han descrito diferentes combinaciones y el uso de equinocandinas en casos resistentes (2,3). La mortalidad varía entre el 40 y el 80 %, dependiendo de la extensión anatómica, el estado de inmunosupresión y el inicio oportuno del tratamiento médico y quirúrgico (3).

Los reportes en Colombia son pocos e informan una frecuencia de 0,2 por 100.000 habitantes. El compromiso mayor es de tipo rino-sino-órbito-cerebral. Sin embargo, un 27 % de los casos fueron reportados como infección de piel y tejidos blandos luego de erupciones volcánicas (4-6).

En esta serie, se reportan cuatro casos de mucormicosis en pacientes, al menos, con un factor inmunosupresor, variabilidad clínica y compromiso anatómico. El tratamiento antifúngico difirió en la mayoría de los casos, pero tuvo como base la anfotericina B. En el cuadro 1, se muestran las características, similitudes y diferencias que presentó cada paciente.

## Descripción de los casos

### **Paciente 1**

Se trata de un hombre de 43 años, mestizo, con antecedente de obesidad e historia de cuatro meses de dolor periorbitario derecho, eritema y edema palpebral ipsilateral. Antes de su ingreso hospitalario, recibió aminopenicilinas y cefalosporina por sospecha de celulitis preseptal. El paciente presentó mejoría parcial y recurrencia del cuadro clínico. Se practicó una tomografía computarizada (TC) de senos paranasales que evidenció pansinusitis crónica con destrucción de las paredes óseas del seno maxilar y de la pared lateral de la órbita derecha, además de hallazgos de secuestro óseo. Los exámenes de laboratorio al ingreso revelaron una glucosa de 165 mg/dl y una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 11,09 %.

Con el diagnóstico de diabetes mellitus *de novo* y bajo la sospecha de infección fúngica por el secuestro óseo, se practicó lavado, desbridamiento y toma de muestras del seno maxilar. Mediante examen con hidróxido de potasio, se demostró la presencia de hifas sincitiales (*coenocytic*). La biopsia del maxilar derecho evidenció inflamación granulomatosa con necrosis extensa, y presencia de hifas gruesas y sincitiales (*coenocytic*).

Los hallazgos se interpretaron como mucormicosis y se inició tratamiento con anfotericina B liposómica. El tratamiento de la diabetes mellitus se ajustó con insulina. Luego de completar 12 días de tratamiento efectivo con anfotericina, el paciente firmó su salida voluntaria, a pesar de la intervención realizada por el equipo de psiquiatría.

**Cuadro 1.** Características clínicas, tratamiento y resultado de los cuatro pacientes

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Edad (años)	43	55	57	53
Cuadro clínico	Dolor, cambio de coloración y edema en la región malar derecha	Cefalea hemicraneana izquierda y disminución de la agudeza visual ipsilateral	Dolor en piezas dentales y disminución de la agudeza visual izquierda	Rinosinusitis crónica purulenta y lesión necrótica en el paladar duro
Tiempo de evolución (días)	120	2	5	30
Diabetes mellitus <i>de novo</i>	Sí	Sí	No, hace 28 años	No, tiempo desconocido
Consumo de esteroides	No	Sí, 50 mg/día de prednisona desde hace tres años	No	No
HbA1c de ingreso	11,09 %	10,52 %	16,21 %	13,6 %
Sobreinfección bacteriana, al diagnóstico	No	Sí, sin aislamiento microbiológico	Enterobacteriaceae y <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	<i>Enterobacter cloacae</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Método de diagnóstico	Histopatología	Histopatología y cultivo	Histopatología	Histopatología
Desbridamiento más manejo antimicrobiano	• 5 mg/kg/día de anfotericina B liposómica por 11 días	• 5 mg/kg/día de anfotericina B liposómica por cinco semanas • Isavuconazol por 14 días • Posaconazol indefinido*	• 5 mg/kg/día de anfotericina B liposómica por 42 días, luego 10 mg/kg/día durante 24 días † • Caspofungina por 25 días † • Posaconazol indefinido †*	• 5 mg/kg/día de anfotericina B liposómica por 22 días • Isavuconazol indefinido*
Estado al dar de alta	Vivo (alta voluntaria)	Vivo	Vivo	Falleció por bacteriemia causada por <i>Staphylococcus aureus</i>

\* Tratamiento ambulatorio

† Combinación de antimicóticos

### Paciente 2

Se trata de un hombre de 55 años, con cefalea hemicraneana frontal izquierda, ptosis palpebral y disminución de la agudeza visual ipsilateral. Tenía antecedentes de asma, sin tratamiento médico dirigido, y se automedicaba, desde hacía tres años, con 50 mg/día de prednisona de forma intermitente y con salbutamol. En la valoración clínica, se encontró facies de luna llena y fragilidad de la piel; además, en el ojo izquierdo, edema palpebral, limitación parcial para todos los movimientos extraoculares, anisocoria y falta de percepción de la luz.

En los exámenes de laboratorio, se documentó HbA1c en 10,52 %. La resonancia magnética mostró trombosis del seno cavernoso del lado izquierdo, engrosamiento de ambos nervios ópticos, proptosis bilateral y pansinusitis. Se tomó una muestra de la lesión, que reveló hifas hialinas sincitiales (*coenocytic*) con ramificaciones de 90° y, en el cultivo, se identificó el hongo *Rhizopus* spp. Se diagnosticó mucormicosis rino-sino-orbital. Se inició tratamiento con insulina y anfotericina B liposómica durante cinco semanas y, posteriormente, posaconazol por tiempo indefinido.

En la cirugía se encontró necrosis bilateral en la mucosa del *septum* nasal y una bola fúngica en el etmoides. El paciente fue sometido a descompresión endoscópica de nervios ópticos, etmoidectomía y esfenoidectomía. Sin embargo, durante su evolución, presentó pérdida de la agudeza visual bilateral, mejoró el compromiso local y continuó el manejo antifúngico de forma ambulatoria.

### Paciente 3

Se trata de un hombre de 57 años con antecedentes de 28 años de diabetes mellitus de tipo 2, con pobre cumplimiento del tratamiento. Consultó por disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo y dolor odontogénico.

El examen físico reveló oftalmoplejia en el ojo izquierdo (figura 1). Se observó una placa blanca purulenta no dolorosa en el paladar. La HbA1c de ingreso fue de 16,21 %. Se sospechó una lesión en el seno cavernoso, y se practicaron una angiogramía y una resonancia magnética de cabeza,

con las que se descartaron lesiones vasculares y se evidenció compromiso intraorbitario izquierdo por edema, con efecto de masa en los tejidos periorbitarios, oclusión de la arteria central de la retina izquierda y ocupación en los senos paranasales con nivel hidroaéreo.

Se practicó una cirugía endoscópica transnasal durante la cual se encontraron áreas necróticas y lesiones de aspecto fúngico en la cavidad nasal, la fosa infratemporal, el piso de la órbita y los senos paranasales. Los estudios histopatológicos reportaron múltiples hifas hialinas sincitiales (*coenocytic*), por lo que se diagnosticó mucormicosis.

Se inició tratamiento con anfotericina B liposómica y se practicó exenteración orbitaria izquierda. Se ajustó el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 con insulina con un esquema basal-bolo. A pesar del tratamiento, hubo progresión de la extensión fúngica en la base del cráneo y no fue posible la intervención neuroquirúrgica. Se adicionaron caspofungina y posaconazol al tratamiento. Luego de los múltiples lavados y desbridamientos quirúrgicos, el paciente egresó con posaconazol por término indefinido.

#### **Paciente 4**

Se trata de un hombre de 53 años que consultó por presentar 30 días de evolución de una lesión ulcerada, necrótica, con exposición ósea en el paladar, acompañada de rinorrea y fiebre. Tenía antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2, sin tratamiento.



**Figura 1.** Paciente 3. En el ojo izquierdo, se observa proptosis, oftalmoplejia y edema conjuntival.

Se tomó una biopsia de la lesión en la que se aislaron estructuras micóticas descritas como hifas hialinas sincitiales (*coenocytic*). Se le diagnosticó mucormicosis, se inició tratamiento con anfotericina B liposómica, y se practicaron desbridamiento y lavado de la lesión. Al ingreso hospitalario, se reportó hemoglobina glicosilada de 13,6 % y una prueba negativa para HIV. Los cultivos mostraron sobreinfección con *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*. El paciente recibió insulina y antibióticos.

En la resonancia magnética se evidenció compromiso inflamatorio y destrucción ósea de las cavidades paranasales, las celdillas etmoidales, los senos esfenoidales y los huesos maxilares. Había un defecto en el paladar blando y en el duro, y un realce subcutáneo del medio de contraste en la región maxilar perioral e infraorbitaria izquierda. Se procedió a practicar maxilectomía bilateral y etmoidectomía anterior y posterior, con resección del piso de la órbita izquierda y de los cornetes.

Se indicó tratamiento de 22 días con anfotericina B (como terapia de inducción) e isavuconazol de forma indefinida. Sin embargo, pese a la mejoría local de la infección, el paciente falleció por sepsis a causa de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina.

### **Consideraciones éticas**

Este trabajo cuenta con el consentimiento informado para la toma y publicación de la fotografía del paciente número 3, después de haberle explicado, claramente y en lenguaje sencillo, las intenciones académicas de la misma, y despejar sus dudas y las de su familiar.

### **Discusión**

El diagnóstico de la mucormicosis es complejo ya que la infección es causada por más de 25 especies de agentes patógenos. Los métodos de referencia para el diagnóstico son el cultivo y la identificación histopatológica.

En esta serie de casos, el hongo, identificado como *Rhizopus* spp., se aisló en uno de los cuatro pacientes. Los estudios histopatológicos —de coloración básica con hematoxilina y eosina— e histoquímicos, evidenciaron un infiltrado escaso, de tipo inflamatorio mixto, de predominio linfoplasmocitario, y áreas de necrosis y hemorragia.

En todos los casos, se identificaron hifas anchas que variaban entre 5 y 20  $\mu\text{m}$ , de contornos irregulares y pleomorfas. Su patrón de ramificación era al azar y, aunque predominaban en ángulo recto, algunas de ellas estaban colapsadas, organizadas en cordones o con doblamiento (figuras 2-5) (1).

En la literatura, el bajo rendimiento de los cultivos se ha relacionado con la recuperación subóptima de los tejidos infectados, la friabilidad de las hifas, la homogenización de la muestra y el crecimiento lento en los medios de cultivo. Sin embargo, los hallazgos histopatológicos obtenidos corresponden con la enfermedad (2,4). El uso de antígenos, como el galactomanano y el  $\beta$ -D-glucano, no es útil en la mucormicosis. También, se pueden usar técnicas moleculares, mediante reacción en cadena de la polimerasa, que detecten fragmentos del ADN del hongo (1,3).

En el momento del ingreso hospitalario, los cuatro pacientes presentaban diabetes mellitus mal controlada, con concentraciones de HbA1c mayores de 10 % (promedio de 12,8 %), y valores de glucemia mayores de 250

mg/dl. Este es el factor de riesgo más frecuentemente asociado con la mucormicosis, ya que contribuye a la disfunción fagocítica que puede favorecer la infección por mucorales. La disfunción de los polimorfonucleares en pacientes diabéticos se caracteriza por una disminución en su quimiotaxis, diapédesis y en la producción de superóxidos (7). También, se ha descrito aumento de la expresión de la proteína regulada por glucosa 78 (GRP78) en pacientes diabéticos, un receptor endotelial que favorece la invasión fúngica por mucorales mediante un mecanismo endocítico. La angiоinvasión es uno de los mayores factores de virulencia en la mucormicosis (8).

El principal mecanismo de defensa del huésped ante la invasión por mucorales, consiste en la reacción inmunológica innata: en primer lugar, los macrófagos tisulares fagocitan las esporas para evitar la formación de hifas. Ante una falla en este mecanismo, los neutrófilos intentan contener la infección mediante la fagocitosis de hifas y el estallido respiratorio (7,9). La activación de los receptores reconocedores de patrones, como el TLR-2 en *Rhizopus oryzae*, favorece la producción de citocinas proinflamatorias, predominantemente IL-6 y TNF- $\alpha$  (8). Entre otros mecanismos que promueven el crecimiento fúngico de los mucorales, presentes en pacientes diabéticos, se encuentra la hiperglicosilación de proteínas secuestradoras del hierro, que causa un aumento del hierro libre en suero e incrementa el crecimiento de hifas (2,9).

Los mecanismos de inmunosupresión descritos en la hiperglucemia persistente incluyen la supresión de la producción de citocinas, los defectos en la fagocitosis y la disfunción de las células del sistema inmunológico (10). Uno de los pacientes refirió uso crónico de esteroides, los cuales se asocian con hiperglucemia y alteración del sistema inmunológico (11).

*Rhizopus* spp. tiene la enzima cetona reductasa que favorece el crecimiento fúngico en ambientes ácidos y ricos en glucosa, como el de aquellos pacientes con cetoacidosis diabética, aunque cabe resaltar que ninguno de los casos aquí presentados cursó con dicha condición (11).

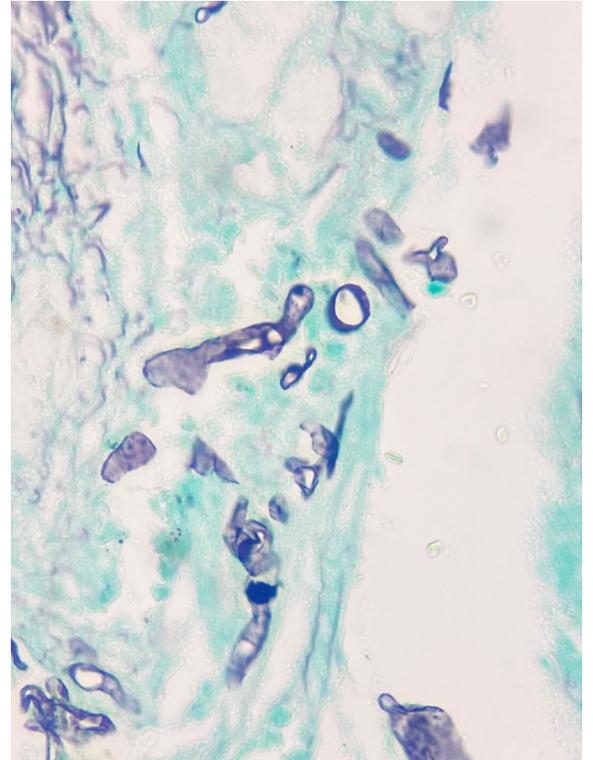
Como se evidencia en los casos expuestos, el tratamiento de la mucormicosis implica una combinación de desbridamiento quirúrgico de los tejidos afectados y tratamiento antifúngico (12). En el 100 % de los casos se utilizó el tratamiento quirúrgico. Es necesario el control de los factores que predisponen a la infección, que en todos estos casos fue la hiperglucemia. En el caso número 3, el control glucémico fue difícil y se correlacionó con la progresión de la infección durante la hospitalización, a pesar del tratamiento antimicótico concomitante.

En la serie de casos presentada, se consideró el desbridamiento quirúrgico agresivo de los tejidos involucrados tan pronto como se confirmó el diagnóstico. La intervención quirúrgica con extirpación de tejido necrótico y reducción de la infección, se ha asociado con una mayor supervivencia en las revisiones clínicas sobre infección rinocerebral (13).

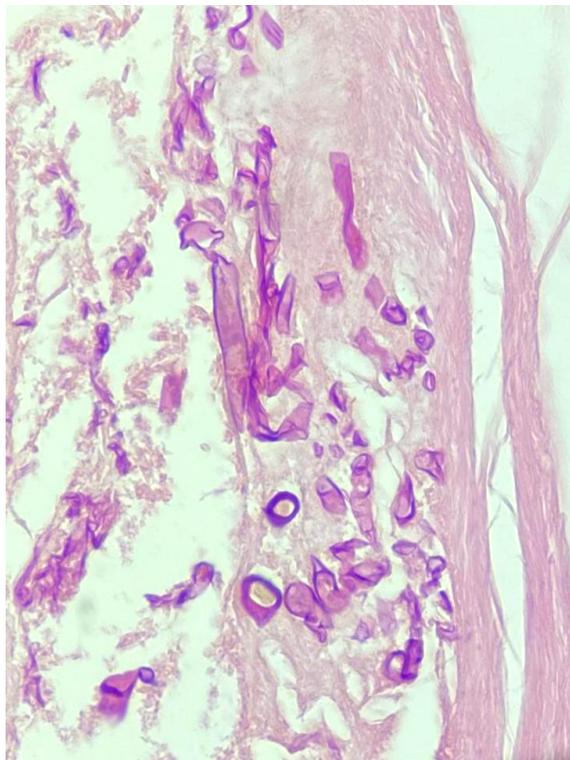
No existen estudios aleatorios que evalúen la eficacia de los esquemas terapéuticos antimicóticos para la mucormicosis, porque la enfermedad es rara. Sin embargo, la anfotericina B liposómica intravenosa es el fármaco de elección para el tratamiento inicial (3,12). Con la confirmación histológica y en simultáneo con el manejo quirúrgico, se inició el tratamiento con anfotericina B intravenosa en los cuatro pacientes.



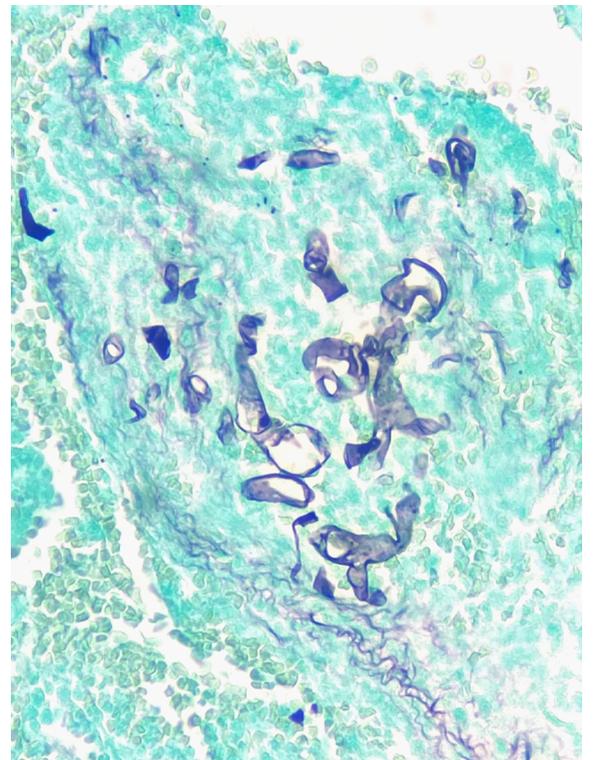
**Figura 2.** Se observa tejido fibroso con una hifa angulada y ramificada con paredes anchas y sincitiales (*coenocytic*). Hematoxilina y eosina, 40X.



**Figura 3.** Se reconocen hifas hialinas, gruesas, irregulares, seccionadas de forma transversal y sagital. Gomori-Grocott, 40X.



**Figura 4.** Se observan múltiples estructuras circulares y alargadas de paredes gruesas e irregulares, algunas de ellas sincitiales (*coenocytic*) e incompletas, sobre un estroma densamente fibroso. Hematoxilina y eosina, 40X.



**Figura 5.** Se identifican hifas hialinas, irregulares, de diferentes formas y paredes gruesas, distribuidas de manera difusa sobre un estroma denso. Gomori-Grocott, 40X.

El inicio temprano de la terapia antimicótica mejora el desenlace de la infección con mucormicosis (14). No se ha estudiado la dosis total de anfotericina B liposómica que debe administrarse; no obstante, la dosis inicial habitual es de 5 mg/kg diarios y, en ocasiones, podría aumentarse hasta 10 mg/kg (14). El posaconazol e isoconazol son azoles de amplio espectro, activos *in vitro* contra los agentes de la mucormicosis; se usan como terapia de reducción y rescate para los pacientes que no mejoran o no toleran la anfotericina B (3). En este estudio, tres de cuatro pacientes recibieron manejo con azoles, uno de ellos recibió posaconazol en combinación con anfotericina B como terapia de rescate por progresión de la enfermedad.

Con el posaconazol (intravenoso u oral) y para el isoconazol, se deben dar dosis de carga de 300 mg cada 12 horas el primer día, luego una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 24 horas y 200 mg intravenoso u oral cada 8 horas durante las primeras seis dosis, seguidas de 200 mg intravenoso u oral cada 24 horas (3).

No hay recomendaciones sobre las terapias combinadas y solo hay reportes anecdóticos de combinación de anfotericina B y posaconazol (15). En el paciente número 3, se utilizó terapia combinada con caspofungina. Aunque las equinocandinas no tienen actividad *in vitro* contra los agentes de la mucormicosis, existen reportes de que puede tener utilidad clínica, ya que inhibe la enzima 1,3- $\beta$ -glucano sintetasa expresada por *R. oryzae*. Se evidencia en este caso que, después de la combinación de la triple terapia –anfotericina B intravenosa, posaconazol y caspofungina– presentó estabilización de la infección y continuó solo con azol oral de mantenimiento. El tratamiento debe prolongarse hasta que haya una resolución clínica de los síntomas de la infección y de los signos radiológicos de la enfermedad activa. Con frecuencia, el tratamiento se extiende por meses y algunos pacientes lo reciben de por vida; en tres de los cuatro casos presentados, el tratamiento farmacológico se indicó por tiempo indefinido (3,15).

Además de la terapia combinada, se han utilizado otras estrategias terapéuticas, como el deferasirox –que en ratones ha mejorado la tasa de supervivencia y reducido la carga fúngica en los tejidos– y el oxígeno hiperbárico, sin que se haya establecido completamente su beneficio (1,3,16).

## Conclusión

Se presenta una serie de cuatro pacientes con diagnóstico de mucormicosis, una entidad infrecuente que afecta a individuos inmunosuprimidos. Todos los pacientes tenían como factor de riesgo diabetes mellitus con inadecuado control metabólico, por lo que es preocupante la predisposición a la infección en casos de diabetes mellitus. Dada la ubicuidad del hongo, es importante controlar los factores de riesgo, como la diabetes, y evitar crisis hiperglucémicas para disminuir la probabilidad de colonización e invasión fúngica. Tres de los pacientes sobrevivieron y todos recibieron tratamiento farmacológico y quirúrgico.

En el tratamiento de la mucormicosis, son fundamentales el control de las comorbilidades, un diagnóstico precoz y una estrategia interdisciplinaria entre los médicos tratantes y el equipo quirúrgico. Existen varios esquemas de tratamiento, pero todos incluyen una inducción con anfotericina B, con opción de dar luego una terapia oral de mantenimiento.

Finalmente, lo que se busca con este trabajo es sensibilizar sobre la enfermedad y que se considere como diagnóstico diferencial en cuadros clínicos rino-cerebro-orbitarios en pacientes con diabetes mellitus.

## Referencias

1. Acosta-España JD, Voigt K. Mini review: Risk assessment, clinical manifestation, prediction, and prognosis of mucormycosis: Implications for pathogen- and human-derived biomarkers. *Front Microbiol.* 2022;13:895989. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895989>
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. España: Elsevier; 2019. p. 3117-30. <https://doi.org/10.1016/C2012-1-00075-6>
3. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e405-e21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
4. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019;62:730-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12958>
5. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
6. Bravo JH, Agudelo AM, Cortés A, Matta L. Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica.* 2018;38:27-31. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3383>
7. Rammaert B, Lanternier F, Poirée S, Kania R, Lortholary O. Diabetes and mucormycosis: A complex interplay. *Diabetes Metab.* 2012;38:193-204. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.002>
8. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:60-6. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12566>
9. Gamaletsou MN, Sipsas NV, Roilides E, Walsh TJ. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14:423-34. <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0272-6>
10. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16:442-9. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
11. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl.1):S16-22 2012;54(Suppl.1):S16-22. <https://doi.org/10.1093/cid/cir865>
12. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:143-63. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>
13. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, *et al.* Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90:85-92. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181d8e8fc>
14. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:503-9. <https://doi.org/10.1086/590004>
15. Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE, Jr., *et al.* Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:721-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.721-727.2005>
16. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis.* 1988;10:551-9. <https://doi.org/10.1093/clinids/10.3.551>

Artículo original

## Factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis B en comunidades indígenas de Colombia

Jaime Martínez-Gallego<sup>1</sup>, Diana Castro-Arroyave<sup>2</sup>, Juan Carlos Quintero<sup>1</sup>, Fernando de la Hoz<sup>3</sup>, Melissa Montoya<sup>4</sup>, Isabela Palacio<sup>4</sup>, María Cristina Navas<sup>4</sup>, Carlos Rojas<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Grupo de Estudio en Pedagogía, Infancia y Desarrollo Humano - GEPIDH, Facultad de Educación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>4</sup> Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Introducción.** Colombia alberga dos millones de indígenas, que viven en condiciones de pobreza y tienen deficiencias en salud, por lo cual están expuestos a contraer infecciones virales como la hepatitis B. El departamento del Amazonas presenta una gran prevalencia del virus y barreras para acceder a la vacunación; por esto, parte de la población es propensa a la infección.

**Objetivo.** Identificar factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis B en indígenas colombianos.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en mayores de 18 años de cuatro departamentos del país. Los casos se identificaron mediante el registro nacional de notificación de hepatitis B (2015-2022). Los controles seleccionados de manera concurrente fueron pareados con los casos por edad, sexo, etnia y departamento. En una encuesta se consignaron las características sociodemográficas, los factores asociados con el contacto con sangre y fluidos, las prácticas socioculturales y los antecedentes de vacunación. El proyecto fue aprobado por Comité de Ética de la Universidad de Antioquia.

**Resultados.** Participaron 75 casos y 150 controles de 13 grupos étnicos. El departamento del Amazonas aportó el 49 % de los participantes (83 % mujeres) con una mediana de edad de 30 años (RIC = 27-37). Los factores asociados con una mayor probabilidad de contraer la infección fueron el antecedente de algún familiar infectado con el virus de la hepatitis B (OR ajustado = 2,61) (IC<sub>95%</sub>: 1,09-6,27) y número de embarazos en mujeres, (OR ajustado = 1,61) (IC<sub>95%</sub>: 1,02-2,54). La vacunación mostró un efecto protector sin asociación significativa.

**Conclusión.** Los aspectos asociados con la convivencia familiar y el número de embarazos contribuyen a una potencial transmisión vertical y horizontal del virus. No se identificaron prácticas culturales asociadas. Se requieren estrategias novedosas y diferenciales para reducir la transmisión del virus de la hepatitis B en poblaciones indígenas.

**Palabras clave:** hepatitis B; factores de riesgo; pueblos indígenas; salud de poblaciones indígenas; estudios de casos y controles.

### Factors associated with hepatitis B virus infection in indigenous communities of Colombia

**Introduction.** Colombia is home to 2 million indigenous people who live in conditions of poverty and with health deficiencies, making them vulnerable to contracting hepatitis B (HBV). Amazonas has a high virus prevalence, and there are barriers to accessing vaccination; thus, part of the population is susceptible to infection.

**Objective.** To identify factors associated with HBV in Colombian indigenous people.

**Materials and Methods.** A case-control study of people over 18 years from four departments of Colombia. Cases were identified through the national hepatitis B notification registry (2015-2022). Controls were selected and matched to cases (2:1) by age, sex, ethnicity, and department. Sociodemographic characteristics, factors associated with contact with body fluids, cultural practices, and vaccination history were identified by means of a survey. The ethics committee of the *Universidad de Antioquia* approved the project.

**Results.** Seventy five cases and 150 controls from 13 ethnic groups were surveyed. Amazonas contributed 49% of participants, 83% were women, and the median age of cases was 30 years (IQ range: 27-37). The associated factors were a family history of hepatitis B [adjusted OR: 2.61 (95% CI: 1.09-6.27)] and, in women, the number of pregnancies [adjusted OR: 1.61 (95% CI 1.02- 2.54)]. The vaccination history showed a protective effect, but the association was not significant.

**Recibido:** 12/11/2023

**Aceptado:** 19/02/2024

**Publicado:** 20/02/2024

#### Citación:

Martínez-Gallego J, Castro-Arroyave D, Quintero JC, de la Hoz F, Montoya M, Palacio I, *et al.* Factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis B en comunidades indígenas de Colombia. *Biomédica.* 2024;44:144-54.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.7243>

#### Correspondencia:

Jaime Martínez-Gallego, Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Carrera 108 N°36-62, Medellín, Colombia  
Teléfono: +57 (315) 285 7502  
[jaimea.martinez@udea.edu.co](mailto:jaimea.martinez@udea.edu.co)

#### Contribución de los autores:

Jaime Martínez-Gallego y Melissa Montoya: recolección, análisis, interpretación y escritura de resultados  
Juan Carlos Quintero Vélez: análisis, interpretación y redacción de resultados  
Fernando de la Hoz: revisión del proyecto, análisis y redacción final del manuscrito  
Isabela Palacio: apoyo en la consolidación de la información  
Diana Castro-Arroyave, María Cristina Navas, Carlos Rojas: redacción del proyecto original, gestión de financiación, recolección de información, análisis, interpretación y redacción del manuscrito.

#### Financiación:

Este artículo original se desarrolló en el marco del proyecto "Caracterización molecular y factores asociados a la infección por el virus de la hepatitis B en población indígena de Colombia: un estudio de casos y controles", código: 111577758031, contrato N° 591 de 2018, financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia.

#### Conflicto de intereses:

No existe ninguno declarado por los autores.

**Conclusion.** Aspects associated with family life and unprotected sexual relations seem to be responsible for the potential transmission of the virus. It was not possible to identify associated cultural practices. Innovative and differential strategies are required for indigenous people to achieve a reduction of HBV.

**Keywords:** Hepatitis B, risk factors, indigenous peoples; health of indigenous populations; case-control studies.

En Colombia, existen aproximadamente dos millones de indígenas pertenecientes a 105 grupos étnicos, cada uno con su propia lengua y cultura (1,2). La mayoría vive en zonas rurales, en condiciones de pobreza, marginación, discriminación y con estados de salud muy deficientes comparados con el del resto de la población, lo que hace que sean más propensos a contraer enfermedades infecciosas (1,3). La hepatitis B, cuyo agente etiológico es el virus de la hepatitis B (HBV), es una de las enfermedades de las que se reportan casos en indígenas desde mediados del siglo XX (4).

En el departamento del Amazonas, se ha presentado gran prevalencia e incidencia de esta infección y se han reportado brotes de hepatitis fulminante asociados con sobreinfección o coinfección con el virus de hepatitis delta (5,6).

Para responder a esta amenaza de salud pública, Colombia inició desde 1992 el programa de vacunación contra el virus de la hepatitis B en indígenas recién nacidos y niños menores de cinco años de los departamentos de Amazonas, Cesar y Norte de Santander, estrategia que se extendió por el resto del país (7). Los estudios realizados en regiones indígenas mostraron un descenso en la prevalencia de la infección y los portadores del antígeno de superficie, aunque aún existen barreras para el acceso al esquema completo de vacunación y, como consecuencia, parte de la población sigue en riesgo de contraer la infección (8-10).

La transmisión vertical del virus de la hepatitis B es frecuente en el Amazonas, aunque la transmisión horizontal mediante fluidos sanguíneos y secreciones también es clave en esta población (11-13).

El objetivo de este estudio fue identificar los factores sociodemográficos y socioculturales asociados con la infección por el virus de la hepatitis B en indígenas del Amazonas, Guaviare, La Guajira y Antioquia, para generar nuevos conocimientos y desarrollar estrategias de prevención y atención —culturalmente pertinentes— que disminuyan la incidencia del virus de la hepatitis B en las poblaciones indígenas y aporten a la meta de desarrollo sostenible de “eliminar las hepatitis virales para el 2030” (14).

## **Materiales y métodos**

### ***Áreas de estudio***

Se incluyeron indígenas de los departamentos del Amazonas, Guaviare, La Guajira y Antioquia. El departamento del Amazonas y del Guaviare se seleccionaron dada la gran incidencia de hepatitis B según los registros del Instituto Nacional de Salud de Colombia (9). Antioquia y La Guajira no presentan una incidencia alta de virus de la hepatitis B, pero son departamentos donde los investigadores tienen estudios previos y, con ello, acceso a comunidades indígenas y apoyo de organizaciones y entidades promotoras de salud indígena en calidad de aliados.

### **Tipo de estudio**

Se diseñó un estudio pareado de casos y controles, con una selección de controles mediante muestreo por densidad, pareados por departamento, sexo, etnia y edad. Por cada caso detectado se asignaron dos controles. Los casos se definieron como personas indígenas mayores de 18 años, hispanohablantes, con prueba positiva –inmunoensayo o prueba rápida– para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), reportada en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), ente encargado de la provisión sistemática de la información de los eventos de interés en salud pública en Colombia.

La información de los casos notificados de hepatitis B fue suministrada por las secretarías de salud y las empresas prestadoras de servicios de los departamentos participantes, entre el 2015 y el 2022, y se recolectó de manera periódica hasta el fin del intervalo.

Los pacientes fueron localizados en cada departamento participante y se contactaron con ayuda del personal de salud de cada región. Debido a limitaciones logísticas y al confinamiento por la pandemia de COVID-19, inicialmente se buscaron los casos que residían en la zona urbana de las ciudades principales de cada departamento.

Los controles se seleccionaron en las comunidades; fueron indígenas mayores de 18 años, hispanohablantes y sin infección por el virus de la hepatitis B, dato confirmado y reportado mediante una prueba rápida con resultado negativo. La selección se hizo de manera concurrente una vez detectados los casos. Las personas indígenas que cumplían con los criterios de inclusión (familiares, vecinos, allegados) fueron invitados a participar de manera voluntaria. Todos los participantes del estudio fueron tamizados con una prueba rápida para detección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV), para identificar potenciales casos de coinfección.

### **Muestra y muestreo**

Se calculó un tamaño de muestra de 67 casos y 134 controles, con el que podría detectarse como significativa una razón de probabilidades (*odds ratio*, OR) igual o superior a 2,5, con un nivel de confianza de 95 % y un poder estadístico del 80 %. Se asumió una frecuencia de exposición del 20 % en el grupo control (esta asunción es hipotética y se adscribió a todos los posibles factores por identificar dada la escasez de estudios previos que reportaran este dato). En algunos casos, los controles fueron elegidos en los centros de salud con apoyo del personal idóneo de las instituciones.

### **Recolección de información**

Se aplicó una encuesta epidemiológica de 75 preguntas organizadas en siete bloques temáticos: información sociodemográfica, aspectos socioculturales, historia de contacto con fluidos corporales, prácticas sexuales, conocimientos de la enfermedad, estado de salud y antecedente de vacunación. El cuestionario fue revisado por expertos antes de su utilización y, con ayuda de asistentes de investigación previamente entrenados, se ejecutó un estudio piloto con personas indígenas, miembros de una organización indígena en Medellín.

### **Análisis de información**

La información obtenida se almacenó en una base de datos, creada con el *software* Epi Info™, versión 7.2.4, con la que se realizaron los análisis

estadísticos descriptivos de las principales características sociodemográficas y socioculturales, y las conductas de riesgo de los participantes.

Se calcularon frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central, posición y dispersión, para las cuantitativas. Se estimaron factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis B mediante una regresión logística mixta, donde la variable de agrupación de los casos—sexo, edad, etnia y departamento— se utilizó como efecto aleatorio de los modelos.

Se construyeron modelos bivariados para seleccionar las variables candidatas a conformar el análisis multivariado, considerando aquellas que tuvieran un valor de p menor o igual a 0,25. Además, en el análisis multivariado se incluyeron las variables que tuvieran la posibilidad biológica de relacionarse con la infección por el virus de la hepatitis B. Se realizó un modelo de regresión logística mixta solo con mujeres, para investigar las exposiciones relacionadas con antecedentes reproductivos.

El modelo multivariado final se seleccionó teniendo en cuenta la metodología paso a paso, el concepto de los investigadores y los criterios de información de Akaike. Todos los análisis estadísticos se calcularon con los paquetes estadísticos Stata™, versión 16.1 y SAS™, versión 3.1.0.

### ***Consideraciones éticas***

El estudio y los investigadores se acogieron a las guías internacionales para la investigación con seres humanos, consignadas en la última versión de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, y a las nacionales, según las resoluciones 008430 de 1993 y 2.378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social, que abordan las técnicas y recomendaciones para la investigación en salud y las buenas prácticas clínicas.

Los casos y los controles participaron de manera voluntaria en el estudio y firmaron un consentimiento informado antes del diligenciamiento de la encuesta, la toma de la muestra y la aplicación de las pruebas rápidas para el HIV y el virus de la hepatitis B. La investigación contó con el aval del Comité de Ética de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia, como consta en el acta CI00196-2017.

## **Resultados**

### ***Características sociodemográficas de los participantes***

Se incluyeron 75 casos y 150 controles, con un muestreo adicional de 8 casos y 16 controles. Se incluyeron 37 casos y 74 controles del departamento del Amazonas, 18 casos y 36 controles de La Guajira, 15 casos y 30 controles del Guaviare, y 5 casos y 10 controles de Antioquia. El 82,7 % de los participantes fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años (RIC = 27-37) para los casos y de 31 años (RIC = 25-40) para los controles. Participaron 13 grupos étnicos: ticuna, el 30,7 %; wayuu, el 34 %; nukak, el 14,7 %, y yagua el 13,3 % (cuadro 1).

Estar casado o vivir en unión libre fueron las categorías de estado civil más frecuentes, con el 77,3 % para los casos y el 80,7 % para los controles. En nivel de escolaridad, el 41,3 % de los casos tenía estudios de básica primaria y, de los controles, solo el 32,7 %. Al abordar la ocupación principal, las labores domésticas predominaban en el 58,7 % de casos y en el 54,7 % de los controles (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de casos y controles

Variable	Casos (N = 75)	Controles (N = 150)
	n (%)	n (%)
Sexo	62 (82,7)	124 (82,7)
Femenino	13 (17,3)	26 (17,3)
Masculino		
Edad (años) (mediana y RIC)	30 (27-37)	31 (25-40)
Departamento		
Amazonas	37 (49,3)	74 (49,3)
La Guajira	18 (24,0)	36 (24,0)
Guaviare	5 (20,0)	30 (20,0)
Antioquia	5 (6,7)	10 (6,7)
Etnia indígena		
Ticuna	23 (30,7)	49 (32,7)
Wayuu	18 (24,0)	36 (24,0)
Nukak	11 (14,7)	16 (10,7)
Yaguas	10 (13,3)	14 (9,3)
Emberá	5 (6,7)	10 (6,7)
Cocama	2 (2,7)	8 (5,3)
Tucano	1 (1,3)	3 (2,0)
Jiw	2 (2,7)	9 (6,0)
Cubea	0 (0)	2 (1,3)
Tanimuca	0 (0)	2 (1,3)
Andoque	2 (2,7)	1 (0,7)
Yuruti	1 (1,3)	0 (0)
Estado civil		
Casado/unión libre	58 (77,3)	121 (80,7)
Soltero	15 (20,0)	24 (16,0)
Divorciado	1 (1,3)	4 (2,7)
Viudo	1 (1,3)	0 (0,0)
No responde	0 (0)	1 (0,7)
Escolaridad		
Primaria	31 (41,3)	49 (32,7)
Secundaria	24 (32,0)	58 (38,7)
Educación superior	11 (14,7)	32 (21,3)

RIC: rango intercuartílico

**Factores asociados**

Los análisis bivariados permitieron seleccionar las variables: contacto con fluidos, prácticas culturales tradicionales, antecedentes familiares de infección o hepatitis por virus de la hepatitis B, antecedentes sexuales y reproductivos, y vacunación contra el virus de la hepatitis B, para conformar el modelo multivariado (cuadro 2).

Las cirugías previas (OR = 1,82) (IC<sub>95%</sub>: 1,00-3,33) (p = 0,05), la presencia de tatuajes occidentales (OR = 1,91) (IC<sub>95%</sub>: 0,73-4,97) (p = 0,18) y otras variables, como extracciones dentales (OR = 0,85) (IC<sub>95%</sub>: 0,40-1,80) (p = 0,67), transfusiones previas (OR = 1,28) (IC<sub>95%</sub>: 0,53-3,10) (p = 0,59), compartir elementos de uso personal (OR = 0,88) (IC<sub>95%</sub>: 0,36-2,13) (p = 0,77) y tatuajes tradicionales (OR = 0,73) (IC<sub>95%</sub>: 0,27-1,96) (p = 0,53), se incluyeron en el análisis multivariado por su posible causalidad biológica en la infección por virus de la hepatitis B.

Con respecto a las variables relacionadas con prácticas culturales tradicionales, se halló una asociación (p < 0,25) entre la infección por virus de la hepatitis B y los parámetros de participación en prácticas de medicina tradicional (OR = 1,49) (IC<sub>95%</sub>: 0,83-2,68) (p = 0,18) y hablar la lengua nativa (OR = 1,54) (IC<sub>95%</sub>: 0,85-2,77) (p = 0,15). Otras variables relacionadas con las prácticas culturales, como la participación en rituales tradicionales (OR = 1,32) (IC<sub>95%</sub>: 0,74-2,34) (p = 0,34) y recibir alimentos previamente masticados (OR = 1,53) (IC<sub>95%</sub>: 0,61-3,85) (p = 0,37), no tuvieron asociación significativa, pero fueron consideradas para los modelos multivariados por su relación con posibles mecanismos de transmisión del virus.

**Cuadro 2.** Resultados del análisis bivariado. Factores asociados con la infección por HBV en comunidades indígenas de Colombia

Variable	Casos (N = 75) n (%)	Controles (N = 150) n (%)	OR crudo (IC <sub>95%</sub> )	p
Contacto con fluidos				
Cirugías previas	29 (38,7)	40 (26,7)	1,82 (1,00-3,30)	0,05
Tatuajes occidentales	9 (12,0)	10 (6,7)	1,91 (0,73-4,97)	0,18
Tatuajes tradicionales	6 (8,0)	16 (10,7)	0,73 (0,27-1,96)	0,53
Extracciones dentales	12 (16,0)	28 (18,7)	0,85 (0,40-1,80)	0,67
Transfusiones previas	9 (12,0)	15 (10,0)	1,28 (0,53-3,10)	0,59
Comparte elementos de uso personal (cepillos, máquinas de afeitar)	8 (10,7)	18 (12,0)	0,88 (0,36-2,13)	0,77
Prácticas culturales				
Participación en medicina tradicional	47 (62,7)	80 (53,3)	1,49 (0,83-2,68)	0,18
Habla su lengua nativa.	51 (68,0)	87 (58,0)	1,54 (0,85-2,77)	0,15
Participación en rituales tradicionales	32 (42,7)	53 (35,3)	1,32 (0,74-2,34)	0,34
Recepción de alimentos masticados	9 (12,0)	12 (8,0)	1,53 (0,61-3,85)	0,37
Antecedentes de infección				
Antecedente familiar de infección por HBV	13 (17,3)	11 (7,3)	2,65 (1,12-6,29)	0,03
Antecedente familiar de muerte por HBV	6 (8,0)	4 (2,7)	3,18 (0,86-11,74)	0,08
Antecedentes sexuales y reproductivos [mediana (RIC)]				
Hijos por mujer	3 (2-5)	2 (1-4)	1,21 (1,05-1,38)	0,009
Embarazos por mujer	4 (3-5)	3 (1-4)	1,22 (1,08-1,39)	0,002
Número de parejas sexuales	2 (1-3)	2 (1-3)	1,02 (0,97-1,06)	0,51
Antecedentes de vacunación				
Vacunación contra HBV	18 (24,0)	41 (47,3)	0,83 (0,38-1,86)	0,65

OR: razón de probabilidad; HBV: hepatitis B virus

Variabes como el antecedente familiar de infección por virus de la hepatitis B (OR = 2,65) (IC<sub>95%</sub>: 1,12-6,29) (p = 0,03) y el antecedente familiar de muerte por virus de la hepatitis B (OR = 3,18) (IC<sub>95%</sub>: 0,86-11,74) (p = 0,03), cumplieron con el criterio establecido (p < 0,25) y mostraron una asociación estadísticamente significativa (p < 0,05) y, por lo tanto, ingresaron al análisis multivariado.

Con respecto a los modelos realizados solo con mujeres, las variables relacionadas con los antecedentes sexuales y reproductivos de las participantes, como el número de embarazos (OR = 1,22) (IC<sub>95%</sub>: 1,08-1,39) (p = 0,002) y de hijos (OR = 1,21) (IC<sub>95%</sub>: 1,05-1,38) (p = 0,009), mostraron una asociación estadísticamente significativa (p < 0,05) con el riesgo de infección por el virus de la hepatitis B. Aunque el número de parejas sexuales (OR = 1,02) (IC<sub>95%</sub>: 0,97-1,06) (p = 0,009) no cumplió con el criterio Akaike establecido (p < 0,25), se incluyó en el análisis dado su implicación potencial en la transmisión del virus.

En cuanto al antecedente de vacunación contra el virus de la hepatitis B (OR = 0,83) (IC<sub>95%</sub>: 0,38-1,86) (p = 0,65), se observó una mayor proporción de vacunación entre los controles comparados con los casos (p = 0,59); a pesar de esto, se incluyó en el análisis multivariado por decisión de los investigadores.

En el modelo multivariado, el antecedente familiar de hepatitis B (OR = 2,61) (IC<sub>95%</sub>: 1,09-6,27) continuó asociado de manera significativa con la infección por virus de la hepatitis B, es decir que tener un familiar con hepatitis B incrementó en casi 2,61 veces la posibilidad de contraer la infección (cuadro 3). Cuando la variable vacunación contra virus de la hepatitis B se incluyó en el modelo, se perdió precisión en los estimadores puntuales de las diferentes variables, debido a la disminución en el número de observaciones como resultado del gran número de datos perdidos

(*missing values*). Muchas de las personas entrevistadas no sabían si habían sido vacunadas o no respondieron la pregunta.

En las mujeres indígenas, el número de embarazos (OR = 1,61) (IC<sub>95%</sub>: 1,02-2,54) incrementó en 1,61 veces la posibilidad de infección por embarazo. El antecedente familiar de hepatitis B, después de ajustarlo con las diferentes variables de antecedentes reproductivos, no tuvo un efecto estadístico (OR =2,28) (IC<sub>95%</sub>: 0,83-6,22) (cuadro 4).

## Discusión

La infección por el virus de la hepatitis B continúa siendo un problema de salud pública alrededor del mundo (15), con un registro de 1,5 millones de casos nuevos por año. Los indígenas, debido a las condiciones de pobreza, discriminación e inequidad social, son poblaciones vulnerables, propensas a desarrollar diversos tipos de enfermedades y eventos en salud, como la hepatitis B (1,9).

La amazonía colombiana alberga un gran porcentaje de población indígena (50 % del total de la población) y presenta una de las mayores prevalencias de infección por hepatitis B (16). Actualmente, no hay claridad sobre los factores asociados con la transmisión horizontal del virus en adultos, porque la mayoría de los estudios previos se han llevado a cabo en niños y adolescentes (4,7,17).

Los resultados de esta investigación permitieron determinar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de infección por virus de la hepatitis B y el riesgo de infección. Este hallazgo ha sido descrito previamente en investigaciones realizadas por Craxi *et al.*, quienes determinaron la alta probabilidad de contagio cuando se convive con personas que padecen estados crónicos de la infección (18).

En dos estudios con poblaciones de Perú, realizados para evaluar la transmisión horizontal del virus, Cabezas *et al.* hallaron una asociación significativa entre la infección por virus de la hepatitis B y el contacto con personas dentro del núcleo familiar que padecían la enfermedad viral. Se destaca, entonces, la frecuente transmisión intrafamiliar de la hepatitis B entre convivientes portadores del virus (19,20).

**Cuadro 3.** Resultados del análisis multivariado (modelo 1, ajustado por cirugías previas, antecedente muerte familiar por hepatitis B, extracciones dentales, compartir elementos de uso personal y transfusiones previas). Factores asociados con la infección por HBV en comunidades indígenas de Colombia

Variable	OR crudo (IC <sub>95%</sub> )	p	OR ajustado (IC <sub>95%</sub> )	p
Antecedente familiar de hepatitis	2,65 (1,12-6,29)	0,03	2,61 (1,09-6,27)	0,03
Cirugías previas	1,82 (1,00-3,30)	0,05	1,79 (0,94-3,41)	0,07
Antecedente de muerte familiar por hepatitis	3,18 (0,86-11,74)	0,08	2,54 (0,63-10,29)	0,18
Extracciones dentales en comunidad	0,85 (0,40-1,80)	0,67	0,86 (0,40-1,81)	0,71
Compartir elementos de uso personal	0,88 (0,36-2,13)	0,77	0,92 (0,39-1,90)	0,86
Transfusiones	1,28 (0,53-3,10)	0,59	0,82 (0,31-2,19)	0,69

OR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza

**Cuadro 4.** Resultados del análisis multivariado (modelo solo con datos de mujeres, ajustado por número de hijos, partos, nacidos vivos y antecedente familiar de hepatitis B). Factores asociados con la infección por HBV en comunidades indígenas de Colombia

Variable*	OR crudo (IC <sub>95%</sub> )	p	OR ajustado (IC <sub>95%</sub> )	p
Número de embarazos	1,22 (1,08-1,39)	0,002	1,61 (1,02-2,54)	0,04
Número de hijos	1,21 (1,05-1,38)	0,009	0,41 (0,10-2,30)	0,32
Número de partos	1,19 (1,04-1,37)	0,009	0,88 (0,42-1,81)	0,73
Número de nacidos vivos	1,21 (1,05-1,39)	0,006	1,97 (0,31-12,69)	0,47
Antecedente familiar de hepatitis	2,75 (1,06-7,12)	0,03	2,28 (0,83-6,22)	0,10

Melo *et al.* describieron la asociación entre la infección por el virus de la hepatitis B y el antecedente de hepatitis B intrafamiliar, después de evaluar los marcadores de la enfermedad en convivientes con personas que padecían una infección crónica (21). Esta asociación puede connotar mecanismos de transmisión horizontal, al igual que otras variables como compartir elementos de uso personal (cepillos de dientes o máquinas de afeitar), potenciales fómite que posiblemente facilitan la transmisión del virus. Sin embargo, en este estudio no logró demostrarse su asociación con la infección (22,23).

El número de embarazos fue la segunda variable que tuvo una asociación estadísticamente significativa con la infección por el virus de la hepatitis B: a mayor número de embarazos de las mujeres indígenas participantes, la probabilidad de infección aumentaba en 61 % por cada embarazo. Esta variable no ha sido reportada en estudios previos realizados en población indígena. Aunque Umer *et al.* evaluaron la prevalencia de la infección por virus de la hepatitis B en mujeres del programa de control prenatal en Etiopía, no lograron demostrar una asociación con el número de embarazos (24). Sin embargo, esta variable puede estar relacionada con el inicio temprano de relaciones sexuales, el número de parejas y el no usar el preservativo (25,26).

En los casos de inicio temprano de relaciones sexuales, embarazo y posible riesgo de contagio por virus de la hepatitis B debe considerarse la probabilidad de la concomitancia de la fase de infección crónica (aumento de la expresión de HBeAg) y la gestación, lo que implica un gran riesgo de transmisión vertical (27,28).

En el presente estudio, se evaluaron aspectos de tipo cultural, relacionados con prácticas y rituales tradicionales (como la ingestión de alimentos previamente masticados) para determinar su posible vinculación con la transmisión e infección del virus de la hepatitis B, pero no se halló una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, el papel que juega este tipo de comportamientos en el riesgo de contraer la infección, se ha descrito previamente en reportes sobre poblaciones indígenas –como los escritos por Cabezas *et al.* en Perú, y Monsalve-Castillo *et al.* en Venezuela– en las cuales el intercambio de alimentos y sustancias con contenido de fluidos corporales (como la saliva) puede ser una vía de transmisión del virus, por lo que no se descarta que este mecanismo contribuya a las altas tasas de infección por el virus de la hepatitis B en indígenas (11,12).

Pese a que no se encontró un efecto protector, estadísticamente significativo, de la vacunación contra el virus de la hepatitis B, sí se observó un mayor porcentaje de personas vacunadas entre los controles (47,3 %) en comparación con los casos (24 %). La mediana de la edad de los participantes fue de 30 años, lo que indica que la mayoría de ellos nacieron después de 1992, año en que se inició la vacunación en Colombia. Cabe afirmar que otros estudios realizados en la amazonía colombiana y la peruana, mostraron un efecto protector de la vacunación en esta población (8,29,30).

Los resultados refuerzan la necesidad de abordar las desigualdades en el acceso a la vacunación, específicamente en indígenas, tal como lo destacan Ríos-Hincapié *et al.* en su abordaje de aspectos clave para la eliminación del virus de la hepatitis B, especialmente en niños (9).

Entre las limitaciones, se destacan la información faltante o incoherente en el SIVIGILA, lo que dificultó la localización de algunos casos. Sin embargo, algunos de estos datos pudieron corregirse con ayuda del personal

de salud de cada departamento. En los casos con información incompleta, se limitó el acceso durante el periodo de estudio, por esto no se descarta la introducción de algún tipo de sesgo en la selección.

Entre los casos que tenían información de localización, se priorizó a los que vivían cerca de las capitales de los departamentos participantes, lo que también pudo haber generado algún tipo de sesgo, pero es difícil saber la dirección en la que pudieron alterarse los resultados.

La mayoría de los casos notificados e incluidos en el trabajo son de mujeres en edad fértil, diagnosticadas posiblemente mediante el programa de control prenatal, según las directrices del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para la detección de enfermedades infecciosas de transmisión vertical durante el embarazo, como la hepatitis B (31).

Para minimizar los sesgos de información que se presentan en los estudios retrospectivos, las encuestas se aplicaron de la misma forma entre casos y controles, evitando mayor recordación en unos que en otros.

Además, no fue posible establecer el momento de infección de las personas, por lo tanto, para la mayoría de las variables, la relación temporal entre la exposición y la infección no es clara. Esto limita la posibilidad de confirmar si las asociaciones significativas encontradas son causales. Otra limitación es que algunos controles pueden corresponder a personas con infección por virus de la hepatitis B, pero con niveles bajos de antígenos (HBsAg), no detectables en la prueba rápida, o expuestas al virus pero que lograron la eliminación viral espontánea gracias a su respuesta inmunológica. Estas dos circunstancias pueden representar un sesgo y, por tanto, subestimar las asociaciones encontradas.

Entre las fortalezas del estudio, se destaca el diseño de casos y controles, de tipo observacional, analítico, con mayor validez interna que en los estudios transversales y las series de casos reportados en la literatura hasta la fecha. También, la manera en que se seleccionaron los casos y controles, pues los primeros se incluyeron a partir del registro oficial de casos reportados de hepatitis B, lo que disminuye los sesgos de selección. Los controles se incluyeron de manera concurrente con los casos, y se parearon por sexo, edad, etnia y departamento, para garantizar una mejor representación de la población de origen de los casos. Los resultados muestran una buena selección de los pares, lo que brinda confianza sobre la calidad de los controles participantes. De acuerdo con la revisión de literatura, este es el primer estudio de casos y controles pareados que solo incluye participantes indígenas de 13 etnias de diferentes regiones de Colombia, lo cual mejora la validez interna y externa del estudio.

La identificación de factores asociados con la infección, como el antecedente familiar de hepatitis B y el número de embarazos en las mujeres, corroboran lo que se ha descrito previamente sobre los mecanismos de transmisión horizontal y vertical del virus en indígenas. Como aporte adicional, si bien no era el foco de este estudio, ningún caso ni control tuvo un resultado positivo en la prueba para detección del HIV.

Finalmente, el estudio llama la atención sobre la importancia que sigue teniendo la hepatitis B en la población indígena, particularmente la que habita en la amazonía. Esto toma vigencia ante el compromiso de Colombia en la eliminación de la transmisión de la hepatitis B para el año 2030 y denota

la necesidad de redoblar los esfuerzos para aumentar las coberturas de vacunación en poblaciones indígenas.

### Agradecimientos

A los participantes de este estudio, a las secretarías de salud municipales y departamentales de Amazonas, Antioquia y Guaviare, a la empresa prestadora de salud indígena Anas Wayuu en La Guajira, a la institución promotora de salud Asocabildos en Maicao y Riohacha, a la empresa social del estado Hospital San José del Guaviare y, en general, a todos los colaboradores en cada una de las regiones, incluyendo a los promotores de salud, líderes y autoridades indígenas. Finalmente, a la Universidad de Antioquia y al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia (Minciencias), por la financiación del proyecto.

### Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Prestación de servicios de salud en zonas con pueblos indígenas. Quito: OPS; 2019.
2. Ministerio de Cultura. Caracterizaciones de los pueblos indígenas de Colombia. 2015. Fecha de consulta: 26 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://www.mincultura.gov.co/prensa/noticias/Documents/Poblaciones/PUEBLO%20WAYÚU.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación - ¿Cómo? 2017. Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2019. Disponible en: [https://www.who.int/social\\_determinants/thecommission/finalreport/closethgap\\_h\\_ow/es/](https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/closethgap_h_ow/es/)
4. Castro-Arroyave DM, Martínez-Gallego JA, Montoya-Guzmán M, Silva G, Rojas Arbeláez CA. Hepatitis B en indígenas de América Latina: una revisión de la literatura. Rev Panam Salud Pública. 2022;46:e22. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.22>
5. De La Hoz F, Martínez Durán M, Iglesias Gamarra A, Velandia M, Rojas M. Factores de riesgo en la transmisión de la hepatitis B en la Amazonía colombiana. Biomédica. 1992;12:5. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v12i1.2014>
6. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semana 27 de 2019. Bogotá, D.C.: INS; 2019. p. 1-5. Fecha de consulta: 25 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2028.pdf>
7. De La Hoz F, Pérez L, de Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: Factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. Int J Infect Dis. 2008;12:183-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.06.010>
8. Porras A, De La Hoz F. Impacto de la vacunación contra hepatitis B en el Amazonas colombiano 18 años después de su introducción. Rev Fac Nac Salud Pública. 2012;30 (Suppl.1):32-5.
9. Ministerio de Salud. Colombia. Vacuna contra la hepatitis B. Fecha de consulta: 8 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Vacuna%20contra%20Hepatitis%20B.pdf>
10. Ríos-Hincapié CY, Murad-Rivera R, Tohme RA, Roper AM, Gómez B, Librado D, *et al*. Progress towards the elimination of hepatitis B in children in Colombia: A novel two-phase study approach. J Viral Hepat. 2022;29:737-47. <https://doi.org/10.1111/jvh.13719>
11. Cabezas C, Suárez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, *et al*. Hiperendemicidad de hepatitis viral Beta y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía Peruana. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2006;23:114-22.
12. Monsalve-Castillo F, Echevarría J, Atencio R, Suárez A, Estévez J, Costa-León L, *et al*. Alta prevalencia de la infección por el virus de hepatitis B en la comunidad indígena Japreira, Estado Zulia, Venezuela. Cad Saúde Pública. 2008;24:1183-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000500028>
13. Cardona-Chorro N, Duarte M, Poblete F, Del Valle K, Mayila D, Pacheco M. Prevalencia y riesgo de infección por hepatitis B en población indígena de la Cuenca del Cataniapo. Estado Amazonas, Venezuela. Boletín Venezolano de Infectología. 2015;26:131-5.

14. Organización Mundial de la Salud. Eliminate hepatitis. 2017. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>
15. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. 2022. Fecha de consulta: 29 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
16. Di Filippo-Villa D, Cortés-Mancera F, Payares E, Montes N, De la Hoz F, Arbelaez P, *et al.* Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virology*. 2015;12:172. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0402-5>
17. Silva-Miranda BW. Infecção pelos vírus das hepatitis B E D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Suppl.2):9-13. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000700002>
18. Craxi A, Tiné F, Vinci M, Almasio P, Camma C, Garofalo G, *et al.* Transmission of hepatitis B and hepatitis delta viruses in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: A regression analysis of indicators of risk. *Am J Epidemiol*. 1991;134:641-50. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116136>
19. Cabezas C, Anaya E, Bartalesi F, Sánchez J. Transmisión horizontal de hepatitis viral B en población desplazada de un área hiperendémica a sus contactos en un área de baja endemicidad del Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 1997;17:128-34.
20. Cabezas C, Balbuena-Torres J, Crispín LJ, Landa Huaman C, Ríos-Rojas J, Sucari-Idrogo A, *et al.* Búsqueda de infección por hepatitis B en familiares de portadores crónicos de la provincia de Huanta, Ayacucho-Perú. *Rev Peru Med Exp Salud*. 2018;35:647-51. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.3833>
21. Melo LB, Fonseca JC, Souza RB, Braga WS, Toledo LM. Prevalence of hepatitis B virus markers within household contacts in the State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:565-70. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822003000500004>
22. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An Sist Sanit*. 2004;27(Suppl.2):7-16.
23. Castro-Tigua JJ, Guerrero-Tóala MM, Giler-Zambrano XA. Hepatitis infecciosa en niños y adolescentes en América Latina. *Revista Higía de la Salud*. 2022;7. <https://doi.org/10.37117/higia.v7i2.728>
24. Umer A, Teklemariam Z, Ayele F, Mengesha MM. Prevalence of hepatitis B infection and its associated factors among pregnant mothers attending antenatal care at public hospitals at Hararghe, Eastern Ethiopia. *Front Glob Womens Health*. 2023;4:1056488. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2023.1056488>
25. Salinas D. Prevalencia de hepatitis B y factores de riesgo en su transmisión, municipio de Huacareta abril a noviembre 2009. *Rev Cien Tec In*. 2009;18.
26. Bancha B, Kinfe AA, Chanko KP, Workie SB, Tadese T. Prevalence of hepatitis B viruses and associated factors among pregnant women attending antenatal clinics in public hospitals of Wolaita Zone, South Ethiopia. *PLoS ONE*. 2020;15:e0232653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232653>
27. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: Virologic and immunologic characteristics. *Hepatol Commun*. 2020;4:157-71. <https://doi.org/10.1002/hep4.1460>
28. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, *et al.* EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
29. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B. *Rev Chil Infectol*. 2015;32:190-7. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000300008>
30. Vildozola H. Vacunación contra hepatitis B: veinte años después. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27:57-66.
31. Ministerio de Salud. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/norma-tecnica-para-la-deteccion-temprana-embarazo.pdf>

Artículo original

## Evaluación del valor clínico del reflejo nauseoso en la disfagia orofaríngea neurogénica

Juan Camilo Suárez<sup>1,2</sup>, Sofía Illatopa<sup>1</sup>, José Luis Echeverri<sup>1</sup>, Santiago Zapata<sup>1</sup>, José Bareño<sup>3</sup>, Jorge Luis Sánchez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Línea de Investigación en Discapacidad y Rehabilitación, Grupo de Salud Pública, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Facultad de Psicología y Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Investigación de Tecnología en Salud, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Introducción.** El reflejo nauseoso es un mecanismo de protección que impide que alimentos y agentes no deseados penetren en la vía aérea inferior. Usualmente, hace parte del examen físico de la deglución para detectar la disfagia orofaríngea, pero es un signo potencialmente ambiguo.

**Objetivo.** Evaluar el valor diagnóstico del reflejo nauseoso en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y en pacientes sin ella.

**Materiales y métodos.** Se trata de un estudio observacional, analítico, en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica (casos) y en personas sin disfagia (controles), en el cual se evaluó por visualización directa la ausencia o la presencia del reflejo nauseoso de forma bilateral. Este resultado se ajustó por sexo, edad y otras variables de interacción.

**Resultados.** Se evaluaron 86 pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y 80 personas sin ella. En el examen físico de la deglución, la presencia del reflejo mostró una relación positiva con los pacientes (lado derecho: OR = 3,97; IC<sub>95%</sub>: 2,01-7,84; lado izquierdo: OR = 4,84; IC<sub>95%</sub>: 2,41-9,72), pero una asociación negativa con los controles. En ambos grupos, ni el sexo ni la edad, ni otras variables de interacción modificaron el reflejo nauseoso.

**Conclusiones.** La ausencia o la presencia del reflejo nauseoso no confirma ni excluye la existencia de una disfagia orofaríngea por causas neurológicas o neuromusculares; por lo tanto, no es recomendable que los profesionales de la salud se fíen del resultado de este reflejo. Los médicos tratantes deben ir más allá de una simple revisión del reflejo nauseoso, incluso en pacientes neurológicos en quienes se supone que debería estar ausente.

**Palabras clave:** trastornos de la deglución; atragantamiento; examen neurológico; examen físico.

### Appraisal of the diagnostic value of the gag reflex in patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia

**Introduction.** The gag reflex is a protection mechanism that prevents food and unwanted agents from entering the lower airways. It is usually part of the physical examination of swallowing to detect oropharyngeal dysphagia, but it is a potentially ambiguous sign.

**Objective.** To evaluate the diagnostic value of the gag reflex in patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia and adults without it.

**Materials and methods.** We conducted an analytical observational study in patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia (cases) and patients without dysphagia (controls). We evaluated the absence or presence of the reflex bilaterally, by direct visualization, and adjusted it according to sex, age, and other interaction variables.

**Results.** We included 86 patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia and 80 control subjects. The gag reflex on swallowing physical examination showed a positive relationship with the patients (right side: OR = 3.97; 95 % CI: 2.01-7.84; left side: OR = 4.84; 95 % CI: 2.41-9.72), but a negative association with the control group. In both groups, neither sex, nor age, nor other interaction variables modified the gag reflex.

**Conclusions.** The gag reflex absence or presence does not confirm or exclude the existence of oropharyngeal dysphagia due to neurological and neuromuscular causes. Therefore, health professionals must not rely on this reflex. Clinicians must go beyond a simple reflex revision, even in neurological patients where it is supposed to be absent.

**Key words:** deglutition disorders; gagging; neurologic examination; physical examination.

**Recibido:** 04/05/2023

**Aceptado:** 20/02/2024

**Publicado:** 21/02/2024

#### Citación:

Suárez JC, Illatopa S, Echeverri JL, Zapata S, Bareño J, Sánchez JL. Evaluación del valor clínico del reflejo nauseoso en la disfagia orofaríngea neurogénica. *Biomédica*. 2024;44:155-67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7009>

#### Correspondencia:

Juan Camilo Suárez, Universidad Pontificia Bolivariana, Campus de Robledo, Calle 78b N°72a-109, Medellín, Colombia  
Teléfono: (+57) (604) 448 8388, extensión 19332  
[juanca.suarez@upb.edu.co](mailto:juanca.suarez@upb.edu.co)

#### Contribución de los autores:

Juan Camilo Suárez: diseño del estudio, recolección y análisis de datos, redacción y revisión del manuscrito

Sofía Illatopa, José Luis Echeverri, Santiago Zapata Loaiza: análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito

José Bareño: análisis, procesamiento e interpretación de resultados, construcción y revisión del manuscrito

Jorge Luis Sánchez: diseño del estudio, interpretación de resultados, construcción y revisión del manuscrito

#### Financiación:

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias) de Colombia, código del proyecto 121077758144 y número de contrato 825-2017. Minciencias no tuvo papel alguno en el diseño, recolección, análisis, redacción, ni decisión de enviar el presente artículo.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran inexistencia de conflicto de intereses.

El reflejo nauseoso, también llamado reflejo del vómito o reflejo faríngeo, ocurre por la contracción de la base lingual, los músculos de la pared faríngea de forma bilateral y la elevación del paladar blando (1). Desde una óptica evolutiva, su función se resume en un mecanismo de protección, para evitar la asfixia o tragar objetos extraños (1) o alimentos potencialmente nocivos. Se presenta como una reacción somática en la que el cuerpo busca rechazar la ingestión de agentes indeseados (2) e impedir que penetren en la laringe y, posteriormente, en las vías aéreas inferiores.

El reflejo nauseoso se utiliza como prueba semiológica para observar la integridad o la alteración del tronco encefálico y declarar si hay muerte cerebral (3,4), en la valoración sensitiva y motora de los nervios glossofaríngeo y vago, y en la detección de disfagia durante el examen físico de la deglución (1).

En términos generales, la disfagia es un trastorno de la deglución (5) o la alteración del proceso de tragar, en el que hay problemas para mover de manera segura el bolo alimenticio desde la cavidad oral hasta el estómago (6). Clínicamente, se clasifica en orofaríngea y esofágica, pero también hay otras categorías según su etiología estructural, motora o funcional (7,8). En la disfagia orofaríngea, hay dificultad para mover el bolo alimenticio por compromiso de la fase oral, preparatoria oral o faríngea de la deglución; suele ocurrir por defectos estructurales—aquellas condiciones que originan o mantienen una luz estrecha en la cavidad oral, faríngea o esofágica— y funcionales, en los que hay deterioro de la fisiología de la deglución (9,10). La disfagia orofaríngea funcional puede tener causas neurológicas o neuromusculares, de ahí el término de disfagia orofaríngea neurogénica (10,11). Para este trastorno se reporta una incidencia mundial de 400.000 a 800.000 personas al año (12).

El reflejo nauseoso, en su parte aferente, está mediado por el nervio glossofaríngeo (IX nervio craneal) al estimular de forma táctil la faringe y el nervio trigémino (V nervio craneal) al tocar el paladar blando; en su parte eferente interviene el nervio vago (X nervio craneal).

Las raíces nerviosas de los nervios craneales IX y X se originan en el bulbo raquídeo y salen del cráneo a través del foramen yugular para llegar a ambos lados de la faringe e inervar su pared posterior, el tercio posterior de la lengua y el paladar blando (13).

Lo básico para desencadenar el reflejo es la estimulación con un objeto estéril y romo (depresor) de la pared faríngea posterior, de los pilares del istmo de las fauces y de la base lingual, sensación que es transmitida por el nervio glossofaríngeo—la vía aferente ipsilateral al núcleo solitario o gustativo— que se integra con el núcleo ambiguo. Este último es un núcleo de neuronas motoras atravesado por fibras nerviosas eferentes del nervio vago, que terminan en la musculatura faríngea y producen una contracción bilateral de los músculos faríngeos posteriores (músculos constrictores) para completar la aparición del reflejo (1). Durante el desarrollo del niño, el núcleo del tracto solitario se va adaptando fisiológicamente a porciones y texturas de alimentos cada vez más grandes, lo que hace que el reflejo nauseoso disminuya y no se desencadene por cualquier alimento sólido con el paso de los años (1).

Semiológicamente, se describe que la contracción faríngea ipsilateral al estímulo produce el reflejo nauseoso directo y la reacción contralateral al mismo produce el reflejo nauseoso consensuado (1). En la práctica, se ha reportado el hallazgo de hipersensibilidad al reflejo nauseoso en pacientes

con trastorno de ansiedad, reflujo gastroesofágico o por tratamientos orales que estimulan continuamente la cavidad (1).

Al menos una de cada tres personas puede tener ausencia del reflejo nauseoso por habituación o influencia emocional, motivo por el cual los médicos tratantes no deberían confiar en la ausencia del reflejo como un predictor de aspiración en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (1). De esta manera, la ausencia o la presencia del reflejo nauseoso es un hallazgo potencialmente contradictorio y ambiguo. Sin embargo, entre el personal de salud existe la creencia de que la presencia del reflejo nauseoso en los pacientes es un predictor preciso del comportamiento de la deglución. Por esta razón, el reflejo se evalúa rutinariamente durante el examen físico de pacientes con trastornos de la deglución, a pesar de que la relación entre la capacidad para deglutir y el reflejo nauseoso no es totalmente clara (14-16).

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor clínico del reflejo nauseoso en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y en pacientes sin ella, mediante un examen físico neurológico centrado en la deglución.

### **Materiales y métodos**

Entre 2019 y 2021, se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, de casos y controles, en pacientes adultos con disfagia orofaríngea neurogénica (casos) y adultos sin disfagia (controles), en el cual se evaluó el reflejo nauseoso como parte del examen físico centrado en la deglución,

Los criterios de selección de los casos fueron: edad mayor o igual a 18 años, sexo femenino o masculino, presencia de disfagia orofaríngea neurogénica de, al menos, un mes o más de evolución y diagnóstico de alguna enfermedad neurológica o neuromuscular que haya originado disfagia orofaríngea.

En el examen físico, se identificaron síntomas de disfagia mediante el instrumento *Eating Assessment Tool* (EAT-10) y se incluyeron aquellos con un puntaje total mayor o igual a tres puntos.

Se excluyeron los pacientes: con disfagia esofágica, mecánica, de propulsión o iatrogénica; con la piel de la región facial o cervical irradiada debido a algún tratamiento activo contra el cáncer; con procedimientos quirúrgicos en los últimos tres meses en la piel del cuello, o con demencia en fase avanzada que impida la comprensión de órdenes sencillas para masticar y tragar. También, se excluyeron aquellos pacientes en procedimientos de endodoncia en el momento, con malformaciones estructurales congénitas en la cavidad oral, la lengua o el cuello, con antecedentes de enfermedad de Sjögren o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hipoxemia grave en el momento del examen.

Los criterios de selección del grupo control fueron: edad mayor o igual a 18 años, sexo femenino o masculino, sin diagnóstico de disfagia ni de enfermedades neurológicas centrales, periféricas o neuromusculares. Ausencia de comorbilidades como cáncer de cabeza y cuello, sin procedimientos quirúrgicos en las dos terceras partes inferiores del rostro o el cuello, ni uso de toxina botulínica. Se excluyeron aquellas personas sin disfagia que estuvieran en procedimientos de endodoncia en el momento o con presencia de malformaciones congénitas en cavidad oral, lengua o cuello, con antecedentes de enfermedad de Sjögren, compromiso cognitivo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes se captaron en doce consultorios particulares de profesionales en fonoaudiología y deglución, en diez instituciones prestadoras de servicios de salud, en cinco centros de asistencia para adultos mayores y en tres fundaciones de pacientes ubicadas en el valle de Aburrá y San Nicolás (Antioquia, Colombia). Los sujetos sin disfagia se captaron en dos centros de estimulación, socialización y ocio para adultos y adultos mayores, en dos instituciones universitarias y en una junta de acción comunal, en el valle de Aburrá (Antioquia, Colombia). También, se captaron como controles, familiares de los pacientes.

Los criterios de selección para los casos fueron validados por una médica neuróloga, con experiencia asistencial en disfagia orofaríngea neurogénica, y el apoyo de una fonoaudióloga con entrenamiento en disfagia. Un médico especialista en rehabilitación neurológica con entrenamiento en disfagia seleccionó el grupo control sin disfagia.

Los dos grupos se tomaron de un estudio marco de cohorte que busca desarrollar una metodología clínica para el diagnóstico y el seguimiento de la disfagia orofaríngea mediante la integración de señales no invasivas y variables clínicas. Dicho estudio se llevó a cabo entre marzo del 2019 y diciembre del 2022, y contó con una muestra calculada de 76 pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y 76 personas de control, considerando una sensibilidad del Examen Clínico de la Deglución a la Cabecera del Paciente (ECD-CP) del 80 %, según lo reportado en la literatura (17).

La hipótesis era que la nueva metodología clínica tendría un incremento del 15 % en la sensibilidad comparada con la sola aplicación del ECD-CP (95 % en total), una potencia del 80 % y una confianza del 95 %. Para el desarrollo del presente trabajo, los pacientes y los individuos de control se sometieron al mismo examen físico de deglución y a la evaluación del reflejo nauseoso en el momento inicial del estudio de cohorte.

En los dos grupos se aplicó un ECD-CP que incluyó la evaluación del reflejo nauseoso de forma bilateral mediante un aplicador para estimular la orofaringe, la base lingual y el paladar blando. La persona debía estar en posición sedente, tranquila, sin toma de alimentos sólidos ni líquidos y con la cavidad oral iluminada con un fotóforo por parte del evaluador. Bajo visualización directa, el evaluador calificó el reflejo como ausente (sin elevación del paladar blando, sin contracción faríngea ni elevación del paladar blando, sin presencia de arcadas ni náuseas ni tos acompañante) o como presente (con elevación del paladar blando, contracción faríngea y elevación del paladar blando, con arcadas, náuseas o tos o sin ellas). Antes de estimular el reflejo nauseoso y después de hacerlo, y mediante la iluminación directa de la cavidad oral, el paladar blando y la pared posterior de la orofaringe, se observó si la úvula estaba centrada en la línea media o estaba desviada.

Se compararon los hallazgos del reflejo nauseoso (lado derecho e izquierdo) entre los casos y los controles, y luego se ajustaron con las variables de confusión “sexo” y “edad” y la variable de posible interacción “presencia de medicamentos que pueden modificar aspectos de la deglución” en ambos grupos. En el grupo de pacientes, las comparaciones se ajustaron con otras variables de potencial interacción como “tiempo de evolución de la etiología principal” (enfermedad neurológica o neuromuscular), “tiempo de evolución de la disfagia” y “autopercepción de síntomas de disfagia” mediante el instrumento EAT-10 (18). Se utilizó el EAT-10 validado para Colombia (19),

impreso y diligenciado individualmente por el paciente o con apoyo de un cuidador o familiar cercano.

Las variables se clasificaron en cualitativas y cuantitativas, y se expresaron estadísticamente como magnitud y porcentaje, media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según los supuestos de normalidad. Para las variables cualitativas se usaron razones de probabilidad (OR) con una significancia del 5 % y un intervalo de confianza del 95 %. Posteriormente, los análisis por subgrupos de interés se hicieron con las razones de probabilidad para tener la medición de la fuerza de asociación según el interés particular de la variable. El análisis se hizo con el *software* libre Jamovi, versión 2.5.5.

Por criterio estadístico, la edad se categorizó en menor de 60 años y en mayor o igual a 60 años, según la mediana (pacientes: 60,5 años, y controles: 61,5 años). Esta decisión también se apoyó en el ciclo de vida, donde la etapa de la vejez comienza a los 60 años (20,21). De acuerdo con el criterio de normalidad, el tiempo de evolución de la enfermedad neurológica o neuromuscular se categorizó en menor o igual a 4,5 años y mayor de 4,5 años; el tiempo de evolución de la disfagia, en menor o igual a 1,3 años y mayor de 1,3 años; y la autopercepción de los síntomas, mediante el puntaje del EAT-10 en menor o igual a 16 y mayor de 16 puntos. Las tres variables anteriores, tomadas solo en el grupo de pacientes, presentaron una distribución "no normal", por lo que se tomó como punto de corte a la mediana.

Los grupos farmacológicos, que según la literatura pueden modificar características de la deglución (22-25), se agruparon en la variable "presencia o ausencia de medicamentos en los casos y los controles". Los grupos farmacológicos identificados por anamnesis en los dos grupos fueron: barbitúricos, neurolépticos, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos y ansiolíticos.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana (acta N° 7 del 1° de junio de 2017), el Comité de Ética de Investigación de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl (acta N° 35-2018, del 21 de diciembre de 2018) y el Comité de Ética en Investigación de la Clínica Somer (acta N°01-2019 del 8 de febrero de 2019). Se cuenta con el consentimiento informado de todas las personas que participaron en el estudio y se respetó su derecho a la privacidad.

## Resultados

Entre los meses de marzo de 2019 y diciembre de 2021, se reclutaron y evaluaron 210 personas, 107 (50,95 %) con disfagia orofaríngea de causas funcionales y 103 (49,05 %) pacientes control. Al aplicar los criterios de selección, se logró una muestra final de 166 personas: 86 pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y 80 controles, todos con evaluación clínica de la deglución y el reflejo nauseoso (figura 1).

El sexo masculino representó el 53 % (88/166) de toda la muestra, siendo más frecuente en el grupo de pacientes, con el 59,3 % (51/86). En el grupo de controles, la mayoría fue de sexo femenino, con el 53,8 % (43/80). La mediana de edad en toda la muestra fue de 61 años (RIC: 51-68) (Shapiro-Wilk:  $p \leq 0,001$ ), la del grupo de pacientes de 60,5 años y la del grupo de controles de 61,5 años.

La comorbilidad más frecuente, en pacientes y en controles, fueron las enfermedades cardiovasculares, que incluyen hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria, cardiopatías y arritmias. Las comorbilidades respiratorias –como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, asma y rinitis– y la diabetes, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes. En el grupo de controles, las comorbilidades más frecuentes fueron las gastrointestinales, que incluyen reflujo gastroesofágico, gastritis y colon irritable, y el antecedente de COVID-19. En la totalidad de los controles y en la mayoría de los pacientes, la forma de alimentación en el momento del estudio fue la vía oral. En el cuadro 1 se muestran en detalle las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

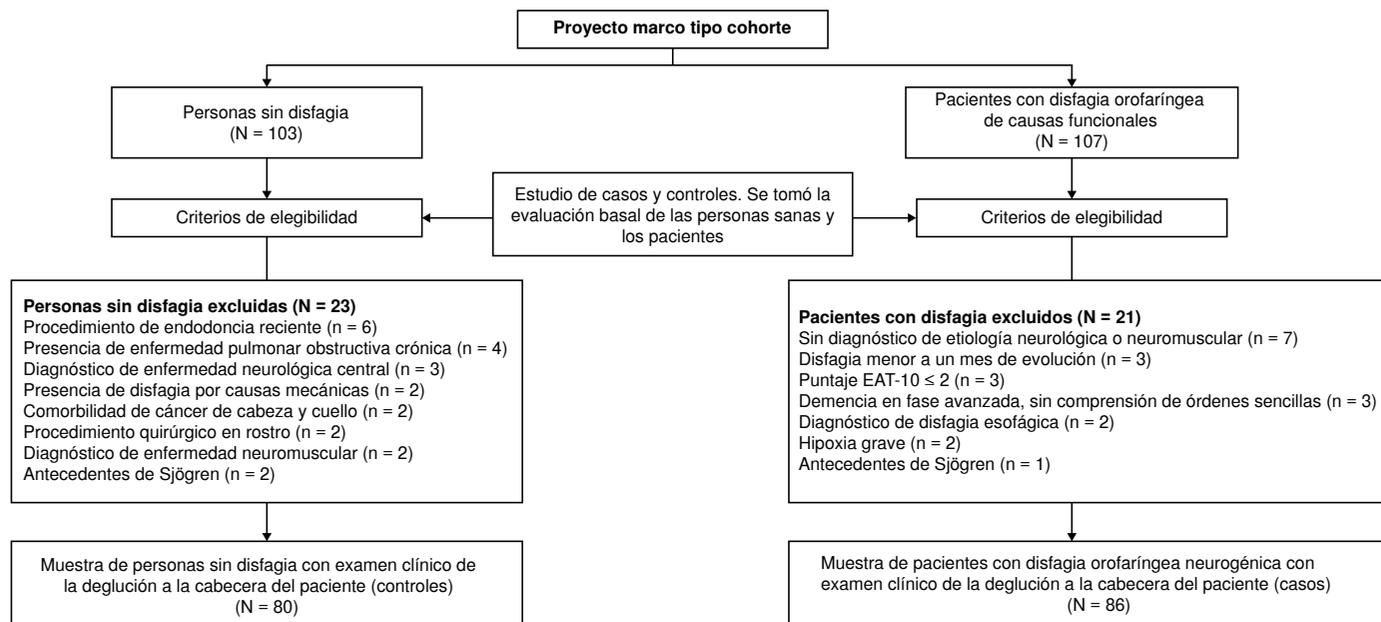


Figura 1. Flujograma de controles y pacientes del estudio. Entre paréntesis, aparece en detalle el número de personas control y de pacientes excluidos.

Cuadro 1. Características de la muestra según condición de estudio

Características		Población (N = 166)		
		Pacientes (n = 86) n (%)	Controles (n = 80) n (%)	
Edad (años)	Promedio (DE)	56,8 (16,7)	58,9 (13,3)	
	Mediana (RIC)	60,5 (48,3-68)	61,5 (54,0-66,3)	
	Rango	18-84	22-90	
Sexo	Femenino	35 (40,7)	43 (53,8)	
	Masculino	51 (59,3)	37 (46,3)	
Comorbilidades	Cardiovascular	35 (40,7)	24 (30,0)	
	Tiroidea	9 (10,5)	11 (13,7)	
	Dislipídémica	9 (10,5)	11 (13,7)	
	Gastrointestinal	8 (9,3)	10 (12,5)	
	Reumatológica	9 (10,5)	8 (10,0)	
	Diabética	11 (12,8)	5 (6,2)	
	Respiratoria	16 (18,6)	3 (3,7)	
	Emocional	6 (7)	3 (3,7)	
	COVID-19	5 (5,8)	12 (15,0)	
	Oral	81 (94,2)	80 (100)	
	Gastrostomía	2 (2,3)	0 (0)	
	Mixta	3 (3,5)	0 (0)	
	Medicación que pueda modificar la deglución, presente en el momento de la evaluación		26 (30,2)	6 (7,5)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

En ambos grupos se logró documentar, al inicio del estudio, los medicamentos que pudieran modificar la deglución, cuya presencia fue más frecuente en el grupo de pacientes. Entre estos, se identificaron cinco grupos farmacológicos: neurolépticos (18,6 %; 16/86), antiinflamatorios no esteroideos (7 %; 6/86), benzodiazepinas (3,5 %; 3/86), relajantes musculares y antidepresivos tricíclicos (cada uno: 1,2 %; 1/86). En los individuos control, se identificaron dos grupos farmacológicos: antiinflamatorios no esteroideos (6,3 %; 5/80) y antidepresivos tricíclicos (1,3 %; 1/80).

En el grupo de pacientes, la etiología neurogénica de la disfagia orofaríngea fue por causas neurológicas centrales en el 88,4 % (76/86) y neuromusculares en el 11,6 % (10/86) de los sujetos.

Las causas neurológicas centrales incluían: enfermedad de Parkinson (23,7 %; 18/76); esclerosis lateral amiotrófica (18,4 %; 14/76); accidente cerebrovascular (17,1 %; 13/76); esclerosis múltiple (13,2 %; 10/76); demencias (9,2 %; 7/76); traumatismo craneoencefálico (6,6 %; 5/76); parálisis cerebral infantil (5,3 %; 4/76); ataxia (3,9 %; 3/76) y otras (2,6 %; 2/76). En la categoría de "otras" se incluyeron talamotomía por la observación de movimientos anormales en un paciente e hidrocefalia secundaria a neurocisticercosis en otro. Las causas neuromusculares identificadas fueron distrofia muscular (50 %; 5/10); dermatomiositis (20 %; 2/10); neuropatía (20 %; 2/10) y miastenia grave (10 %; 1/10). En el grupo de pacientes, la mediana de años de evolución de la causa neurogénica (central o neuromuscular) de la disfagia orofaríngea fue de 4,5 años (cuadro 2), mientras que la evolución general de la disfagia orofaríngea como tal fue de 1,33 años.

En cuanto a los síntomas de disfagia, los más frecuentes fueron la sensación de comida pegada luego de tragar, la sensación de comida atascada en el cuello, la tos después de tragar, la sensación de ahogo luego de tragar y la dificultad para masticar. La mediana de puntaje del instrumento EAT-10 fue de 16. En el cuadro 2 se detallan las características clínicas de la disfagia orofaríngea en el grupo de pacientes.

**Cuadro 2.** Características clínicas de la disfagia orofaríngea neurogénica en los pacientes del estudio

Características	Pacientes (n = 86)	
Refiere problemas para iniciar o comenzar a tragar	28 (32,6)	
Sensación de comida pegada segundos después de tragar	77 (89,5)	
Sitio de sensación de comida atascada	Boca	14 (18,2)
	Cuello	55 (71,4)
	Tórax	1 (1,3)
	No especificado	7 (9,1)
Tos antes de tragar	15 (17,4)	
Tos después de tragar	63 (73,3)	
Sensación de ahogo después de tragar	40 (46,5)	
Regurgitación nasal de comida	11 (12,8)	
Dificultad para masticar	35 (40,7)	
Tipo de alimento con mayor sensación de dificultad para tragar	Líquidos	16 (18,6)
	Sólidos	52 (60,5)
	Ambos	18 (20,9)
Puntaje total EAT-10	Promedio (DE)	17,3 (8,57)
	Mediana (RIC)	16 (10,5-21,0)
	Rango	3-40
Años de evolución de la enfermedad causante de disfagia	Promedio (DE)	9,75 (12,2)
	Mediana (RIC)	4,5 (1,0-16,5)
	Rango	0,1-65,0
Años de evolución de la disfagia en la persona	Promedio (DE)	3,18 (5,48)
	Mediana (RIC)	1,33 (0,62-3,0)
	Rango	0,08-31,0

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; EAT-10: *Eating Assessment Tool*

La presencia del reflejo nauseoso derecho e izquierdo durante el examen físico de la deglución, se observó en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y sujetos control (sin disfagia). Sin embargo, se encontró una relación positiva del reflejo con el grupo de pacientes y una asociación negativa con el de controles, es decir, la presencia del reflejo nauseoso en el examen físico aumenta la probabilidad de tener disfagia orofaríngea neurogénica, mientras que la ausencia del reflejo nauseoso está más relacionada con no padecer disfagia (cuadro 3).

En el grupo control, las variables de confusión “sexo” y “edad”, y la variable de potencial interacción “presencia de medicamentos que modifican la deglución”, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, ni asociación con el hallazgo de reflejo nauseoso ausente (cuadro 4).

En el grupo de pacientes, las variables de confusión “sexo y edad”, y las variables de potencial interacción como “presencia de medicamentos que modifican la deglución”, “tiempo de evolución del diagnóstico de la causa neurogénica de tipo central o neuromuscular”, “tiempo de la disfagia” y “puntaje del instrumento EAT-10”, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, ni asociación con la ausencia de reflejo nauseoso (cuadro 5).

**Cuadro 3.** Comparación de hallazgos del reflejo nauseoso y la posición de la úvula, durante el examen físico, en pacientes y controles

Variables		Población (N = 166)		OR	p	IC <sub>95%</sub>
		Pacientes (n = 86)	Controles (n = 80)			
		n (%)	n (%)			
Reflejo nauseoso derecho	Presente	68 (79,1)	39 (48,8)	3,97	< 0,001*	2,01-7,84
	Ausente	18 (20,9)	41 (51,2)			
Reflejo nauseoso izquierdo	Presente	70 (81,4)	38 (47,5)	4,84	< 0,001*	2,41- 9,72
	Ausente	16 (18,6)	42 (52,5)			
Úvula desviada	Sí	8 (9,3)	0 (0)	17,4	0,007**	0,99-307
	No	78 (90,7)	80 (100)			

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

\*  $\chi^2$

\*\* test exacto de Fisher

**Cuadro 4.** Comparación del reflejo nauseoso por lado, en el grupo control, por sexo, edad y presencia de medicamentos

Variable		Reflejo nauseoso lado derecho		OR	p	IC <sub>95%</sub>
		Ausente (n = 41)	Presente (n = 39)			
		n (%)	n (%)			
Sexo	Femenino	23 (56,1)	20 (51,3)	1,21	0,666*	0,50-2,93
	Masculino	18 (43,9)	19 (48,7)			
Edad (años)	< 60	18 (43,9)	14 (35,9)	1,40	0,465*	0,57-3,43
	≥ 60	23 (56,1)	25 (64,1)			
Presencia de medicación que modifique la deglución	Sí	2 (4,9)	4 (10,3)	0,45	0,426**	0,07-2,60
	No	39 (95,1)	35 (89,7)			

Variable		Reflejo nauseoso lado izquierdo		OR	p	IC <sub>95%</sub>
		Ausente (n = 42)	Presente (n = 38)			
		n (%)	n (%)			
Sexo	Femenino	22 (52,4)	21 (55,3)	0,89	0,796*	0,37-2,15
	Masculino	20 (47,6)	17 (44,7)			
Edad (años)	< 60	19 (45,2)	13 (34,2)	1,59	0,315*	0,64-3,93
	≥ 60	23 (54,8)	25 (65,8)			
Presencia de medicación que modifique la deglución	Sí	1 (2,4)	5 (13,2)	0,16	0,097**	0,01-1,45
	No	41 (97,6)	33 (86,8)			

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

\*  $\chi^2$

\*\* test exacto de Fisher

**Cuadro 5.** Comparación del reflejo nauseoso por lado, en el grupo de pacientes, por sexo, edad, presencia de medicamentos, tiempo de evolución del diagnóstico de disfagia y puntaje EAT-10

Variable		Reflejo nauseoso lado derecho		OR	p	IC <sub>95%</sub>
		Ausente	Presente			
		(n = 18) n (%)	(n = 68) n (%)			
Sexo	Femenino	8 (44,4)	27 (39,7)	1,21	0,716*	0,42-3,47
	Masculino	10 (55,6)	41 (60,3)			
Edad (años)	< 60	6 (33,)	34 (50)	0,50	0,207*	0,16-1,49
	≥ 60	12 (66,7)	34 (50)			
Autopercepción de síntomas por EAT-10	≤ 16 puntos	9 (50)	37 (54,4)	0,83	0,739*	0,30-2,37
	> 16 puntos	9 (50)	31 (45,6)			
Presencia de medicación que modifique la deglución	Sí	6 (33,3)	20 (29,4)	1,20	0,747*	0,39-3,64
	No	12 (66,7)	48 (70,6)			
Tiempo de evolución de la causa neurogénica <sup>§</sup>	≤ 4,5 años (n = 40)	9 (60)	31 (47,7)	1,65	0,390*	0,52-5,15
	> 4,5 años (n = 40)	6 (40)	34 (52,3)			
Tiempo de evolución de la disfagia <sup>§</sup>	≤ 1,3 años (n = 42)	6 (35,3)	36 (54,5)	0,45	0,157*	0,15-1,37
	> 1,3 años (n = 41)	11 (64,7)	30 (45,5)			

Variable		Reflejo nauseoso lado izquierdo		OR	p	IC <sub>95%</sub>
		Ausente	Presente			
		(n=16) n (%)	(n=70) n (%)			
Sexo	Femenino	7 (43,8)	28 (40)	1,17	0,783*	0,39-3,50
	Masculino	9 (56,3)	42 (60)			
Edad (años)	< 60	6 (37,5)	34 (48,6)	0,63	0,423*	0,21-1,94
	≥ 60	10 (62,5)	36 (51,4)			
Autopercepción de síntomas por EAT-10	≤ 16 puntos	7 (43,8)	39 (55,7)	0,62	0,387*	0,21-1,85
	> 16 puntos	9 (56,3)	31 (44,3)			
Presencia de medicación que modifica deglución	Sí	5 (31,3)	21 (30)	1,06	1**	0,39-3,43
	No	11 (68,8)	49 (70)			
Tiempo de evolución de la causa neurogénica <sup>§</sup>	≤ 4,5 años (n = 40)	7 (53,8)	33 (49,3)	1,20	0,762*	0,36-3,95
	> 4,5 años (n = 40)	6 (46,2)	34 (50,7)			
Tiempo de evolución de la disfagia <sup>§</sup>	≤ 1,3 años (n = 42)	7 (46,7)	35 (51,5)	0,82	0,736*	0,23-2,53
	> 1,3 años (n = 41)	8 (53,3)	33 (48,5)			

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza del 95 %\*  $\chi^2$ 

\*\* test exacto de Fisher

§ El tiempo de evolución de la enfermedad neurogénica no se documentó en seis pacientes.

§ El tiempo de evolución de la disfagia no se documentó en tres pacientes.

## Discusión

El presente estudio se centró en comparar los hallazgos del reflejo nauseoso entre una muestra representativa de pacientes adultos con disfagia orofaríngea neurogénica (casos) y de individuos sin disfagia (controles). Los resultados son contradictorios porque el reflejo se presentó en pacientes y también en individuos control. Sin embargo, se encontró una asociación positiva, estadísticamente significativa, entre el reflejo nauseoso y los pacientes (OR = 3,97 para el reflejo del lado derecho y OR = 4,84, del lado izquierdo, con intervalos de confianza estrechos), pero negativa, entre la ausencia de dicho reflejo y los sujetos control.

Estos resultados cuestionan el valor clínico de este reflejo en la evaluación de pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica y se suman a los de varios estudios con hallazgos similares: el reflejo nauseoso en pacientes con disfagia tiene resultados ambiguos.

El reflejo nauseoso puede estar presente o ausente, tanto en personas sin disfagia como en pacientes con situaciones neurológicas y neuromusculares que hayan desencadenado disfagia orofaríngea. Si bien la alteración del

reflejo nauseoso se relaciona con la etiopatogenia de base (e.g., por afección del nervio glossofaríngeo o enfermedades que alteren el bulbo raquídeo), los resultados del presente trabajo muestran que la ambigüedad de su presencia también puede ocurrir cuando se agrupan varias causas, como la disfagia orofaríngea neurogénica. En este estudio, la ausencia del reflejo nauseoso (independiente del lado) se identificó durante el examen físico en ambos grupos, pero con mayor frecuencia en el de control, mientras que su presencia fue más frecuente en el grupo de pacientes.

El resto de los resultados obtenidos sugieren que ni el sexo, ni la edad ni los medicamentos que puedan modificar aspectos de la deglución, afectan la presencia o ausencia del reflejo nauseoso en individuos control o con disfagia orofaríngea neurogénica. De igual manera, características propias de los pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica, como el tiempo de evolución de la enfermedad o la etiología principal, el tiempo de evolución y la autopercepción de síntomas de disfagia (mediante el instrumento EAT-10), no parecen modificar la presencia o ausencia del reflejo nauseoso, independientemente del lado (derecho o izquierdo).

El reflejo nauseoso puede estar ausente en adultos sin disfagia, por lo que su uso como herramienta diagnóstica es controversial, por ejemplo, en casos de pacientes que han sufrido algún accidente cerebrovascular. En un estudio en el que se evaluaron 140 participantes sin disfagia (entre jóvenes y adultos mayores) para comprobar la presencia del reflejo nauseoso y la sensación faríngea, se encontró que el 37 % de los sujetos examinados no presentaba el reflejo. Este resultado apoya la poca utilidad de este signo en la evaluación del riesgo de aspiración en pacientes con accidentes cerebrovasculares, por su escaso valor predictivo (26).

Leder cuestionó el rol del reflejo nauseoso en la protección contra la aspiración en pacientes con disfagia en un estudio con 69 casos. El investigador encontró que nueve pacientes no tenían reflejo nauseoso y, de estos, siete tenían movimiento normal del velo del paladar, por lo que no se pudo demostrar que el reflejo nauseoso fuera un predictor clínico de disfagia (14). En los pacientes aquí evaluados, la desviación de la úvula no se asoció con el grupo de pacientes, ni con el de controles.

En la evaluación de un grupo de 10 pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y sospecha de aspiración mediante videofluoroscopia, solo se encontró alteración en los reflejos palatal y nauseoso en el 30 % de los pacientes (27). Se menciona que la ausencia del reflejo nauseoso o alteraciones en la sensibilidad laringofaríngea se asocian con dificultades deglutorias como la disfagia, pero estos dos signos evaluados individualmente no parecen predecir el riesgo de aspiración (28,29).

En Latinoamérica, en un estudio chileno retrospectivo que incluyó 629 registros de pacientes hospitalizados con disfagia, en su mayoría con etiología neurogénica (68,45 %), solo reportaron dos casos de alteración del reflejo nauseoso (30).

Existen otros trabajos que apoyan la ausencia del reflejo nauseoso como herramienta clínica en la evaluación de la disfagia: Ramsey *et al.* examinaron 242 pacientes con antecedente de accidentes cerebrovasculares y determinaron la ausencia del reflejo en el 38,6 % de los pacientes con disfagia y el 3,5 % de aquellos sin disfagia. Estos autores sostienen que el reflejo nauseoso es específico para la detección de disfagia en pacientes con

accidentes cerebrovasculares, pero menos sensible que la “evaluación de la deglución a la cabecera” (31).

Clínicamente, la ausencia del reflejo nauseoso se ha utilizado para evaluar la disfagia orofaríngea por diferentes causas. Sin embargo, se ha observado que dicha ausencia no es infrecuente; de hecho, se ha documentado en pacientes con antecedentes de tabaquismo (1) y edad avanzada, sin enfermedades neurológicas o funcionales, probablemente relacionado con el deterioro de la integridad de las vías aferentes del reflejo (26).

Considerando los antecedentes médicos y las características semiológicas de los individuos sin disfagia y los pacientes con disfagia incluidos en este trabajo, los resultados de otros estudios y los aspectos fisiológicos propios del reflejo nauseoso, no es posible postular que un solo factor sea el principal responsable de la ausencia del reflejo en personas sanas y de su mayor frecuencia en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica. La ausencia o presencia del reflejo nauseoso, posiblemente, sea el resultado de interacciones dinámicas entre la mucosa orofaríngea, las aferencias de los nervios glosofaríngeo y trigémino, las eferencias transmitidas por el nervio vago, las modulaciones en varios núcleos del tallo cerebral y los mecanismos de adaptación (inhibición o facilitación) mediados por estructuras corticales y subcorticales. También, puede deberse a posibles adaptaciones del reflejo en individuos sanos a lo largo de su experiencia de comer y en pacientes con disfagia orofaríngea neurogénica, como mecanismo de protección en medio de una deglución alterada.

La ausencia o la presencia del reflejo nauseoso no confirma ni excluye la existencia de una disfagia orofaríngea de origen neurológico o neuromuscular. De manera que, a partir de los resultados obtenidos, concordantes con los de otros estudios, no es recomendable que los profesionales de la salud se fíen del resultado clínico del reflejo nauseoso, ni de la posición de la úvula, para diagnosticar disfagia orofaríngea, especialmente cuando se trate de pacientes con causas neurológicas o neuromusculares. A los médicos tratantes se les sugiere ir más allá de una simple revisión del reflejo nauseoso, incluso, en pacientes neurológicos en quienes se supone que debería estar ausente.

La disfagia orofaríngea neurogénica es un síndrome multietiológico con varios patrones fenotípicos según la enfermedad neurológica (32) o neuromuscular de base. La valoración formal de la deglución y la disfagia mediante una evaluación clínica de la deglución a la cabecera del paciente (ECD-CP) es el primer paso diagnóstico (33); sin embargo, la sospecha de disfagia durante el examen físico debe confirmarse mediante pruebas instrumentales (de referencia), como la videofluoroscopia (15).

La evaluación clínica de la deglución debe incluir, al menos, la revisión de los nervios craneales, un examen sensorial y motor de la cavidad oral, y una evaluación de la deglución orofaríngea usando diferentes alimentos y líquidos (34), yendo más allá de una simple revisión del reflejo nauseoso.

### **Agradecimientos**

Especial reconocimiento a las personas control y a los pacientes que participaron del estudio en medio de la compleja situación derivada de la COVID-19, entre los años 2020 y 2022. Gracias a todas las instituciones y al personal de salud que ayudaron en el reconocimiento de pacientes

candidatos al estudio. Gracias al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia, por el apoyo financiero al proyecto marco.

## Referencias

1. Sivakumar S, Prabhu A. Physiology gag reflex. Fecha de consulta: 14 de enero de 2023. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554502/>
2. Bassi GS, Humphris GM, Longman LP. The etiology and management of gagging: A review of the literature. *J Prosthet Dent.* 2004;91:459-67. <https://doi.org/10.1016/S0022391304000939>
3. Park MJ, Byun JS, Jung JK, Choi JK. The correlation of gagging threshold with intra-oral tactile and psychometric profiles in healthy subjects: A pilot study. *J Oral Rehabil.* 2020;47:591-8. <https://doi.org/10.1111/joor.12940>
4. Goila AK, Pawar M. The diagnosis of brain death. *Indian J Crit Care Med.* 2009;13:7-11. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.53108>
5. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: Normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19:691-707. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.001>
6. López-Liria R, Fernández-Alonso M, Vega-Ramírez FA, Salido-Campos MA, Padilla-Góngora D. Treatment and rehabilitation of dysphagia following cerebrovascular disease. *Rev Neurol.* 2014;58:259-67. <https://doi.org/10.33588/rn.5806.2013335>
7. Hirano I, Kahrilas PJ. Dysphagia. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th edition. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 249-52.
8. Barrett KE. Esophageal motility. En: Barret KE. *Gastrointestinal Physiology.* 2<sup>nd</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 120-47.
9. Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: Manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:49-59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.199>
10. Suárez-Escudero JC, Porto KS, Patiño D, Moreno M, Londoño CL. Disfagia orofaríngea neurogénica: concepto, fisiopatología, clínica y terapéutica. *Archivos de Neurociencias.* 2022;27:44-56. <https://doi.org/10.31157/an.v27i4.347>
11. Ickenstein GW, Höhlig C, Prosielg M, Koch H, Dziewas R, Bodechtel U, *et al.* Prediction of outcome in neurogenic oropharyngeal dysphagia within 72 hours of acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:569-76. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.004>
12. Pfeiffer R. Neurogenic Dysphagia. En: Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* 7<sup>th</sup> edition. New York: Elsevier; 2016. p. 148-57.
13. Klimaj Z, Klein JP, Szatmary G. Cranial nerve imaging and pathology. *Neurol Clin.* 2020;38:115-47. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.08.005>
14. Leder SB. Gag reflex and dysphagia. *Head Neck.* 1996;18:138-41. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199603/04\)18:2<138::AID-HED5>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199603/04)18:2<138::AID-HED5>3.0.CO;2-2)
15. Logemann JA. Dysphagia: Evaluation and treatment. *Folia Phoniatr Logop.* 1995;47:140-64. <https://doi.org/10.1159/000266348>
16. DeVita MA, Spierer-Rundback L. Swallowing disorders in patients with prolonged orotracheal intubation or tracheostomy tubes. *Crit Care Med.* 1990;18:1328-30. <https://doi.org/10.1097/00003246-199012000-00004>
17. Cook IJ. Diagnostic evaluation of dysphagia. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:393-403. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1153>
18. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, *et al.* Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117:919-24. <https://doi.org/10.1177/000348940811701210>
19. Giraldo-Cadavid LF, Gutiérrez-Achury AM, Ruales-Suárez K, Rengifo-Varona ML, Barros C, Posada A, *et al.* Validation of the Spanish version of the Eating Assessment Tool-10 (EAT-10spa) in Colombia. A blinded prospective cohort study. *Dysphagia.* 2016;31:398-406. <https://doi.org/10.1007/s00455-016-9690-1>

20. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Ciclo de vida. Fecha de consulta: 12 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cicloVida.aspx>
21. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
22. Balzer K. Drug-induced dysphagia. *Int J MS Care*. 2000;2:40-50. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-2.1.40>
23. Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*. 2015;60:242-55. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.10.004>
24. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:199-206. <https://doi.org/10.17219/acem/29375>
25. Scully C, Felix DH. Oral medicine -- Update for the dental practitioner: Dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J*. 2005;199:423-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4812740>
26. Davies AE, Kidd D, Stone SP, MacMahon J. Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. *Lancet*. 1995;345:487-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90584-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90584-7)
27. Terré R, Mearin F. Videofluoroscopy quantification of laryngotracheal aspiration outcome in traumatic brain injury-related oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:7-12. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082007000100003>
28. Ramsey DJC, Smithard DG, Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke*. 2003;34:1252-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000066309.06490.B8>
29. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J*. 2006;82:383-91. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.043281>
30. Nanjarí RA, Guzmán OC, León IA. Caracterización de pacientes hospitalizados con sospecha de disfagia en el Hospital San Camilo de San Felipe, Chile. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2021;81:502-9. <https://doi.org/10.4067/s0718-48162021000400502>
31. Ramsey D, Smithard D, Donaldson N, Kalra L. Is the gag reflex useful in the management of swallowing problems in acute stroke? *Dysphagia*. 2005;20:105-7. <https://doi.org/10.1007/s00455-004-0024-3>
32. Warnecke T, Labeit B, Schroeder J, Reckels A, Ahring S, Lapa S, *et al*. Neurogenic dysphagia: Systematic review and proposal of a classification system. *Neurology*. 2021;96:e876-89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011350>
33. Vose A, Nonnenmacher J, Singer ML, González-Fernández M. Dysphagia management in acute and sub-acute stroke. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2014;2:197-206. <https://doi.org/10.1007/s40141-014-0061-2>
34. González-Fernández M, Huckabee ML, Doeltgen SH, Inamoto Y, Kagaya H, Saitoh E. Dysphagia rehabilitation: Similarities and differences in three areas of the world. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1:296-306. <https://doi.org/10.1007/s40141-013-0035-9>

Artículo original

## Salud auditiva y exposición a ruido ambiental en población de 18 a 64 años de Bogotá, Colombia, entre el 2014 y el 2018

Jenny Andrea Sierra<sup>1</sup>, Leyder Mónica Montaña<sup>2</sup>, Karla Yohanna Rugeles<sup>3</sup>, María Teresa Sandoval<sup>3</sup>, Wilson Sandoval<sup>3</sup>, Karem Johanna Delgado<sup>4</sup>, Jhon Jairo Abella<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Salud Ambiental de Bogotá, Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente - E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Salud Ambiental de Bogotá, Subred Integrada de Servicios de Salud Norte - E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Salud Ambiental de Bogotá, Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente - E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

<sup>4</sup> Grupo de Investigación en Salud Ambiental de Bogotá, Secretaría Distrital de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

**Recibido:** 01/12/2023

**Aceptado:** 04/03/2024

**Publicado:** 05/03/2024

### Citación:

Sierra JA, Montaña LM, Rugeles KY, Sandoval MT, Sandoval W, Delgado KJ, Abella JJ. Salud auditiva y exposición a ruido ambiental en población de 18 a 64 años de Bogotá, Colombia, entre el 2014 y el 2018. *Biomédica*. 2024;44:168-81.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7271>

### Correspondencia:

Mónica Montaña, Grupo de Investigación en Salud Ambiental de Bogotá, Subred Integrada de Servicios de Salud Norte - E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia  
Teléfono: (310) 326 4871  
monica.montana.osorio1@gmail.com; kjdelgado@saludcapital.gov.co

### Contribución de los autores:

Jenny Andrea Sierra: aporte técnico y conceptual, depuración de datos, diagnóstico, análisis y redacción de los productos

Mónica Montaña: apoyo epidemiológico en el diseño del estudio, el análisis, la interpretación de los datos y la redacción del manuscrito

María Teresa Sandoval: apoyo epidemiológico en el diseño del estudio, la depuración y el análisis de datos y la redacción del manuscrito.

Karla Yohanna Rugeles: apoyo epidemiológico en el diseño del estudio, la depuración, la calidad, el procesamiento y el análisis de los datos, y la redacción de los productos

Wilson Sandoval: ajuste de modelos estadísticos, contraste de hipótesis y estimación de medidas de efecto

Karem Johanna Delgado: revisión, diseño, análisis y redacción de los productos

Jhon Jairo Abella: consecución de fuentes de información secundarias, asesoramiento técnico en la formulación del proyecto, gestión de protocolos y demás requisitos que facilitarán la producción científica y la comunicación sectorial e intersectorial

### Financiación:

Este estudio fue financiado por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá en el marco de las intervenciones de salud pública, en el componente de salud ambiental, y las estrategias de intervención y la gestión de conocimiento de la línea aire, ruido y radiación electromagnética.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Introducción.** La salud auditiva es un tema de interés en salud pública que afecta la calidad de vida y que puede afectarse por la exposición continua al ruido, un factor de riesgo que genera síntomas auditivos y extraauditivos.

**Objetivo.** Identificar el estado de salud auditiva de adultos que viven en Bogotá, y su asociación con factores de exposición a ruido ambiental, individuales y otológicos.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal mediante el análisis de una base de datos con 10.311 registros, obtenidos entre los años 2014 y 2018, producto de una encuesta estructurada de percepción de ruido y tamizaje auditivo. Se hizo un análisis descriptivo bivariado y una regresión logística binaria.

**Resultados.** El 35,4 % de los participantes presentó disminución auditiva. En el componente de percepción: 13,0 % refirió no escuchar bien, 28,8 % informó síntomas extraauditivos, 53,3 % tenía antecedentes otológicos, y 69,0 % manifestó molestia por ruido extramural. En la regresión logística, las variables más asociadas con disminución auditiva fueron: de las ambientales, vivir en zonas de mayor ruido (OR = 1,50) (IC<sub>95%</sub>: 1,34-1,69); de las individuales, ser hombre (OR = 1,85) (IC<sub>95%</sub>: 1,64-2,09) y la edad (por cada año de vida, el riesgo de disminución auditiva aumentó 6 %); y de las otológicas, tener antecedente de síntomas otológicos (OR = 1,86) (IC<sub>95%</sub>: 1,66-2,08).

**Conclusiones.** La disminución auditiva es multicausal en la población evaluada. Los factores que aumentan su prevalencia son incremento de la edad, ser hombre, tabaquismo, medicamentos ototóxicos, vivir en zonas de mayor exposición a ruido y presentar síntomas extraauditivos.

**Palabras clave:** percepción auditiva; pérdida auditiva; ruido; efectos del ruido; pruebas auditivas; exposición a riesgos ambientales.

### Hearing health and noise exposure in population between 18 to 64 years old in Bogotá, Colombia, 2014-2018

**Introduction.** Hearing health is a public health concern that affects the quality of life and can be disturbed by noise exposure, generating auditory and extra-auditory symptoms.

**Objective.** To identify the hearing health status in adults living in Bogotá and its association with environmental noise exposure and individual and otological factors.

**Materials and methods.** We conducted a cross-sectional study using a database with 10,311 records from 2014 to 2018, consigned in a structured survey of noise perception and hearing screening. We performed a descriptive, bivariate, and binary logistic regression analysis.

**Results.** Of the included participants, 35.4% presented hearing impairment. In the perception component, 13.0 % reported not hearing well; 28.8 % had extra-auditory symptoms, 53.3 % informed otological antecedents and 69.0 % presented discomfort due to extramural noise. In the logistic regression, the variables with the highest association for hearing impairment were living in noisy areas (OR = 1.50) (95% CI: 1.34-1.69), being male (OR = 1.85) (95% CI: 1.64-2.09), increasing age (for each year of life, the risk of hearing impairment increased 6%), and having history of extra-auditory symptoms (OR = 1.86) (95% CI: 1.66-2.08).

**Conclusions.** Hearing impairment is multi-causal in the studied population. The factors that promote its prevalence are increasing age, being male, smoking, ototoxic medications, living in areas with high noise exposure, and extra-auditory symptoms.

**Keywords:** Auditory perception; hearing loss; noise; noise effects; hearing tests; environmental exposure.

La salud auditiva y comunicativa se define como la capacidad efectiva y sana del ser humano para oír y entender, y está ligada a la función de comunicarse por medio del lenguaje. Esta capacidad depende de las estructuras y de la fisiología del oído —que es el órgano de la audición— y del cerebro; además, del grado de maduración del individuo y del ambiente sociocultural en el que se desenvuelve (1). En el oído se inicia el proceso para la comunicación con el medio ambiente, en la cual los sonidos no solo son percibidos, sino también, comprendidos y discriminados (2).

Según el Ministerio de Salud y Protección Social, una audición saludable consiste en “escuchar de manera natural los sonidos del ambiente, habla y lenguaje” (3), para que el ser humano desarrolle y potencie sus capacidades. Por lo tanto, una audición inadecuada afecta la calidad de vida y el desarrollo pleno de la persona (1). La disminución de la agudeza auditiva (hipoacusia) o la pérdida de la audición se presentan en humanos cuando el umbral de audición en ambos oídos es mayor o igual a 20 decibeles (dB) (4).

Las causas que pueden llevar a una pérdida auditiva son diversas: eventos adversos relacionados con el embarazo, la genética, el nacimiento, infecciones del oído, exposición a sonidos fuertes o consumo de medicamentos ototóxicos; estas dos últimas son las más comunes de pérdida de audición en los adultos. Estas causas pueden evitarse en la vida adulta, mediante estrategias de salud pública utilizadas a lo largo del curso de la vida. Estas consisten en limitar la exposición a ruidos, escuchar sin riesgos y vigilar la posible ototoxicidad de los medicamentos. Estas acciones, junto con una adecuada higiene otológica, pueden ayudar a mantener una buena audición y disminuir los riesgos de perderla (4,5).

Según lo reportado en el 2019 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 5 % de la población mundial (432 millones de adultos y 34 millones de niños) padece discapacidad por pérdida de la audición y 1.100 millones de jóvenes entre 12 y 35 años de edad están en riesgo de sufrirla por su exposición al ruido en contextos recreativos (6). En el plano nacional, en el año 2015, se estimó que cinco millones de personas presentaban problemas auditivos (11 % de la población del país) y que, entre la población de 25 a 50 años laboralmente activa, la prevalencia de pérdida de la audición por exposición a ruido era del 14 % (7). En Bogotá, según el registro para la localización y caracterización de personas con discapacidad, entre octubre del 2002 y octubre del 2018, la prevalencia de alteraciones permanentes en los oídos fue del 14,1 % (33.066 personas) (8).

Como se ha mencionado, uno de los factores de riesgo de la pérdida auditiva es el ruido, entendido como el exceso de sonido que altera las condiciones normales del ambiente en una zona determinada (9). El ruido ha representado un problema ambiental para el ser humano desde la antigüedad (10) y, actualmente, el creciente interés en este asunto ha permitido caracterizar algunas de las fuentes emisoras de ruido, como el sistema de transporte, las actividades económicas y antrópicas, y los ruidos generados por la naturaleza (9).

Colombia cuenta con normas para el control de ruido, emitidas desde el Ministerio de Salud, en las cuales se establecen los niveles máximos permitidos según la zona (residencial, comercial, industrial y de tranquilidad) y la hora del día. En horario diurno, los niveles oscilan entre 45 y 70 dB y, en horario nocturno, entre 45 y 75 dB (11).

Asimismo, el Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial expidió la norma nacional 627 de 2006, sobre “emisión de ruido y ruido ambiental” (12), en la cual se definen los estándares máximos permitidos de emisión de ruido con la ponderación A (adaptada a la percepción del oído humano) para diferentes sectores. Las zonas residenciales o exclusivamente destinadas al uso habitacional tienen un estándar máximo de ruido diurno de 65 dB (A) y, en la noche, de 55 dB (A); las zonas con usos industriales tienen un estándar máximo permitido diurno de 75 dB (A) y uno nocturno de 70 dB (A).

Los efectos en la salud auditiva por exposición a ruido son múltiples; uno de ellos es el desarrollo de hipoacusia, que puede ser progresiva al cabo de los años, según el grado y la duración de la exposición (13). En la literatura científica, se ha documentado el comportamiento de la hipoacusia en adultos y su asociación con factores ocupacionales. Uno de los estudios indica que los grupos con gran riesgo de exposición al ruido ocupacional son los militares y los trabajadores de construcción y agricultura; otro, realizado en China, estableció que los trabajadores de las industrias de transporte, minería y manufactura típica, estuvieron ocupacionalmente expuestos a un ruido de  $98,6 \pm 7,2$  dB (A). Estas investigaciones referencian entre el 5 y el 21 % trabajadores con pérdida auditiva (14-16).

Por otro lado, las pérdidas auditivas se han relacionado con factores propios de la vejez, con una prevalencia en aumento a partir de los 70 años, aproximadamente (17,18).

Los estudios de pérdida auditiva con abordajes desde la exposición al ruido ambiental son escasos, pero se encontraron algunos a nivel nacional. En uno de ellos, se buscó determinar la relación de los factores de riesgo asociados con la pérdida auditiva neurosensorial en población adulta y se encontró que la exposición al ruido estaba asociada significativamente ( $p = 0,017$ ) [Serpa C, Arenas, W. Factores de riesgo asociados a pérdida auditiva neurosensorial en población adulta atendida en la IPS Fonomedical del municipio de Sincelejo en el primer semestre del año 2022 (trabajo de grado). Sincelejo: Universidad de Sucre; 2023).

En Bogotá, también se han realizado estudios similares, como el de Hernández *et al.* sobre la exposición a ruido ambiental de docentes de Fontibón y Engativá, en el cual encontraron pérdida auditiva en el 27,7 % de la población estudiada (19); y el de Quiroz *et al.*, sobre los efectos auditivos y neuropsicológicos por exposición a ruido ambiental en escolares, en el que la pérdida auditiva se presentó en el 14,8 % (20).

Teniendo en cuenta el contexto descrito y la escasa información sobre la afectación y percepción del ruido ambiental en la población bogotana, en este estudio se buscó caracterizar la salud auditiva en adultos y su posible relación con la contaminación por ruido ambiental y otros factores de exposición, con el fin de aportar en la construcción de estrategias de prevención e intervenciones que permitan orientar la toma de decisiones para mejorar la salud auditiva y comunicativa de esta población.

## **Materiales y métodos**

### ***Tipo de estudio y participantes***

Se realizó un estudio de tipo transversal mediante el análisis de 10.311 registros recolectados entre el 2014 y el 2018 mediante una encuesta estructurada de percepción de ruido y tamizaje auditivo, aplicada dentro del

proceso de vigilancia de salud ambiental de la línea de aire, ruido y radiación electromagnética de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Se incluyeron adultos entre los 18 y los 64 años, a quienes se les hizo tamizaje auditivo (audiometría) y encuesta de percepción.

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que se abordó la población objetivo en las diferentes localidades del Distrito Capital, quienes aceptaron ser incluidos y la accesibilidad para continuar con el desarrollo de la intervención. Se identificaron zonas de mayor y menor exposición a ruido, de acuerdo con la caracterización local realizada por un profesional en ingeniería ambiental y mapas de ruido entregados por la Secretaría Distrital de Ambiente. La población caracterizada cumplió con los criterios de inclusión de edad (18 a 64 años) y tiempo de residencia (dos años o más en la misma unidad habitacional). Los criterios de exclusión utilizados fueron mujeres gestantes o lactantes y personas con alguna discapacidad que les impidiera contestar la encuesta.

### ***Recopilación de datos e instrumentos***

Los datos recopilados corresponden a los obtenidos entre los años 2014 y 2018, mediante una encuesta de percepción de ruido estructurada con dos categorías de respuesta (sí o no) realizada en la unidad habitacional del participante. En esta se indagó por antecedentes personales y familiares, enfermedades, antecedentes otológicos, condiciones de salud, consumo de medicamentos, hábitos relacionados con la salud auditiva y la percepción frente a la exposición a la contaminación por ruido.

Por otro lado, un profesional en fonoaudiología procedió a practicar el examen físico para determinar la integridad funcional y anatómica del conducto auditivo externo, identificar posibles anomalías o alteraciones que pudieran condicionar el resultado de la prueba, y evaluar el estado del pabellón, el conducto y la membrana timpánica para descartar la presencia de tapones de cerumen, cuerpos extraños o estrecheces del canal auditivo. Cuando se presentaron casos de condiciones inflamatorias o infecciosas (otitis) o afección de las vías respiratorias altas, el participante no se incluyó en la intervención.

Para el registro de la audiometría por vía aérea, se tuvieron en cuenta las frecuencias establecidas en el audiograma: 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 y 8.000 Hz. El funcionamiento del audiómetro se verificó con una calibración biológica al inicio de la jornada (por lo menos, una vez en la semana).

### ***Procesamiento de los datos***

Inicialmente, la base contenía 10.400 registros, que se redujeron después de la limpieza y el tratamiento de datos, la eliminación de duplicados o por incumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de datos, entre otros. La base de datos definitiva contenía 10.311 observaciones.

Se digitalizó la información de todos los exámenes de tamizaje auditivo y las encuestas de percepción, y, posteriormente, se revisó la congruencia de las respuestas en medio físico y digital, para asegurar la calidad de los datos.

### ***Variables***

Como variable dependiente, se seleccionó el resultado de la audiometría de tamizaje, que se calificó como: con disminución auditiva (mayor de 20 dB en dos o más de las frecuencias evaluadas entre 250 y 8.000 Hz) o sin

disminución auditiva (menor de 20 dB). La variable independiente principal fue el grado de exposición a ruido en la zona de residencia, dividida en dos categorías: mayor exposición (residencia ubicada en zonas con nivel de ruido mayor o igual a 65 dB) y menor exposición (residencia ubicada en zonas con nivel de ruido menor a 65 dB). Para esta categorización, se utilizaron los mapas de ruido de la Secretaría Distrital de Ambiente, la caracterización previa de la zona realizada por un profesional en ingeniería ambiental y la evidencia reportada en la literatura científica.

Además de la encuesta de percepción, se incluyeron otras variables independientes relacionadas con la pérdida auditiva, como: la toma regular de medicamentos ototóxicos, el uso recreacional de audífonos, el uso de motocicleta, la asistencia a discotecas, el hábito de jugar al tejo, el de fumar, el antecedente de familiares con pérdida auditiva, el examen físico anormal del conducto auditivo externo y de la membrana timpánica en uno o en ambos oídos (la prueba de Mantel-Haenszel permitió identificar la confusión y analizar la variación en los coeficientes e intervalos de confianza de las membranas timpánicas y los conductos auditivos externos), la presencia de síntomas otológicos, la percepción de ruido en la vivienda, la molestia del ruido al desarrollar actividades intramurales o extramurales, y la afectación de la salud por exposición al ruido. También, se analizaron variables sociodemográficas como el sexo y la edad.

### **Análisis estadístico**

Se hizo un análisis descriptivo de las variables del estudio. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables nominales, y las medidas de tendencia central y dispersión para la variable cuantitativa de edad.

En el análisis bivariado, se calcularon las prevalencias y razones de prevalencia (RP) para la variable dependiente de disminución auditiva y las variables independientes. Se usó la prueba de  $\chi^2$ , se computaron los intervalos de confianza del 95 % y se estableció la significancia estadística con valores de probabilidad inferiores a 0,05. Se consideraron como posibles variables explicativas, la zona residencial de mayor exposición al ruido (> 65 dB) y las demás mencionadas.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariado mediante una regresión logística binaria para estimar las razones de probabilidad (*odds ratio*, OR) ajustadas, con intervalos de confianza del 95 % y valores de probabilidad inferiores a 0,05. Para la selección de variables, se utilizó el método por pasos hacia adelante de Wald y la pertinencia de cada una en el modelo. Se incluyeron las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado ( $p < 0,05$ ). La información se procesó con el *software* R, versión libre 2023.12.1+402.

### **Consideraciones éticas**

Los participantes firmaron un consentimiento informado en el cual se les explicaba la finalidad de la encuesta de percepción, la práctica de la otoscopia y la audiometría, el manejo de la información y su confidencialidad.

Los sujetos del estudio autorizaron el uso de sus datos por parte de la Secretaría Distrital de Salud para fines investigativos o académicos, con el compromiso de la protección de su identidad, privacidad e intimidad, de acuerdo con lo previsto en el decreto 1377 de 2013 que reglamenta la ley

1581 de 2012 (Política de protección de datos personales). El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Secretaría Distrital de Salud, registrado en la tabla maestra de investigaciones con el código SDSCTI20230003.

## Resultados

Entre el 2014 y el 2018, se realizaron 10.311 encuestas de percepción y tamizajes auditivos a personas entre los 18 y los 64 años, con un promedio de edad de 44 años (desviación estándar, DE =  $\pm$  13,7 años). Las mujeres fueron 6.984 (67,7 %) y los hombres, 3.327 (32,3 %). Todos los participantes residían en Bogotá y llevaban viviendo en la unidad habitacional 14,7 años, en promedio (DE =  $\pm$  12,9 años).

La afectación de la salud se midió considerando la función auditiva y la presencia de síntomas auditivos y extraauditivos. Según el tamizaje, la frecuencia de disminución auditiva fue del 35,4 %, con mayor afectación en ambos oídos; sin embargo, solo el 13,0 % del total de encuestados percibió no escuchar bien. Para las frecuencias altas de 4.000, 6.000 y 8.000 Hz, el 20,5 % de los participantes presentaron disminución auditiva en el oído izquierdo y, el 19,3 %, en el oído derecho; el 28,8 % reportó síntomas extraauditivos. Cabe resaltar que el 53,3 % de las personas refirieron antecedentes de enfermedades o síntomas otológicos.

En relación con la exposición al ruido, el 69,0 % de las personas reportaron molestias por el ruido proveniente de fuentes extramurales; y frente a los hábitos que pueden afectar la audición, el de mayor frecuencia fue el uso de audífonos (26,8 %) (cuadro 1).

En el análisis bivariado se usó la prueba de  $\chi^2$  con intervalos de confianza del 95 % y valores de probabilidad inferiores a 0,05. Se encontró que los factores ambientales más relacionados con un aumento en la prevalencia de la disminución auditiva fueron vivir en una zona de mayor exposición a ruido ( $\geq$  65 dB) y percibir molestia por ruido proveniente de fuentes extramurales. En cuanto a los factores de riesgo otológico, los principales fueron el consumo de medicamentos ototóxicos por más de dos meses y la presencia de anomalías en la membrana timpánica de ambos oídos. Respecto a las variables individuales, los hombres tuvieron mayor prevalencia de disminución auditiva en comparación con las mujeres, al igual que los participantes que fuman o fumaron en comparación con aquellos que no lo hicieron (cuadro 2).

Se aplicó el modelo de regresión logística con el método de selección de variables por pasos hacia adelante (*forward*) de Wald (21). En él, se incluyeron las variables que presentaron significancia estadística en el análisis bivariado ( $p < 0,05$ ). Como resultado, se encontró que percibir ruido en la vivienda, hábito de tejo y examen físico anormal del conducto auditivo externo de ambos oídos no fueron estadísticamente significativas, por lo cual no se incorporaron en el modelo final (cuadro 2).

Se concluyó que el modelo de regresión logística binaria es apropiado, dada la validación de los supuestos de linealidad, independencia, multicolinealidad y bondad de ajuste. Las variables ambientales con mayor asociación para el resultado de disminución auditiva fueron vivir en una zona de exposición a ruido mayor de 65 dB (OR = 1,50) (IC<sub>95%</sub>: 1,34-1,69). En las variables individuales, ser hombre presentó la mayor asociación (OR = 1,85)

(IC<sub>95%</sub>: 1,64-2,09) y la variable edad indicó que, por cada año de vida, el riesgo de presentar disminución auditiva aumentaba un 6 %. En cuanto a las variables otológicas, se observó que la mayor asociación con la disminución auditiva fue la del antecedente de síntomas otológicos como vértigo, otorrea, otitis, acúfenos, prurito y otalgia (OR = 1,86) (IC<sub>95%</sub>: 1,66-2,08) (cuadro 2).

**Cuadro 1.** Variables descriptivas ambientales, individuales y otológicas de la población participante

Variables de exposición	Total de encuestados (N = 10.311)	
	n (%)	n (%)
<b>Variables ambientales</b>	<b>Mayor exposición (≥ 65 dB)</b>	<b>Menor exposición (&lt; 65 dB)</b>
Zona de exposición a ruido en la vivienda	5.321 (51,6)	4.990 (48,4)
	<b>Sí</b>	<b>No</b>
¿Percibe ruido en la vivienda?	6.972 (67,6)	3.339 (32,4)
¿Le molesta el ruido proveniente de fuentes extramurales? <sup>a</sup>	7.113 (69,0)	3.198 (31,0)
<b>Variables individuales</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Sexo	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
	3.327 (32,3)	6.984 (67,7)
	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Uso recreacional de audífonos	2.760 (26,8)	7.551 (73,2)
Uso de moto	848 (8,2)	9.463 (91,8)
Concurrencia a discotecas	1.369 (13,3)	8.942 (86,7)
Concurrencia a tejo	562 (5,5)	9.749 (94,5)
¿Fuma o fumó?	1.546 (15,0)	8.765 (85,0)
¿Tiene algún familiar con pérdida auditiva?	1.246 (12,1)	9.065 (87,9)
¿Presenta síntomas extraauditivos por ruido? <sup>b</sup>	2.968 (28,8)	7.343 (71,2)
<b>Variables otológicas</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
	<b>Anormal</b>	<b>Normal</b>
Examen físico del conducto auditivo externo del oído derecho <sup>+</sup>	1.179 (11,4)	9.132 (88,6)
Examen físico del conducto auditivo externo del oído izquierdo <sup>+</sup>	1.154 (11,2)	9.157 (88,8)
Examen físico de la membrana timpánica del oído derecho <sup>+</sup>	1.438 (13,9)	8.873 (86,1)
Examen físico de la membrana timpánica del oído izquierdo <sup>+</sup>	1.371 (13,3)	8.940 (86,7)
Antecedente de síntomas otológicos <sup>c</sup>	5.496 (53,3)	4.815 (46,7)
	<b>Sí</b>	<b>No</b>
¿Ha recibido tratamiento con medicamentos ototóxicos por más de dos meses? <sup>d</sup>	368 (3,6)	9.943 (96,4)
¿Siente que escucha bien?	8.967 (87,0)	1.344 (13,0)
¿Siente que escucha mejor por algún oído?	2.649 (25,7)	7.662 (74,3)
¿Por cual oído escucha mejor?		
Derecho	1.557 (58,8)	
Izquierdo	1.092 (41,2)	
<b>Resultado del tamizaje auditivo (audiometría)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Disminución auditiva según el resultado del tamizaje	3.654 (35,4)	6.657 (64,6)
Disminución auditiva de las frecuencias 4.000 a 8.000 en el oído izquierdo	2.118 (20,5)	8.193 (79,5)
Disminución auditiva de las frecuencias 4.000 a 8.000 en el oído derecho	1.994 (19,3)	8.317 (80,7)
	<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral</b>
Lateralidad de la disminución auditiva	1.034 (28,3)	2.620 (71,7)
Disminución auditiva de las frecuencias 4.000 a 8.000	2.538 (61,7)	1.574 (38,3)

Fuente: Subdirección de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud. Línea aire, ruido y radiación electromagnética (2014-2018).

<sup>+</sup> El resultado de la prueba de Mantel-Haenszel muestra que no hay confusión y, al hacer análisis de la variación de los coeficientes y los intervalos de confianza, no varían los resultados.

<sup>a</sup> Actividades industriales, discotecas/bares, tráfico aéreo o terrestre, iglesias, pregoneo, comercio e instituciones educativas

<sup>b</sup> Presencia de tres síntomas o más de los siguientes: irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico, cefalea, dificultad de concentración e insomnio

<sup>c</sup> Vértigo, otorrea, otitis, acúfenos, prurito y otalgia

<sup>d</sup> Los medicamentos indagados fueron: furosemida, gentamicina, antituberculosos y aspirina.

**Cuadro 2.** Resultado del análisis bivariado y la regresión logística

<b>VARIABLES DE EXPOSICIÓN</b>	<b>Total de encuestados (N = 10.311)</b>	<b>Prevalencia de la disminución auditiva según las variables de exposición</b>	<b>Análisis bivariado</b>	<b>Regresión logística</b>
<b>VARIABLES AMBIENTALES</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>RP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>
Tipo de exposición a ruido				
Mayor exposición (> 65 dB)	5.321 (51,6)	2.114 (39,7)	1,28 (1,22-1,35)	1,50 (1,34-1,69)
Menor exposición (< 65 dB)	4.990 (48,4)	1.540 (30,9)	p = 0,000	p = 0,000
¿Le molesta el ruido proveniente de fuentes extramurales? <sup>a</sup>				
Sí	7.113 (69,0)	2.738 (38,5)	1,34 (1,26-1,43)	1,20 (1,01-1,41)
No	3.198 (31,0)	916 (28,6)	p = 0,000	p = 0,030
¿Percibe ruido en la vivienda?				
Sí	6.972 (67,6)	2.633 (37,8)	1,23 (1,16-1,31)	-
No	3.339 (32,4)	1.021 (30,6)	p = 0,000	
<b>VARIABLES INDIVIDUALES</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>RP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>
Sexo				
Hombres	3.327 (32,3)	1.393 (41,9)	1,29 (1,22-1,36)	1,85 (1,64-2,09)
Mujeres	6.984 (67,7)	2.261 (32,4)	p = 0,000	p = 0,000
¿Presenta síntomas extraauditivos por ruido? <sup>b</sup>				
Sí	2.968 (28,8)	1.271 (42,8)	1,32 (1,25-1,39)	1,32 (1,18-1,48)
No	7.343 (71,2)	2.383 (32,5)	p = 0,000	p = 0,000
¿Fuma o fumó?				
Sí	1.546 (15,0)	618 (40,0)	1,15 (1,07-1,23)	1,19 (1,02-1,39)
No	8.765 (85,0)	3.036 (34,6)	p = 0,000	p = 0,022
Edad <sup>c</sup>			-	1,06 (1,06-1,07)
Concurrencia a tejo				p = 0,000
Sí	562 (5,5)	266 (47,3)	1,36 (1,24-1,49)	-
No	9.749 (94,5)	3.388 (34,8)	p = 0,000	
<b>VARIABLES OTOLÓGICAS</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>RP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>
¿Ha presentado algún síntoma otológico? <sup>d</sup>				
Sí	5.496 (53,3)	2.258 (41,1)	1,41 (1,34-1,49)	1,86 (1,66-2,08)
No	4.815 (46,7)	1.396 (29,0)	p = 0,000	p = 0,000
Examen físico de membrana timpánica del oído derecho				
Anormal <sup>e</sup>	1.438 (13,9)	724 (50,3)	1,52 (1,43-1,61)	1,60 (1,33-1,92)
Normal	8.873 (86,1)	2.930 (33,0)	p = 0,000	p = 0,000
Examen físico de membrana timpánica del oído izquierdo				
Anormal	1.371 (13,3)	694 (50,6)	1,52 (1,44-1,62)	1,42 (1,18-1,72)
Normal	8.940 (86,7)	2.960 (33,1)	p = 0,000	p = 0,000
¿Ha recibido tratamiento con medicamento ototóxico por más de dos meses? <sup>f</sup>				
Sí	368 (3,6)	210 (57,1)	1,64 (1,50-1,80)	1,34 (1,03-1,74)
No	9.943 (96,4)	3.444 (34,6)	p = 0,000	p = 0,027
Examen físico del conducto auditivo externo del oído derecho				
Anormal <sup>g</sup>	1.179 (11,4)	512 (43,4)	1,26 (1,17-1,35)	-
Normal	9.132 (88,6)	3.142 (34,4)	p = 0,000	
Examen físico del conducto auditivo externo del oído izquierdo				
Anormal	1.154 (11,2)	511 (44,3)	1,29 (1,20-1,38)	-
Normal	9.157 (88,8)	3.143 (34,3)	p = 0,000	

RP: razones de prevalencia; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*

Fuente: Subdirección de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud. Línea aire, ruido y radiación electromagnética (2014-2018).

<sup>a</sup> Actividades industriales, discotecas/bares, tráfico aéreo o terrestre, iglesias, pregoneo, comercio e instituciones educativas

<sup>b</sup> Presencia de tres síntomas o más de los siguientes: irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico, cefalea, dificultad de concentración e insomnio

<sup>c</sup> Variable numérica analizada en la regresión logística

<sup>d</sup> Vértigo, otorrea, otitis, acúfenos, prurito y otalgia

<sup>e</sup> Las anomalías contempladas en membrana timpánica fueron: opaca, perforada, abultada, retraída o presencia de placas blancas.

<sup>f</sup> Los medicamentos indagados fueron: furosemida, gentamicina, antituberculosos y aspirina.

<sup>g</sup> Las anomalías contempladas para el conducto auditivo externo fueron: tapón de cerumen total, tapón de cerumen parcial y cuerpo extraño.

## Discusión

Este estudio tuvo como objetivo identificar el estado de salud auditiva de adultos entre los 18 y los 64 años residentes en Bogotá, y su asociación con la exposición a ruido ambiental y factores individuales y otológicos. El tamizaje auditivo (audiometría) es usado en programas de detección temprana

como una acción prioritaria, que debe realizarse en el transcurso de la vida, para la detección precoz, el diagnóstico oportuno y la atención integral de la hipoacusia, la discapacidad auditiva o ambas (22). De los 10.311 participantes, se obtuvo una frecuencia de disminución auditiva del 35,4 % aunque solo el 13,0 % percibía no escuchar bien. No obstante, la percepción del sonido es muy subjetiva (23). Algunas personas con pérdida auditiva niegan y tratan de ocultar esta disminución, ya que comúnmente se asocia con el envejecimiento (24), y otras puede que simplemente no la perciban (25).

En la regresión logística, la influencia de la variable sexo en la disminución auditiva es importante, ya que los hombres presentaron 1,85 veces más probabilidades de tenerla en comparación con las mujeres. Al respecto, en algunos trabajos, como el desarrollado por Cruickshanks *et al.* (26), en el que examinaron los factores de riesgo y los de protección contra enfermedades otológicas en una cohorte de 16.415 hispanos o latinos de cuatro ciudades de Estados Unidos, se encontró que los hombres son un 66 % más propensos a padecer una pérdida auditiva que las mujeres. Asimismo, en un estudio reciente desarrollado en China por Wang *et al.* (27), en el que participaron 1.140 hombres y 1.140 mujeres con edades entre los 18 y los 60 años, se informó que la prevalencia de pérdida auditiva de alta frecuencia es mayor en hombres (34,4 %) que en mujeres (13,8 %). Sin embargo, como señalan otros reportes, no está claro si esto se debe a que los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de estar expuestos a ruidos peligrosos en el lugar de trabajo.

En este estudio dirigido a población de 18 a 64 años, se encontró que, por cada año de vida de los participantes, aumentó un 6,0 % la disminución auditiva. Hernández *et al.* (2) informaron que las pérdidas auditivas pueden aumentar a partir de los 25 años debido a cambios fisiológicos propios de la edad; no obstante, esto puede variar a causa de factores endógenos o exógenos de cada individuo. En el estudio de carga global de morbilidad asociada con la prevalencia de pérdida auditiva y años vividos con discapacidad (llevado a cabo entre 1990 y 2019) (28), se encontró que el 62,1 % de las personas con pérdida auditiva eran mayores de 50 años.

Por otro lado, en una revisión de la literatura realizada por Cavallieri *et al.* (29), se resaltó el efecto ototóxico del cigarrillo y se evidenció que algunos estudios reportaban peores umbrales de audición en los fumadores en comparación con los no fumadores. A su vez, Dawes *et al.* (30) informaron que los fumadores actuales tienen mayores probabilidades de pérdida de audición que los que nunca habían fumado (OR = 1,15) (IC<sub>95%</sub>: 1,09-1,21). En el presente estudio, fumar o haber fumado también estuvo asociado significativamente con disminución auditiva (OR = 1,19) (IC<sub>95%</sub>: 1,02-1,39).

De las variables ambientales estudiadas, se observó que el residir en zonas de mayor exposición al ruido y la molestia por el ruido proveniente de actividades extramurales son factores de riesgo para la disminución auditiva. En relación con esto, Hong *et al.* (31) reportaron que los cambios en la audición están asociados con varios factores de riesgo modificables, incluida la exposición al ruido. Este factor ha cobrado importancia en las ciudades, según lo reportado por Hernández *et al.* (2), ya que el desarrollo de la industria trae consigo un incremento considerable del ruido, como el emitido por las maquinarias, los medios de transporte, etc., que contaminan el ambiente y son un elemento de riesgo para la salud de la población.

Paiva *et al.* encontraron que el 48,4 % de los 225 encuestados en São Paulo (Brasil) refirieron molestia relacionada con el ruido (32). Esto es similar a lo reportado en Querétaro (México), por Peñaloza *et al.* (33), donde el 40,48 % de los encuestados no se encontraba satisfecho con el ruido percibido en su colonia o barrio. Lo anterior también fue manifestado por los participantes de este estudio: el 67,6 % refirió percibir ruido en la vivienda y, de estos, el 57,5 % informó molestia en el desarrollo de sus actividades dentro de ella.

En el presente estudio, las variables otológicas estuvieron asociadas con disminución auditiva, pues las personas que presentaron algún síntoma, como acúfenos, vértigo, otalgia, otitis, otorrea o prurito, tuvieron mayor prevalencia de disminución auditiva. Al respecto, Swartz (34) indicó que los acúfenos y el vértigo se pueden asociar con hipoacusia, mientras que Morales *et al.* (35), reportaron que el 43 % de los pacientes que consultaron con antecedente de *tinnitus*, una enfermedad compleja y multifactorial, presentaron hipoacusia en la audiometría.

En el contexto nacional, en el trabajo ya mencionado de Serpa y Arenas, se informó que los participantes del estudio consultaron en su mayoría por pérdida auditiva (36,8 %; n = 85), *tinnitus* (24,7 %; n = 57) y vértigo (20,3 %; n = 47), y que uno de los factores de riesgo asociados con la pérdida auditiva neurosensorial es el vértigo ( $p = 0,031$ ) (Serpa C, Arenas W. Factores de riesgo asociados a pérdida auditiva neurosensorial en población adulta atendida en la IPS Fonomedical del municipio de Sincelejo en el primer semestre del año 2022 (trabajo de grado). Sincelejo: Universidad de Sucre; 2023).

En el estudio transversal de Pérez *et al.* (36), se buscó identificar los factores asociados con la otitis media crónica en 344 pacientes de dos centros de referencia en otología de Bogotá, a los que se les practicó evaluación otoscópica y audiométrica. Los pacientes presentaban algunos síntomas recurrentes de otitis media crónica, como pérdida de audición, secreción, *tinnitus* y anomalías en el equilibrio, relacionados con un deterioro significativo de la calidad de vida debido a dificultades de comunicación social y un menor rendimiento laboral.

En la misma línea, en el estudio realizado por Peñaranda *et al.* (37), cuyo objetivo fue describir la gravedad del *tinnitus* en pacientes con otitis media crónica, se encontraron alteraciones en los resultados audiométricos y de la calidad de vida; por esto, los autores recomiendan desarrollar estudios que utilicen métodos estandarizados para la evaluación de los factores asociados con la calidad de vida y la carga financiera de estas enfermedades.

Por otra parte, las anomalías encontradas en el examen de membrana timpánica de ambos oídos también están asociadas con disminución auditiva. Según revisiones, como la de Muñoz *et al.* (38), los pacientes con hipoacusia conductiva generalmente tienen alteraciones en la membrana timpánica, pero también, pueden encontrarse tapones de cera, dermatitis y micosis.

El tratamiento con medicamentos ototóxicos se asoció con la disminución auditiva de los participantes, específicamente, con el uso de furosemida, gentamicina, antituberculosos y aspirina; este último fue el de mayor consumo por parte de los participantes (2,9 %; n = 302). La información disponible sobre esta asociación es diversa: Swartz indica que ciertos medicamentos pueden provocar súbitamente una hipoacusia bilateral,

es decir, una pérdida rápida e inexplicable de la audición. Medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos —estreptomina y gentamicina— pueden destruir las células pilosas del órgano de Corti y provocar una sordera permanente; los salicilatos y diuréticos —como la furosemida o el ácido etacrínico— pueden provocar una pérdida transitoria de la audición a dosis altas; y otros, como el quimioterápico cisplatino, también están asociados con ototoxicidad (34,39). Como se ha descrito en la literatura, la ototoxicidad depende de varios factores, como la concentración del fármaco en el oído interno, las características del paciente, el uso concomitante de otros fármacos ototóxicos y el tratamiento previo con aminoglucósidos (40).

Otra de las variables analizadas en el presente estudio, fueron los síntomas extraauditivos que también se asociaron con disminución auditiva. El 42,8 % de las personas con alteraciones en el examen de tamizaje, refirieron tres o más síntomas de los siguientes: irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico, cefalea, dificultad de concentración e insomnio. Los hallazgos del presente estudio se relacionan con lo descrito por Quispe *et al.* en Perú, (41), quienes reportaron que el 26 % de los 380 participantes de la ciudad de Juliaca había presentado dolores de cabeza y, el 24 %, estrés, entre otros.

Por su parte, el estudio de Rahman *et al.* (42), realizado en Pakistán, reveló que los participantes de las ciudades de Jhang y Chiniot presentaron problemas de salud relacionados con el ruido, como molestia (53; 51 %), depresión (45; 47 %), mareos (61; 65 %), dolor de cabeza (67; 64 %), hipertensión (71; 56 %), pérdida de audición (53; 56 %), estrés fisiológico (65; 65 %), insomnio (81; 84 %) y *tinnitus* (70; 62 %).

Como se ha descrito, el aumento de la prevalencia de la disminución auditiva en la población estudiada en Bogotá está asociada con diferentes factores, como la edad, el sexo masculino, el hábito de tabaquismo, el uso de medicamentos ototóxicos y vivir en zonas de mayor exposición a ruido. Entre los afectados, es más frecuente encontrar síntomas otológicos y extraauditivos, y alteraciones en la membrana timpánica.

Los resultados obtenidos en el presente estudio contribuyen a la investigación de las causas de la disminución auditiva y pueden aportar a la generación de campañas enfocadas en la promoción del autocuidado de la salud auditiva, principalmente, en aquellas personas con factores de riesgo ambientales, individuales u otológicos, como los mencionados.

Se resalta la importancia de implementar tamizajes auditivos periódicos en la población de mayor riesgo, educar en la prevención de la automedicación de fármacos ototóxicos en la comunidad y diseñar estrategias para que estos solo sean prescritos por personal médico. Se destaca la importancia de desarrollar estudios con audiometrías clínicas para obtener resultados más sensibles, entre ellos, los relacionados con el promedio tonal auditivo.

A nivel intersectorial y sectorial, es pertinente promover la reducción del ruido, mediante estrategias para el control de las fuentes de emisión y la sensibilización sobre el ruido ambiental (capacitaciones, eventos masivos sobre la problemática del ruido, normas, prácticas que generen menor contaminación por ruido, difusión en medios de comunicación), dirigidas a los sectores comercial, industrial y educativo, espacios públicos y actores de movilidad, entre otros.

Una de las limitaciones de esta investigación es que, al tratarse de un estudio transversal, no es posible establecer una secuencia temporal entre

la exposición y el resultado que permita determinar causalidad. Asimismo, puede existir el riesgo de sesgo de recuerdo o memoria al mencionar los antecedentes de salud; sin embargo, tener una encuesta estructurada con categorías de respuesta cerrada, ayudó al control de dicho sesgo.

Este estudio tuvo un muestreo no probabilístico por conveniencia, en zonas de mayor y menor exposición a ruido de acuerdo con los mapas de Secretaría Distrital de Ambiente, en el cual la población aceptó participar voluntariamente.

Por otra parte, el uso de la información de una base con datos del 2014 al 2018 considera variables con condiciones que, en la actualidad, pueden haber cambiado por dinámicas ambientales, demográficas, epidemiológicas (como la pandemia de COVID-19) y comportamentales. Por lo anterior, se requiere desarrollar nuevos estudios que permitan documentar la situación actual, local y nacional.

No obstante, este trabajo presenta un panorama de la salud auditiva asociada con el ruido ambiental en la población adulta de Bogotá y constituye un insumo innovador para profundizar en las problemáticas relacionadas con este contaminante y priorizar intervenciones en las poblaciones más afectadas.

### Agradecimientos

Al equipo de la línea de aire, ruido y radiación electromagnética y al Comité de Ética de Investigación de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

A las subredes integradas de los servicios de salud E.S.E. Sur Occidente, Centro Oriente, Norte y Sur, y al talento humano que recolectó la información para esta investigación.

### Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Pautas para el cuidado y la audición. 2013. Fecha de consulta: 1 de noviembre 2021. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/folleto\\_pautas\\_cuidados\\_auditivos.pdf](https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/folleto_pautas_cuidados_auditivos.pdf)
2. Hernández-Peña O, Hernández-Montero G, López-Rodríguez E. Ruido y salud. Rev Cubana Med Milit. 2019;48:e431.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Audición sana y segura en el curso de vida. 2018. Fecha de consulta: 1 de enero 2024. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/audicion-sana-y-segura-en-el-curso-de-vida.aspx#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20audiencia%20sana%3E,y%20estilos%20de%20vida%20saludable>
4. Organización Mundial de la Salud. Sordera y pérdida de la audición. 2023. Fecha de consulta: 15 de septiembre de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.
5. Organización Mundial de la Salud. La OMS advierte que, según las previsiones, una de cada cuatro personas presentará problemas auditivos en 2050. 2021. Fecha de consulta: 12 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/02-03-2021-who-1-in-4-people-projected-to-have-hearing-problems-by-2050>
6. Organización Mundial de la Salud. Nueva norma de la OMS y la UIT para prevenir la pérdida de audición en más de 1.100 millones de jóvenes. 2019. Fecha de consulta: 1 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/12-02-2019-new-who-itu-standard-aims-to-prevent-hearing-loss-among-1.1-billion-young-people>
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de la salud auditiva y comunicativa en Colombia convenio 519 de 2015. 2015. Fecha de consulta: 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Ruido-excesivo-en-entornos-una-de-las-principales-causas-para-perdida-auditiva.aspx#:~:text=En%20el%20pa%C3%ADs%20cerca%20de%20un%2014%20por%20ciento>

8. Secretaría Distrital de Salud. Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud para el distrito capital. 2018. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-bogota-2018.pdf>
9. Secretaría Distrital de Ambiente. Ruido. Fecha de consulta: 1 de octubre de 2022. Disponible en: <https://ambientebogota.gov.co/ruido>
10. Germán M, Santillán A. Del concepto del ruido urbano al de paisaje sonoro. *Revista Bitácora Urbano Territorial*. 2006;10:39-52.
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8321 de 1983. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 1983.
12. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial. Resolución 627 de 2006. Bogotá, D.C.: Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial; 2006.
13. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. Hipoacusia laboral por exposición a ruido: evaluación clínica y diagnóstico. 2019. Fecha de consulta: 1 de junio de 2020. Disponible en: [https://www.insst.es/documents/94886/327166/ntp\\_287.pdf/564df338-a132-4cd2-9a3c-c8ebf2c81253](https://www.insst.es/documents/94886/327166/ntp_287.pdf/564df338-a132-4cd2-9a3c-c8ebf2c81253)
14. Lie A, Skogstad M, Johannessen H, Tynes T, Sivesind I, Nordby, K, *et al.* Occupational noise exposure and hearing: A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;89:531-372. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1083-5>
15. Zhou J, Shi Z, Zhou L, Hu Y, Zhang M. Occupational noise-induced hearing loss in China: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e039576. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039576>
16. Sierra D, Bedoya E. Prevalencia de hipoacusia neurosensorial inducida por ruido en empresas del sector maderera de la ciudad de Cartagena. *NOVA*. 2016;14:47-56. <https://doi.org/10.22490/24629448.1726>
17. Cano C, Borda M, Arciniegas A, Parra J. Problemas de la audición en el adulto mayor, factores asociados y calidad de vida: estudio SABE, Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2014;34:574-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2352>
18. Izquierdo Y, Hernández G, Alfonso E. Caracterización epidemiológica de la hipoacusia neurosensorial en adultos mayores de 60 años. *Rev Cubana Otorrinolaringol Cabeza y Cuello*. 2020;4.
19. Hernández L, Quiroz L, Corredor C, Rico V, Rugeles C, Deluque D, *et al.* Efectos auditivos y extraauditivos por exposición al ruido ambiental en docentes de las localidades de Fontibón y Engativá. Bogotá, D.C., 2010. *Revista de Investigaciones en Seguridad Social y Salud*. 2010;17:55-66. <https://doi.org/10.56085/20277970.70>
20. Quiroz L, Hernández L, Corredor J, Rico V, Rugeles C, Medina K. Efectos auditivos y neuropsicológicos por exposición a ruido ambiental en escolares, en una localidad de Bogotá, 2010. *Rev Salud Pública*. 2013;15:116-28.
21. International Business Machines Corporation - IBM. Métodos de selección de variables en el análisis de regresión logística. 2021. Fecha de consulta: 1 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/es/spss-statistics/27.0.0?topic=regression-logistic-variable-selection-methods>
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Somos todo oídos. 2013. Fecha de consulta: 1 de octubre 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/manual-buenas-practicas-salud-auditiva-comunicativa.pdf>
23. Kepplinger S, Liebetrau J, Claus T, Pharow P. Perspectives about personalization for mHealth solutions against noise pollution. *Stud Health Technol Inform*. 2017;237:188-92.
24. Blake W, Debara T, Merson M, O'Donoghue G. Global hearing health care: New findings and perspectives. *Lancet*. 2017;390:2503-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31073-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31073-5)
25. Aline M, Ventas A, Ribeiro A, Morsch P, Hundertmarck A, Gonçalves A. Development and accuracy of a hearing screening application. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87:711-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.03.009>
26. Cruickshanks K, Dhar S, Dinces E, Fifer R, González F, Heiss G, *et al.* Hearing Impairment prevalence and associated risk factors in the hispanic community health study/study of Latinos. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:641-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0889>

27. Wang Q, Wang X, Yang L, Han K, Huang Z, Wu H. Sex differences in noise-induced hearing loss: A cross-sectional study in China. *Biol Sex Differ.* 2021;12:24. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00369-0>
28. Global Burden of Disease - GBD. 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;397:996-1009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00516-X)
29. Cavallieri G, Alcarás P, Corazza M, Corazza L. Audição em fumantes: uma revisão. *Rev CEFAC.* 2017;19:406-16. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201719310016>
30. Dawes P, Cruickshanks K, Moore D, Edmondson M, McCormack A, Fortnum H, *et al.* Cigarette smoking, passive smoking, alcohol consumption, and hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2014;15:663-74. <https://doi.org/10.1007/s10162-014-0461-0>
31. Hong JP, Myung HY, Sook YW, Seon WK, Yang SC. Prevalence of hearing loss and associated factors in subjects with normal otoscopy: A national cross-sectional study. *Int J Audiol.* 2017;56:951-7. <https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1373866>
32. Paiva K, Alves M, Trombetta P. Exposure to road traffic noise: Annoyance, perception and associated factors among Brazil's adult population. *Sci Total Environ.* 2019;650:978-86. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.041>
33. Peñaloza I, Flores A, Hernández M. Contaminación acústica en la zona 3 de la ciudad de Querétaro: comparación de los niveles de ruido reales y los apreciados por los habitantes. *Entreciencias: Diálogos en la Sociedad del Conocimiento.* 2016;4:39-56.
34. Swartz MH. Oído y nariz. *Tratado de semiología anatomía y exploración física.* Eight edition. Madrid: Elsevier Health Sciences; 2021. p. 228-47.
35. Morales B, Sepúlveda T, Jury C, Bestwick M, Valdés R, Leiva R. Caracterización de los pacientes con tinnitus y hallazgos audiométricos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2020;80:461-8. <https://doi.org/10.4067/S0718-48162020000400461>
36. Pérez L, Peñaranda D, Moreno S, Otoya A, Gutiérrez L, García J, *et al.* Associated factors, health-related quality of life, and reported costs of chronic otitis media in adults at two otologic referral centers in a middle-income country. *PLoS ONE.* 2020;15:e0244797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244797>
37. Peñaranda D, García M, Pérez L, Moreno S, Otoya A, García J, *et al.* Analysis of tinnitus severity and associated factors in patients with chronic otitis media in a low- to middle-income country. *Int J Audiol.* 2021;62:913-9. <https://doi.org/10.1080/14992027.2022.2089926>
38. Muñoz F, Carnevale C, Bejarano N, Ferrán L, Mas-Mercant S, Sarría P. Manejo de hipoacusia neurosensorial súbita en atención primaria. *Medicina de familia SEMERGEN.* 2014;40:149-54. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.08.001>
39. Martínez R, García J, Bellido J, Palou J, Gómez J, Villavicencio H. Diuréticos de asa y ototoxicidad. *Actas Urol Esp.* 2007;31:1189-92.
40. Quintero J, Hernández MdC, De León N, Meléndez L. Ototoxicidad y factores predisponentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2018;90:111-31.
41. Quispe Mamani JC, Roque Guizada CE, Rivera Mamani GF, Rivera Mamani FA, Romaní Claros A. Impacto de la contaminación sonora en la salud de la población de la ciudad de Juliaca, Perú. *Ciencia Latina.* 2021;5:311-37. Fecha consulta: 20 de mayo de 2024. <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/228>
42. Rahman z, Ahmad I, Zeeshan N, Ilic P, Imran M, Farhan M. Urban noise assessment and its nonauditory health effects on the residents of Chiniot and Jhang, Punjab, Pakistan. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28:54909-21. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14340-4>

Artículo original

## Prevalencia de la resistencia a macrólidos y aminoglucósidos en los complejos *Mycobacterium avium* y *M. abscessus* y en *Mycobacterium chelonae* identificados en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre el 2018 y el 2022

Claudia Llerena, Yanelly Angélica Valbuena, Angie Paola Zabaleta, Angélica Nathalia García

Grupo de Micobacterias, Laboratorio Nacional de Referencia, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** *Mycobacterium chelonae* y los complejos *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*, son agentes patógenos emergentes causantes de micobacteriosis. El tratamiento de esta infección depende de la especie y la subespecie identificadas. Los fármacos de elección son los macrólidos y aminoglucósidos, contra los cuales se ha reportado resistencia; por esta razón, el determinar el perfil de sensibilidad le permite al médico tratante comprender mejor el pronóstico y la evolución de estas infecciones. **Objetivo.** Describir los perfiles de sensibilidad ante macrólidos y aminoglucósidos, de los cultivos identificados como complejo *Mycobacterium avium*, complejo *M. abscessus* o especie *M. chelonae*, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias durante los años 2018 a 2022.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio descriptivo del perfil de sensibilidad a macrólidos y aminoglucósidos, de los cultivos identificados como complejo *M. avium*, complejo *M. abscessus* o *M. chelonae*, mediante la metodología GenoType® NTM-DR.

**Resultados.** Los cultivos del complejo *M. avium* fueron 159 (47,3 %), de los cuales, 154 (96,9 %) fueron sensibles y 5 (3,1 %) resistentes a los macrólidos; todos fueron sensibles a los aminoglucósidos. Del complejo *M. abscessus* se estudiaron 125 (37,2 %) cultivos, 68 (54,4 %) resultaron sensibles y 57 (45,6 %) resistentes a los macrólidos; solo un cultivo (0,8 %) fue resistente a los aminoglucósidos. De *M. chelonae* se analizaron 52 cultivos (15,5 %), todos sensibles a los macrólidos y aminoglucósidos.

**Conclusiones.** En las tres especies de micobacterias estudiadas, la resistencia contra la amikacina fue la menos frecuente. La identificación de las subespecies y los perfiles de sensibilidad permiten instaurar esquemas de tratamiento adecuados, especialmente en las micobacteriosis causadas por *M. abscessus*.

**Palabras clave:** micobacterias no tuberculosas; infecciones por *Mycobacterium*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium abscessus*; macrólidos; aminoglucósidos; terapéutica; diagnóstico.

### Prevalence of resistance to macrolides and aminoglycosides in *Mycobacterium avium*, *M. abscessus*, and *M. chelonae* identified in the *Laboratorio Nacional de Referencia* of Colombia from 2018 to 2022

**Introduction.** The *Mycobacterium chelonae* species and the *M. avium* and *M. abscessus* complexes are emerging pathogens that cause mycobacteriosis. Treatment depends on the species and subspecies identified. The drugs of choice are macrolides and aminoglycosides. However, due to the resistance identified to these drugs, determining the microbe's sensitivity profile will allow clinicians to improve the understanding of the prognosis and evolution of these pathologies.

**Objective.** To describe the macrolide and aminoglycoside susceptibility profile of cultures identified by Colombia's *Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacteria* from 2018 to 2022, as *Mycobacterium avium* complex, *M. abscessus* complex, and *M. chelonae*

**Materials and methods.** This descriptive study exposes the susceptibility profile to macrolides and aminoglycosides of cultures identified as *M. avium* complex, *M. abscessus* complex, and *M. chelonae* using the GenoType® NTM-DR method.

**Results.** We identified 159 (47.3 %) cultures as *M. avium* complex, of which 154 (96.9 %) were sensitive to macrolides, and 5 (3.1 %) were resistant; all were sensitive to aminoglycosides. From the 125 (37.2 %) cultures identified as *M. abscessus* complex, 68 (54.4 %) were sensitive to macrolides, 57 (45.6 %) were resistant to aminoglycosides, and just one (0.8 %) showed resistance to aminoglycosides. The 52 cultures (15.5 %) identified as *M. chelonae* were sensitive to macrolides and aminoglycosides.

**Recibido:** 29/08/2023

**Aceptado:** 11/03/2024

**Publicado:** 12/03/2024

#### Citación:

Llerena C, Valbuena YA, Zabaleta AP, García AN. Prevalencia de la resistencia a macrólidos y aminoglucósidos en los complejos *Mycobacterium avium* y *M. abscessus* y en *Mycobacterium chelonae* identificados en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre el 2018 y el 2022. *Biomédica*. 2024;44:182-90. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7197>

#### Correspondencia:

Claudia Llerena, Grupo de Micobacterias, Laboratorio Nacional de Referencia, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia  
Teléfono: +57 (601) 220 7700, extensión 1260  
cllerena@ins.gov.co

#### Contribución de los autores:

Todas las autoras participaron en la realización de las pruebas de laboratorio, la depuración y el análisis de la información, y la redacción del documento.

#### Financiación:

Todos los recursos fueron del presupuesto del Grupo de Micobacterias de la Dirección de Redes en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con personas o instituciones relacionadas con los resultados presentados en este trabajo.

**Conclusions.** The three studied species of mycobacteria have the least resistance to Amikacin. Subspecies identification and their susceptibility profiles allow the establishment of appropriate treatment schemes, especially against *M. abscessus*.

**Keywords:** Non-tuberculous mycobacteria; *Mycobacterium* infections; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium abscessus*; macrolides; aminoglycosides; therapeutics; diagnosis.

La especie *Mycobacterium chelonae* y los complejos *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus* son agentes patógenos emergentes presentes en el medio ambiente que causan enfermedades respiratorias o infecciones localizadas en piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones, entre otras, las cuales pueden ser diseminadas en personas con inmunosupresión.

El complejo *M. avium* incluye las especies *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. boucherdurhonense*, *M. vulneris* y *M. arosiense*, clasificadas en el grupo III de Runyon como de crecimiento lento y no cromógenas. El complejo *M. abscessus* está compuesto por *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* y *M. abscessus* subsp. *masiliense*, y junto con *M. chelonae*, están clasificadas en el grupo IV de Runyon como especies de crecimiento rápido (1-3).

El tratamiento de estas infecciones depende de la especie identificada y la correlación de estos hallazgos con las manifestaciones clínicas. Los fármacos de elección son los macrólidos, cuyo efecto es bacteriostático, aunque en dosis elevadas, pueden comportarse como bactericidas. La claritromicina es uno de los más efectivos contra el complejo *M. avium* y *M. chelonae*. Los aminoglucósidos como la amikacina también son utilizados porque tienen actividad bactericida (4).

Los complejos *M. avium* y *M. abscessus* junto con *M. chelonae* son microorganismos que han desarrollado una resistencia natural o adquirida a los fármacos. La primera se debe a que las micobacterias no tuberculosas poseen características especiales para tolerarlos y la segunda es consecuencia de una exposición no controlada que ocasiona falla terapéutica. Por tal razón, cuando una persona se somete a estos tratamientos, es necesario combinar más de dos medicamentos, cuyo tiempo de administración depende de la evolución clínica y bacteriológica; esta última se evalúa mediante cultivo: si es negativo por más de seis meses, la persona se considera curada. (5-8).

Es muy relevante tener la identificación correcta de la especie. Por ejemplo, en una revisión sistemática de Diel *et al.*, se documentó una tasa de mortalidad superior al 25 % en cinco años por especies del complejo *M. avium*. Se conoce que especies como *M. abscessus* y *M. chelonae* tienen similitudes genéticas que dificultan su identificación mediante pruebas de laboratorio y que pueden llevar a suministrar un tratamiento incorrecto, pues *M. abscessus* presenta altas tasas de resistencia a los fármacos: las subespecies *abscessus* y *bolletii* tienen resistencia intrínseca a los macrólidos. Aunque son pocos los métodos de laboratorio que proporcionan esta información, es fundamental fortalecer la vigilancia de la resistencia a fármacos en estas micobacterias (8-10).

El presente estudio tiene como objetivo describir las especies, las subespecies y los respectivos perfiles de sensibilidad a macrólidos y aminoglucósidos de los cultivos identificados como complejo *M. avium*, complejo *M. abscessus* o *M. chelonae*, en el Laboratorio Nacional de

Referencia de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud de Colombia, durante los años 2018 a 2022, utilizando la metodología GenoType® NTM-DR.

### Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo con los cultivos identificados como complejo *M. avium*, complejo *M. abscessus* o *M. chelonae* en el Instituto Nacional de Salud de Colombia en el marco del proceso de vigilancia de micobacterias no tuberculosas que adelantó el Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias durante los años 2018 a 2022.

Los cultivos crioconservados se recuperaron en medio de cultivo líquido MGIT™ (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) que contiene caldo Middlebrook 7H9 y suplementos para potenciar el crecimiento. El proceso de incubación se hizo en el equipo Bactec™ MGIT™. Se seleccionaron los cultivos previamente identificados como complejo *M. avium*, complejo *M. abscessus* o *M. chelonae*. No se excluyó ningún cultivo del periodo seleccionado.

Cuando se observó crecimiento en el medio de cultivo, se procedió con la extracción de ADN, empleando el kit de Genolyse®. Se hizo la prueba para detectar genes relacionados con la resistencia a los macrólidos y aminoglucósidos mediante el kit GenoType® NTM-DR V. 1.0, siguiendo las instrucciones del fabricante. Esta técnica se fundamenta en la amplificación del ADN de interés, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, y en la visualización de los productos de amplificación, mediante hibridación en tiras de nitrocelulosa. La técnica permite identificar las subespecies del complejo *M. avium*, que son: *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*; en el complejo *M. abscessus*, las subespecies son *abscessus*, *bolletii* y *masiliense*; y, finalmente, la especie *M. chelonae*. Además, permite evaluar el gen *erm* para establecer la sensibilidad a los macrólidos en los miembros del complejo *M. abscessus* y, el gen *rrl*, para las demás especies. Para identificar la resistencia a los aminoglucósidos, se usa el gen *rrs*. (11).

Como control interno, se usó la cepa ATCC® 15769™, correspondiente a *M. avium* subsp. *M. avium*. Las etapas de extracción, amplificación e hibridación se ejecutaron según los métodos del Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias.

Las fuentes de información fueron el formato único de vigilancia de micobacterias y la base de datos del biobanco del Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias del Instituto. Las variables analizadas fueron: especie o subespecie identificadas, tipo de muestra sembrada (pulmonar, cuando era esputo, lavado bronquial o broncoalveolar, aspirado o lavado gástrico, o biopsia de pulmón; piel para muestras de biopsia o secreción de piel; y muestras extrapulmonares que incluían biopsias o secreciones de órganos, líquidos, sangre y materia fecal), y el perfil de sensibilidad a los macrólidos (claritromicina, azitromicina) y los aminoglucósidos (kanamicina, amikacina y gentamicina).

### Resultados

Durante los años 2018 a 2022, se recibieron 336 aislamientos. De estos, 159 (47,3 %) correspondían al complejo *M. avium*, 125 (37,2 %) al complejo *M. abscessus* y 52 (15,5 %) a *M. chelonae*.

Se identificó el complejo *M. avium* en 125 (78,6 %) aislamientos de muestras pulmonares, en 28 (17,6 %) extrapulmonares y en 6 (3,8 %)

muestras de piel. Del total, 154 (96,8 %; IC<sub>95%</sub>: 92,8-98,9) fueron sensibles a macrólidos y 5 (3,1 %; IC<sub>95%</sub>: 1,0-7,2) fueron resistentes; todos estos aislamientos fueron sensibles a los aminoglucósidos (100 %; IC<sub>95%</sub>: 97,7-100).

Desagregando por especies del complejo *M. avium*, se encontró *M. intracellulare* en 84 (83,2 %) aislamientos de origen pulmonar, 15 (14,9 %) en muestras extrapulmonares y 2 (2 %) en piel; 98 cepas (97 %; IC<sub>95%</sub>: 91,6-99,4) fueron sensibles a los macrólidos y, 101 (100 %; IC<sub>95%</sub>: 96,4-100), a los aminoglucósidos. *Mycobacterium avium* se identificó en 25 (61 %) cultivos de muestras pulmonares, en 12 (29,3 %) extrapulmonares y en 4 (9,8 %) de piel; 39 cultivos (95,1 %; IC<sub>95%</sub>: 83,5-99,4) fueron sensibles a los macrólidos y 41 (100 %; IC<sub>95%</sub>: 91,4-100) a los aminoglucósidos. *Mycobacterium chimaera* se identificó en 16 (94 %) aislamientos de origen pulmonar y en una (6 %) muestra extrapulmonar; todos fueron sensibles a los fármacos evaluados (100 %; IC<sub>95%</sub>: 91,4-100) (cuadro 1).

El complejo *M. abscessus* se aisló en 90 (72 %) muestras pulmonares, en 29 (23,2 %) de piel, en 4 (3,2 %) de líquido cefalorraquídeo y biopsias extrapulmonares, y en 2 (1,6 %) que no tenían dato de origen; 68 (54,4 %; IC<sub>95%</sub>: 45,3-63,5) aislamientos fueron sensibles a los macrólidos y 124 (99,2 %; IC<sub>95%</sub>: 95,6-99,9) a los aminoglucósidos.

Discriminando por subespecies, se aisló *M. abscessus* en 50 (79,4 %) muestras pulmonares, en 12 (19 %) de piel y en una (1,6 %) de médula ósea; 19 (30,2 %; IC<sub>95%</sub>: 18,0-42,3) fueron sensibles a los macrólidos y 63 (100 %; IC<sub>95%</sub>: 94,3-100) a los aminoglucósidos. La subespecie *massiliense* se identificó en 30 (62,5 %) cultivos de muestras pulmonares, en 15 (31,3 %) de piel, en 2 (4,2 %) de líquido cefalorraquídeo y en una (2,1 %) que no tenía dato de origen; todas (100 %; IC<sub>95%</sub>: 92,6-100) fueron sensibles a los macrólidos y 48 (100%; IC<sub>95%</sub>: 92,6 - 100) a los aminoglucósidos. En la subespecie *bolletii*, 10 (71,4 %) aislamientos fueron de origen pulmonar, 2 (14,3 %) de piel, uno (7,1 %) de secreción ganglionar y uno (7,1 %) no tenía el dato; solo un cultivo (7,1 %; IC<sub>95%</sub>: 0,2-33,9) fue sensible a los macrólidos y 14 (100 %; IC<sub>95%</sub>: 76,8-100) a los aminoglucósidos (cuadro 2).

Se aisló *M. chelonae* en 45 (86,6 %) muestras pulmonares, en 5 (9,6 %) de piel, en una (1,9 %) de tejido ocular y en una (1,9 %) sin el dato; todos los aislamientos fueron sensibles a los macrólidos y los aminoglucósidos (100%; IC<sub>95%</sub>: 93,1-100) (cuadro 3).

## Discusión

Los estudios realizados en diversos países demuestran que las especies de *Mycobacterium* no tuberculosas más prevalentes son las pertenecientes al complejo *M. avium*, seguidas de las del complejo *M. abscessus*, igual a lo observado en este trabajo (12-14).

En 2021, Mora *et al.* describieron el comportamiento epidemiológico y clínico de las micobacteriosis en Latinoamérica, y reportaron a *M. avium* como la causa más frecuente (15). Este hallazgo es igual a lo descrito en 2019 por Maurer *et al.*, quienes identificaron a *M. intracellulare* y *M. avium* como las micobacterias más comunes, similar a lo aquí descrito. Informaron una resistencia a la claritromicina de 4,63 % y a la amikacina de 10,19 %, sin diferencias significativas entre las especies *M. intracellulare* y *M. avium* (16).

**Cuadro 1.** Casos de micobacteriosis causados por el complejo *Mycobacterium avium* y su perfil de sensibilidad (Colombia, 2018-2022)

<b>Complejo <i>Mycobacterium avium</i></b>					
<b>Especie identificada y tipo de muestra</b>	<b>Macrólidos</b>			<b>Aminoglucósidos</b>	
	<b>(claritromicina, azitromicina)</b>		<b>(kanamicina, amikacina, gentamicina)</b>		
<b><i>M. intracellulare</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	84 (83,2)	81 (96,4)	3 (3,6)	84 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	15 (14,9)	15 (100)	0 (0)	15 (100)	0 (0)
Piel	2 (2,0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Subtotal	101 (100,0)	98 (97)	3 (3)	101 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 91,6-99,4	IC <sub>95%</sub> : 0,6 -8,4	IC <sub>95%</sub> : 96,4-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-3,6
<b><i>M. avium</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	25 (61)	23 (92)	2 (8)	25 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	12 (29,3)	12 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)
Piel	4 (9,8)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Subtotal	41 (100)	39 (95,1)	2 (4,9)	41 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 83,5-99,4	IC <sub>95%</sub> : 0,6-16,5	IC <sub>95%</sub> : 91,4-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-8,6
<b><i>M. chimaera</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	16 (94)	16 (100)	0 (0)	16 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	1 (6)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Subtotal	17 (100)	17 (100)	0 (0)	17 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 80,5-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-19,5	IC <sub>95%</sub> : 80,5-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-19,5
<b>Total</b>	<b>159 (100)</b>	<b>154 (96,8)</b>	<b>5 (3,1)</b>	<b>159 (100)</b>	<b>0 (0)</b>
		IC <sub>95%</sub> : 92,8-98,9	IC <sub>95%</sub> : 1,0-7,2	IC <sub>95%</sub> : 97,7-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-2,3

IC: intervalo de confianza

**Cuadro 2.** Casos de micobacteriosis causados por el complejo *Mycobacterium abscessus* y su perfil de sensibilidad (Colombia, 2018-2022)

<b>Complejo <i>Mycobacterium abscessus</i></b>					
<b>Especie identificada y tipo de muestra</b>	<b>Macrólidos</b>			<b>Aminoglucósidos</b>	
	<b>(claritromicina, azitromicina)</b>		<b>(kanamicina, amikacina, gentamicina)</b>		
<b>Subsp. <i>M. abscessus</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	50 (79,4)	15 (30)	35 (70)	50 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	12 (19)	4 (33,3)	8 (66,7)	12 (100)	0 (0)
Piel	1 (1,6)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Subtotal	63 (100)	19 (30,2)	44 (69,8)	63 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 18,0-42,3	IC <sub>95%</sub> : 57,7-81,9	IC <sub>95%</sub> : 94,3-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-5,7
<b>Subsp. <i>M. massiliense</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	30 (62,5)	30 (100)	0 (0)	29 (96,7)	1 (3,3)
Piel	15 (31,3)	15 (100)	0 (0)	15 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	2 (4,2)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Sin dato	1 (2,1)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Subtotal	48 (100)	48 (100)	0 (0)	47 (97,9)	1 (2,1)
		IC <sub>95%</sub> : 92,6-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-7,4	IC <sub>95%</sub> : 88,9-99,9	IC <sub>95%</sub> : 0,05-11,1
<b>Subsp. <i>M. bolletii</i></b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>	
<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pulmonar	10 (71,4)	1 (10)	9 (90)	10 (100)	0 (0)
Piel	2 (14,3)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	1 (7,1)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Sin dato	1 (7,1)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Subtotal	14 (100)	1 (7,1)	13 (92,8)	14 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 0,2-33,9	IC <sub>95%</sub> : 66,1-99,8	IC <sub>95%</sub> : 76,8-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-23,2
<b>Total</b>	<b>125 (100)</b>	<b>68 (54,4)</b>	<b>57 (45,6)</b>	<b>124 (99,2)</b>	<b>1 (0,8)</b>
		IC <sub>95%</sub> : 45,3-63,5	IC <sub>95%</sub> : 36,5-54,7	IC <sub>95%</sub> : 95,6-99,9	IC <sub>95%</sub> : 0,02-4,4

IC: intervalo de confianza

**Cuadro 3.** Casos de micobacteriosis causados por *M. chelonae* y su perfil de sensibilidad (Colombia, 2018-2022)

<i>Mycobacterium chelonae</i>					
Especie identificada y tipo de muestra	Macrólidos (claritromicina, azitromicina)			Aminoglucósidos (kanamicina, amikacina, gentamicina)	
	n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)
<i>M. chelonae</i>					
Pulmonar	45 (86,6)	45 (100)	0 (0)	45 (100)	0 (0)
Piel	5 (9,6)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)
Extrapulmonar	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Sin dato	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Total	52 (100)	52 (100)	0 (0)	52 (100)	0 (0)
		IC <sub>95%</sub> : 93,1-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-6,8	IC <sub>95%</sub> : 93,1-100	IC <sub>95%</sub> : 0,0-6,8

IC: intervalo de confianza

En una revisión sistemática publicada en 2021, se registró resistencia a la claritromicina del 9,0 % (IC<sub>95%</sub>: 3,0-17,0%), en el grupo de aislamientos clínicos del complejo *M. avium* (17). Wetzstein *et al.*, en una cohorte de 85 pacientes, identificaron una resistencia a los macrólidos del 1,2 % (IC<sub>95%</sub>: 0,7-7,3) y destacaron que este hallazgo se relacionaba con la positividad de los cultivos realizados durante el seguimiento de los casos. Sin embargo, en este trabajo no se encontró resistencia a los aminoglucósidos (18). En 2018, Litvinov *et al.* evidenciaron resistencia a los macrólidos del 4,3 % y a la amikacina del 9,3 %, en una muestra de 363 cultivos (19). En el Hospital de Pulmón de Shanghái, de enero de 2019 a mayo de 2020, se obtuvieron 45 aislamientos de *M. avium* y 242 de *M. intracellulare*, cuya sensibilidad a la claritromicina fue de 88,89 % y 91,32 %, respectivamente, sin diferencias significativas entre las especies (p=0,601) (14).

Los datos de este estudio para Colombia son similares a los reportados por otros autores y se destaca que todos los cultivos del complejo *M. avium* fueron sensibles a la amikacina, igual a lo descrito por Wetzstein *et al.* (18).

Previamente, se ha reportado que el mayor porcentaje de micobacteriosis pulmonares son causadas por el complejo *M. abscessus*, el cual se considera de importancia en salud pública por ser las bacterias de este complejo un grupo que presenta gran resistencia a los antibióticos. Recientemente, se describió su transmisión de persona a persona en individuos con fibrosis quística, aumentando su morbilidad y mortalidad. La subespecie más aislada es *M. abscessus*, seguida de *M. massiliense* y, en baja proporción, *M. bolletii*, similar a los datos encontrados en el presente estudio (20-25).

En 2020, Weng *et al.* reportaron que en Taiwán, la sensibilidad a los macrólidos era del 53 al 93 % a la claritromicina, del 52 % a la azitromicina y del 93 al 96 % a la amikacina; en Japón, se encontró una sensibilidad del 62 al 69 %, en Corea del Sur, del 78 %, en Tailandia, del 52 al 92 %, y en China, del 99 al 100 %; en Europa fue del 49 al 85 % y algunos países de América tienen una sensibilidad del 85 % (23). En Venezuela, en un estudio realizado en cultivos obtenidos de 2004 a 2009, se encontró por subespecies una sensibilidad a amikacina del 100 %, una resistencia a ciprofloxacina del 86 % en *M. abscessus*, del 66 % en *M. massiliense* y del 100 % en *M. bolletii* (26). En el 2021, en China se reportó resistencia inducida a la claritromicina del 65 % en *M. abscessus* y del 2 % en *M. massiliense*; y una resistencia adquirida del 17 % para *M. abscessus* y del 8 % para *M. massiliense*; para la amikacina la sensibilidad fue del 94 % (25).

En un estudio realizado en Shanghái, con cultivos obtenidos del 2014 al 2018, encontraron una sensibilidad a la amikacina del 96,9 % para *M.*

*abscessus* y del 100,0 % para *M. massiliense*; la resistencia a claritromicina fue de 68,8 % para *M. abscessus* y más del 80 % de las cepas de la subespecie *M. massiliense* fueron sensibles. En este estudio no se identificó *M. bolletii* (24).

En general, los datos mencionados muestran una sensibilidad mayor del 90 % del complejo *M. abscessus* a la amikacina. En el caso de la claritromicina, se observan variaciones que pueden estar relacionadas con la diferencia en el número de cultivos estudiados en cada uno de estos trabajos y la epidemiología de las micobacteriosis en cada región o país. Sin embargo, se resalta que la gran resistencia de las subespecies *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. massiliense* a este fármaco, se debe a que tienen el gen *erm* no funcional, lo que fundamenta la necesidad de contar con pruebas que permitan una identificación precisa de la especie y la subespecie, ya que la conducta terapéutica es diferente. Esto también se relaciona con la tasa de éxito del tratamiento, que es mayor en pacientes con *M. massiliense* en comparación con los infectados con *M. abscessus* (20,23,24).

*Mycobacterium chelonae* causa infecciones intrahospitalarias y afecta los tejidos blandos (piel) y los ojos; también, puede ocasionar enfermedad pulmonar o diseminada e infecciones invasivas asociadas con el uso de catéteres. En este estudio, el mayor número de aislamientos provenía de muestras pulmonares, seguidos por aquellos de piel; este hallazgo se relaciona con factores de riesgo predisponentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el antecedente de tratamiento para tuberculosis, que hacen a estas personas más susceptibles de adquirir micobacterias no tuberculosas. En cuanto a la sensibilidad a los medicamentos, en un estudio de 26 cultivos de *M. chelonae* realizado en Turquía, se identificó una sensibilidad a claritromicina del 92 %, mientras que, en el presente trabajo, todos los cultivos fueron sensibles a los macrólidos y aminoglucósidos. Esto permite considerar que la resistencia a fármacos en *M. chelonae* aún no es un problema; sin embargo, se debe mantener la vigilancia (27-29).

Los resultados obtenidos coinciden con los trabajos publicados que mencionan a la amikacina como el medicamento más efectivo para el tratamiento de las tres especies estudiadas de *Mycobacterium*. Se resalta la importancia de identificar las subespecies y sus perfiles de sensibilidad, para determinar el manejo clínico y establecer un esquema de tratamiento adecuado, especialmente, en las infecciones causadas por *M. abscessus* (12,23,24).

### Agradecimientos

A las personas de los equipos de apoyo técnico y administrativo de los Laboratorios de Salud Pública del país, donde se reciben los cultivos analizados, y del Grupo de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud.

### Referencias

1. Falkinham J. Ecology of nontuberculous mycobacteria. *Microorganisms*. 2021;9:2262. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112262>
2. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketaraman V. General overview of non-tuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Med*. 2020;9:2541. <https://doi.org/10.3390/jcm9082541>
3. Akram SM, Rathish B, Saleh D. *Mycobacterium chelonae* infection. *StatPearls* (Internet). Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024.
4. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrólidos y cetólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:412-8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.06.002>

5. Carreto L, González Y, Beltrán S. Enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas: diagnóstico, tratamiento y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Neumol Cir Torax*. 2021;80:141-53. <https://doi.org/10.35366/100997>
6. Da Mata O, Fernández S, Rodríguez M, Dewaard J. Mecanismos de resistencia en micobacterias de crecimiento rápido. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*. 2016;47:95-124.
7. Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36:586-92. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.008>
8. Jones R, Shier K, Master R, Bao J, Clark R. Current significance of the *Mycobacterium chelonae-abscessus* group. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94:248-254. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.021>
9. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18:206. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3113-x>
10. Johansen M, Herrmann J, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18:392-407. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0331-1>
11. Hain Lifescience. GenoType NTM-DR™. Versión 1.0. Hardwiesenstraße, Nehren: Hain Lifescience; 2019.
12. Illouz M, Alcaraz M, Roquet-Banères F, Kremer L. *Mycobacterium abscessus*, un modèle de résistance aux différentes classes d'antibiotiques. *Med Sci (Paris)*. 2021;37:993-1001. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021164>
13. Máiz-Carro L, Barbero-Herranz E, Nieto-Royo R. Infecciones respiratorias por micobacterias no tuberculosas. *Medicina Clínica*. 2018;150:191-7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.010>
14. Wang W, Yang J, Wu X, Wan B, Wang H, Yu F, *et al*. Difference in drug susceptibility distribution and clinical characteristics between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in Shanghai, China. *J. Med Microbiol*. 2021;70. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001358>
15. Mora A, Giraldo S, Castillo A, Ferro B. Comportamiento clínico de la infección y enfermedad causada por micobacterias no tuberculosas en Latinoamérica: Revisión de alcance. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38:318-25. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6108>
16. Maurer F, Pohle P, Kernbach M, Sievert D, Hillemann D, Rupp J, *et al*. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:379 e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.010>
17. Hajikhani B, Nasiri M, Hosseini S, Khalili F, Karimi-Yazdi M, Hematian A, *et al*. Clofazimine susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus*: A meta-analysis study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:188-93. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.002>
18. Wetzstein N, Kohl T, Andres S, Schultze T, Geil A, Kim E, *et al*. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in *Mycobacterium avium* complex. *Int J Infect Dis*. 2020;93:320-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.059>
19. Litvinov V, Makarova M, Galkina K, Khachatourians E, Krasnova M, Guntupova L, *et al*. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS ONE*. 2018;13:e0203108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203108>
20. Wassilew N, Hillemann D, Maurer F, Kohl T, Merker M, Brinkman F, *et al*. Evaluation of the GenoType® NTM DR for subspecies identification and determination of drug resistance in clinical *M. abscessus* isolates. *Clin Microbiol*. 2017;6:751-7. <http://doi.org/10.4172/2327-5073.1000286>
21. Ramírez A, Araque M. Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed*. 2017;6:203-15.
22. Bryant JM, Grogono DM, Rodríguez D, Everall I, Brown KP, Moreno P, *et al*. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant non-tuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354:751-7. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8156>

23. Weng Y, Huang C, Sy C, Wu K, Tsai H, Shin-Jung S, *et al.* Treatment for *Mycobacterium abscessus* complex-lung disease. J Formos Med Assoc. 2020;119:S58eS66. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.028>
24. Guo Q, Wei J, Zou W, Li Q, Qian X, Zhu Z. Antimicrobial susceptibility profiles of *Mycobacterium abscessus* complex isolates from respiratory specimens in Shanghai, China. J Glob Antimicrob Resist.. 2021;25:72-6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.024>
25. Liu C, Song Y, He W, Liu D, He P, Bao J, *et al.* Non-tuberculous mycobacteria in China: Incidence and antimicrobial resistance spectrum from a nationwide survey. Infect Dis Poverty. 2021;10:59. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00844-1>
26. Ramírez A, Morcillo N, Imperiale B, Araque M, Waard J. Comparación y evaluación de métodos cuantitativos para determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas del complejo *Mycobacterium abscessus*. Rev Cienc Salud. 2018;16:69-81. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6491>
27. Gu C, Zhao C, Hofstaedter C, Tebas P, Glaser L, Baldassano R, *et al.* Investigating hospital *Mycobacterium chelonae* infection using whole genome sequencing and hybrid assembly. PLoS ONE. 2020;15:e0236533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236533>
28. Özdemir H, Şimşek H, Çöplü N, Çağatay M. Percentages of drug resistance detected in non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. FLORA. 2020;25:372-82. <https://doi.org/10.5578/flora.69616>
29. Karami-Zarandi M, Bahador A, Gizaw-Feysia S, Kardan-Yamchi J, Hasan-Nejad M, Mosavari N, *et al.* Identification of non-tuberculosis mycobacteria by line probe assay and determination of drug resistance patterns of isolate in Iranian patients. Archives of Razi Institute. 2019;74:375-84. <https://doi.org/10.22092/ari.2019.127144.1372>

Original article

## Survival analysis and associated factors of high-grade glioma patients

Lina Marcela Barrera<sup>1</sup>, León Darío Ortiz<sup>2</sup>, Hugo de Jesús Grisales<sup>3</sup>, Mauricio Camargo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Ciencias Médicas, Escuela Ciencias de la Vida, Programa de Medicina, Universidad EIA, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Investigación Demografía y Salud, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Dirección Científica, GenéticaLab, Medellín, Colombia

**Introduction.** High-grade gliomas are the most common primary brain tumors in adults, and they usually have a quick fatal course. Average survival is 18 months, mainly, because of tumor resistance to Stupp protocol.

**Objective.** To determine high-grade glioma patient survival and the effect of persuasion variables on survival.

**Materials and methods.** We conducted a longitudinal descriptive study in which 80 untreated recently diagnosed high-grade glioma patients participated. A survey was conducted regarding their exposure to some risk factors, degree of genetic instability in peripheral blood using micronucleus quantification on binuclear lymphocytes, micronuclei in reticulocytes and sister-chromatid exchanges in lymphocytes. In the statistical analysis, this study constructed life tables, used the Kaplan-Meier, and the log-rank test, and in the multivariate analysis, a Cox proportional hazards model was constructed.

**Results.** Eighty patients' clinical, demographic and lifestyle characteristics were analyzed, as well as their survival rates and the average survival time is 784 days (interquartile range: 928). Factors like age, exposure at work to polycyclic hydrocarbons and the number of sister-chromatid exchanges in lymphocytes in the first sampling was significantly survival-related in the multivariate analysis.

**Conclusion.** We determined that only three of the analyzed variables have an important effect on survival time when it comes to high-grade glioma patients.

**Keywords:** Glioma; risk factors; genetics; prognosis; survivorship; Kaplan-Meier estimate.

**Received:** 19/01/2023

**Accepted:** 07/03/2024

**Published:** 18/03/2024

### Citation:

Barrera LM, Ortiz LD, Grisales HJ, Camargo M. Survival analysis and associated factors of high-grade glioma patients. *Biomédica*. 2024;44:191-206. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6742>

### Corresponding author:

Lina Marcela Barrera, km 2 + 200, Alto de Las Palmas, Envigado, Colombia  
Phone: (+57) (4) 354 9090, opción 1, extensión 302;  
fax: (574) 386 1160  
[lina.barrera@eia.edu.co](mailto:lina.barrera@eia.edu.co)

### Author's contributions:

Lina Marcela Barrera: sampling, standardization of the technique, experimental tests, statistical analysis, and analysis of results  
León Darío Ortiz: logistics design for the clinical study of patients  
Hugo de Jesús Grisales: statistical analysis  
Mauricio Camargo: conception and design of the study, supervision of the development of the work, and analysis of the data  
All authors participated in writing the manuscript.

### Funding:

This study was supported by the 2013/2014 sustainability strategy (Grupo GRC) of CODI-Universidad de Antioquia, the *Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología* from the *Banco de la República* (Project 3640).

### Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interests.

### Análisis de supervivencia y factores asociados de pacientes con glioma de alto grado

**Introducción.** Los gliomas de alto grado son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos y, por lo general, tienen un curso mortal rápido. La supervivencia media es de 18 meses, principalmente, como consecuencia de la resistencia del tumor al protocolo Stupp.

**Objetivo.** Determinar la supervivencia de los pacientes con glioma de alto grado y el efecto de las variables de persuasión en la supervivencia.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio descriptivo longitudinal en el que participaron 80 pacientes con diagnóstico reciente de glioma de alto grado no tratados. Se hizo una encuesta sobre su exposición a algunos factores de riesgo, grado de inestabilidad genética en sangre periférica mediante cuantificación de micronúcleos en linfocitos binucleares, micronúcleos en reticulocitos e intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos. En el análisis estadístico, se construyeron tablas de vida, se utilizó Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos, y en el análisis multivariado, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados.** Se analizaron las características clínicas, demográficas y de estilo de vida de 80 pacientes, así como sus tasas de supervivencia y el tiempo medio de supervivencia fue de 784 días (rango intercuartílico: 928). Factores como la edad, la exposición laboral a hidrocarburos policíclicos y el número de intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos en el primer muestreo se relacionaron significativamente con la supervivencia en el análisis multivariante.

**Conclusión.** Según los resultados, el estudio determinó que solo tres de las variables analizadas tienen un efecto importante en el tiempo de supervivencia cuando se trata de pacientes con glioma de alto grado.

**Palabras clave:** glioma; factores de riesgo; genética; pronóstico; supervivencia; estimación de Kaplan-Meier.

Cancer is the second cause of death in the world, which represented 8.8 million deaths in 2015; it is estimated that for 2030, this figure will increase 50-60% (1-3). The strangest and most devastating malignancies are brain and central nervous system malignant tumors, which include more than 50 complex diseases which are diversified depending on their location, morphology, molecular biology, and clinical behavior (4).

This type of pathology has a worldwide 13/100.000 inhabitants/year incidence rate (5,6). Average survival is just 18 months, mainly, because of resistance to the most widely used therapy protocol in the world (7-9), which involves surgery, radiotherapy and adjuvant therapy using temozolamide which is a powerful genotoxic mutagenic alkylating agent.

Several studies have been conducted worldwide trying to elucidate which could be the risk factors associated to the development of this pathology. Up until now, it is known that high-grade gliomas are most frequently found in males, because they have been related to preponderantly male occupations as being exposed to petro-agro-chemicals, radon gas and electromagnetic waves (3,10). Some authors highlight the fact that the incidence rate of this pathology is increasing in a sector of a population exposed to the use of state-of-the-art technology (5,6,11-13). Other risk factors include being exposed to pesticides and X-rays at work, as well as family background and socioeconomic stratum (5,14-22).

Some studies relate the risk of having this disease with the intake of alcohol, caffeine, antihistamines, and anti-inflammatory non-steroids (AINE) (14-22). Nevertheless, there are other factors named protectors, which may reduce the probability of contracting this disease, like exercise and diet (eating vegetables and antioxidants).

The objective proposed for this study was to determine high-grade glioma patient survival and the effect of persuasion variables on survival. This report represents the largest study on high-grade glioma patients in just one institution in Colombia with a total of 80 patients included during a 22-month period.

## **Materials and methods**

### ***Type of study***

This is a longitudinal descriptive study, in which, researchers we analyzed the possible association between high-grade glioma patient survival and variables including clinical and genetic factors, demographics, family background and lifestyles.

### ***Study population***

The inclusion of the participants of this study was done by means of a sampling by including 80 patients with a recent diagnosis of malignant gliomas (high grade), undergoing surgical resection and attending the *Instituto de Cancerología* of the *Clínica Las Américas* in the city of Medellín, over a period of 22 months (2013-2015).

### ***Data gathering***

Before an informed consent was approved by the Ethics Committee independent of the *Instituto de Cancerología* of the *Clínica Las Américas* and the bioethics committee at the research headquarters at *Sede de Investigación* of the *Universidad de Antioquia*, researchers used a format

established to store each patient's information. It was based on a structured interview asking about demographic characteristics, personal and family background, exposure to some risk factors as a family history of cancer, lifestyle and exposure at work, and para-clinical information and the development of the disease.

An additional format was used to record conventional histopathologic results and genotoxicity tests. The histopathologic diagnostic was re-evaluated independently by two experienced neuropathologists, following the 2007 WHO classification criteria (1), with a 61.25% agreement percentage. Survival data were collected when patients visited the hospital during chemotherapy or via bi-monthly telephone interviews.

### ***Evaluation of genomic instability levels***

To evaluate patient genetic instability levels, we took three peripheral blood samples (6-8 ml) in a Vacutainer-type sterilized tube with a green cap (heparinized); the first sample was taken before starting treatment (sample 1), another after 45 days of post- chemotherapy and radiotherapy (sample 2), and the last one after the first adjuvant cycle with temozolamide (sample 3). Measurements were taken using three techniques:

1. micronuclei in reticulocytes by flow cytometry following the protocol of other studies (23-25), with their modifications, in which we analyzed at least 80,000 events for each sample, and which was standardized in our Laboratory with the help of the institution's cytometry unit;
2. micronuclei in lymphocytes in 2 x 1000 cells via a conventional technique (26,27), and
3. sister chromatid exchange via an adapted conventional method and IPCS recommendations (2000) where 2 x 25 metaphases-M2 were analyzed (28).

The techniques used an approach related to their sensitivity and genotoxic damage type. They detected:

1. micronuclei in reticulocytes because of the high number of events which enable the analysis of flow cytometry;
2. micronuclei in lymphocytes to quantify, principally, clastogenic events recently associated to the double chain breaks produced by radiation or by the effect of recent clastogenic events associated to double chain breaks resulting from radiation, or by the effect of post replicative adducts, and
3. sister chromatid exchange to quantify events related to a post replicative repair that can generate the adducts by alkylation like those produced by temozolamide therapeutic alkylating.

### ***Statistical analyses***

In accordance with literature, a 540-day cutoff point was chosen as glioma patients' maximum survival time, and in accordance with this value, survival tables were constructed for the time to the event according to each of the demographic variables, clinical background, lifestyles, and genetic variables.

An assessment of the statistical significance of the total survival time regarding independent variables was conducted using the log-rank test or Tarone-Ware test.

An explicative multivariate model of Cox proportional hazards was constructed (29,30) following the standard methodology for that purpose. The outcome variable was glioma patients' survival time in months and the condition of no censorship referred to the fact that patients had developed the event, death. Censored subjects' information, that is, those people who did not experience the event during observation time contributed usefully to estimate the model.

The maximum likelihood method was used to estimate coefficients based on a partial likelihood function. Before constructing the multivariate model, each one of the univariate or simple Cox proportional-hazard models were analyzed. In the models, we observed each variable's levels of significance with an outcome, an HR (hazard rate), its 95% confidence interval and the Akaike information criterion point value (31), to have objective strategies to construct a multivariate model.

The variables which are candidates of joining the multivariate model were chosen using the Hosmer Lemeshow's criterion, that is, those that when associated with the outcome, they would have a significance level below 0.25.

After selection, the first variable entered to constitute the multivariate model was the one that had the lowest Akaike information criterion point value, and then, the other variables were incorporated in each step, in order of Akaike information criterion point value magnitude and clinical importance until the variables that made up that model would all be significant and have a lower Akaike information criterion point value.

To compare the HR change in the construction of simple models in reference to the multiple models, crude HR and adjusted HR were calculated to assess the change. The compliance of proportional risk was assessed using the statistical significance test that avails the compliance own risk when the significance of the test surpasses.

## Results

### *Population general characteristics*

A total of 110 patients were included in this study. At first, there was a categorization of epidemiological, clinical and research variables which were taken into account to analyze patients' information; 93 variables were collected per patient, and those variables included overall information, a history of cancer in the family, lifestyle, medication use, exposure at work, survival rates and genetic instability (in Spanish, micronuclei in lymphocytes, micronuclei in reticulocytes, sister chromatid exchange respectively).

The study populations' most important demographic characteristics are presented in table 1. Regarding age, the mean was  $48 \pm 24.5$  years of age (interquartile range) with a mean of  $49 \pm 15$ , while, in controls the mean was  $43 \pm 12.7$ , both age groups with a normal distribution. Following the age classification established by the World Health Organization (WHO), we found that 40 of the participants (50%) were included in the 40-64-year-old range, 24 (30%) were young adults (17-37) and 16 (20%) were in the senior citizen group ( $> 64$ ). In the control group, 40% were young adults, 46,6% adults and only 13,3% were older adults. Likewise, it was determined that 42 (52.5%) patients were men without statistical differences regarding women's distribution (32). Very similar numbers were found in the control group. Controls were matched by age and sex (table 1).

**Table 1.** Summary indicators of demographic variables

	Patients		Controls	
	p	Mean (SD)	p	Mean (SD)
Age in completed years	0.123*	49,0 (15.0)	0.515*	43.6 (12.7)
	n	%	n	%
Sex				
Male	42	52.5	16	53.3
Female	38	47.5	14	46.6
Age groups (years)				
Young adult (18-39)	24	30	12	40
Adult (40-64)	40	50	14	46.6
Senior citizen ( $\geq 64$ )	16	20	4	13.3
Race				
Caucasian	22	27.5	14	46.6
Amerindian	58	72.5	16	53.3
Occupation				
Farmer	15	18.8	0	0
Homemaker	10	12.5	1	3.33
Customer service and sales	17	21.3	8	26.6
Mechanics, electronics and construction	10	12.5	0	0
Chemicals and textiles	9	11.3	1	3.33
Others	19	23.8	15	50
Socioeconomic level				
Low	16	20.3	2	6.8
Medium	52	65.8	14	46.6
High	11	13.9	14	46.6

SD: Standard deviation

\* Shapiro Wilk normality test

According to the patients' phenotypic traits, it was observed that 72.5% were Amerindians, and 27.5% were Caucasian. Regarding occupation, 18.8% were farmers, 21.3% worked in customer service and sales related jobs, 12.5% were homemakers, 12.5% worked in mechanics, electronics and construction, 11.3% in textiles and 23.8% in other jobs. When the socioeconomic level was analyzed, 65.8% were in a medium socioeconomic level, while 20.3% were in a low socioeconomic level (strata 1 and 2), and just 13.9% were in a high socioeconomic level.

### **Description of clinical features**

Three criteria were considered: tumor classification by type and histological grade and body mass index.

The tumor classification of the patients was performed in two stages; in the first stage, the pathologist provided the information based on the results of the initial pathology, with the consent of the study participants, in which 9 of 80 patients did not have an initial diagnosis (unclassified brain neoplasm) and three of them the type and grade of glioma were not determined (high grade neoplasm of glial origin).

Figure 1 shows the classification by type and initial histological grade. Of the 80 patients, 39 were classified as glioblastoma, 5 as oligodendroglioma-III, 2 as oligoastrocytoma-III, 2 as astrocytoma-II, 9 as astrocytoma-III, 5 as oligoastrocytomas-II, 8 as astrocytoma-II and 12 that were not classified or determined to be high grade glioma in classification.

When grouping them by histological grade according to the WHO (33), was founded that 39 belongs to IV grade, 16 to III grade, 13 to II grade, 12 cases were not classified.

In the second stage, the reclassification of each of the cases was carried out with the help of a neuropathology expert, where the following

criteria were considered according to the WHO: histological type (astrocyte, oligodendrocytes, mixed), tumor margins (focal or diffuse (33), cell and vascular proliferation, cell pleomorphism and necrosis.

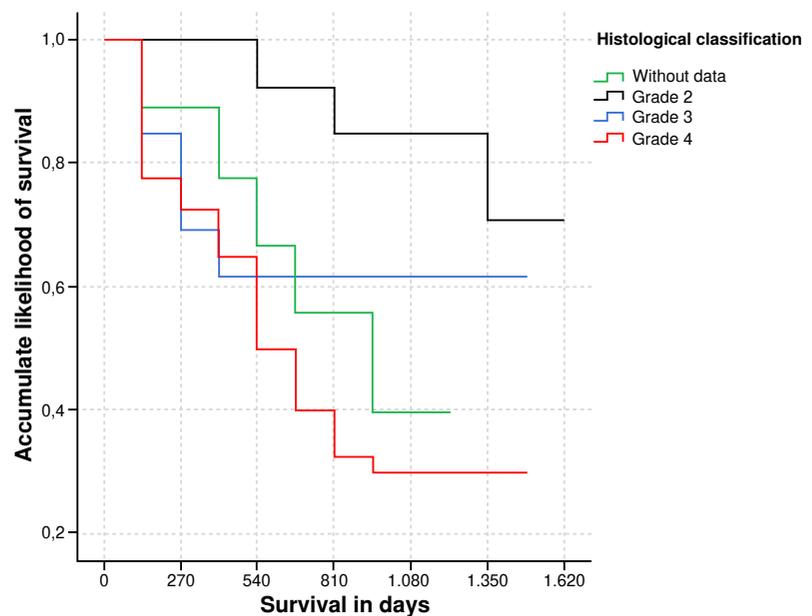
According to this last classification, 50 patients presented glioblastoma, 3 oligodendrogliomas -III, 3 oligodendrogliomas -II, 4 as oligoastrocytoma -II and 7 as astrocytoma -III. Regarding histological grading, 50 patients presented glioblastoma (IV grade), 16 had grade III neoplasm (astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma) and 14 grade II (astrocytoma and diffuse type oligodendroglioma) (33,34). Comparing the initial and the final classifications, a discrepancy of 42% was observed in the histological findings.

Grade III and IV glial tumors are denominated high grade gliomas and are candidates for the complementary treatment to surgery with adjuvant chemotherapy and radiotherapy (33,35,47). However, it is important to clarify, that, in this type of pathology, an integrated diagnosis is made, which includes the type and histological grade, imaging and the expression of some protein markers (1,4).

In accordance with the classification of body mass index given by the World Health Organization (WHO), 50.6% of the patients weighed normally, 39.6% were overweight, and just 10.1% were obese (36).

**Family history and lifestyle**

Most of the patients had a family history of cancer (89%), of which 16% had glioma background, 19% leukemia, 9% thyroid cancer, 25% breast cancer and 20% had relatives with another type of neoplasm. Thirty eight point eight per cent of the patients had no alcohol intake, 12.5% had an intake of up to 40 g of alcohol a week and 47.5% from 41 to 1,500 g of alcohol a week. Likewise, 67.5% of the patients did not smoke cigarettes, 10% just smoked from 1 to 4 cigarettes a day (low intake), and 21.3% smoked moderately to high (between 5-60 cigarettes/day).



**Figure 1.** Accumulated likelihood for glioma patient survival in accordance with histological classification

**Table 2.** Summary of measures of genetic instability for patients with high-grade gliomas

Genetic variables	n	Mean (SD)	Median (IQ range)	p*	p**
Micronuclei in lymphocytes, number per 1,000 cells					
Sample 1	44	12.1 (8.4)	9.0 (7.8)	0.000	0.000
Sample 2		20.5 (10.1)	19.0 (13.0)	0.007	
Sample 3		15.3 (76.9)	13.5 (11.6)	0.132	
Micronuclei in reticulocytes percentage					
Sample 1	44	11.5 (15.4)	4.3 (11.9)	0.000	0.074
Sample 2		18.1 (23.3)	8.4 (18.8)	0.000	
Sample 3		6.6 (6.8)	4.5 (4.5)	0.000	
Sister-chromatid exchanges in lymphocytes					
Sample 1	69	5.4 (0.8)	5.2 (1.0)	0.895	0.000
Sample 2	33	6.9 (0.6)	7.0 (1.0)	0.209	

SD: Standard deviation

\* Shapiro Wilk normality test

\*\* Friedman test

The three techniques used for this study are shown and with each of the samplings (sample I, II and III of the same patient), shot I= before treatment, shot II= after finishing concomitant RT with oral temozolomide, shot III = after the first cycle of intravenous of temozolomide,

n: Number of patients who reached three intakes

p: p value

Regarding the use of state-of-the-art technology, it was found that 40% of the patients used a computer, 17.5% up to 2 hours a day and 22.5% from 3 to 15 hours a day. Eighty-five per cent of the patients referred to the use of a cell phone, 67.5% at least half an hour a day, 17.5% up to an hour and a half and 13.8% from 1.6 to 18 hours a day. Likewise, 68.4% of the patients had a regular intake of antioxidants and 67.1% exercised weekly.

### **Genetic instability level quantification**

When comparing the micronuclei in lymphocytes number depending on the moment of the sampling, the mean was higher in sample 2, in comparison with the mean for that number in sample 1 and sample 3, with statistic differences; a similar result was obtained when the sister chromatid exchange number was considered where the average of sample 2 was higher than sample 1 with significant differences. The mean of the micronuclei in reticulocytes percentage was higher in sample 2 and 1 respectively, but those differences have no statistical significance (table 2).

### **Survival time**

This research was able to determine a 75-day survival time for 80 of the patients. At the end of the study, we found out that 54.7% of the patients had passed away (41 patients) and then 50% of the cases, they had 784 days of survival or less (somewhat more than 2 years). The survival median was determined from 195.6 to 1,372.8 days, with a 95% confidence interval. Patients' survival likelihood starting from the moment they were diagnosed after 540 days decreased 6% approximately from 540 to 810 days, and it stabilized at 3%. At the end of the monitoring, the likelihood for a patient would survive 1,550 days, which was the maximum observed survival value, was 43% starting when a patient is diagnosed (table 3).

### **Survival and demographic variables**

When the study considered glioma patient survival in days related to demographic variables, the study found that survival was greater from the moment when patients are diagnosed up to 540 days, regarding young

adults (83.3%, CI (95%: 61.5% 93.4%) with significant differences comparing adults and senior citizens ( $p = 0.0014$ ). The accumulated likelihood of survival also predominated, up to 540 days regarding women, who were referred to as Amerindians and who worked in customer service and sales and were in a medium socioeconomic level. However, those differences were not significant regarding Caucasian men, different occupations and a high or low socioeconomic level (table 4).

### Survival and clinical variables

Upon 540 days, the survival of glioma patients whose histological classification was grade 2, predominated, and it differed statistically in matters concerning those whose classification was rejected or who had grade 3 or 4 [91.7% (CI 95%: 77,3% 98.9%),  $p = 0.015$ ] (figure 1).

Survival up to 540 days was greater for overweight patients and patients whose tumor was in the anterior part. Nevertheless, these differences were not significant in comparison with those patients who were known to be obese or whose weight was normal ( $p = 0.361$ ) or those patients who had a tumor in an unknown place or the tumor was in the anterior part ( $p = 0.165$ ).

**Table 3.** Life table for high-grade glioma patient survival

Lower limit	Upper limit	Patients (n)	Deaths (n)	Likelihood of survival (%)	Accumulated likelihood of survival (%)	95% CI for survival
0.00	135.03	75	12	84	84	73.6 90.6
135.04	270.07	63	4	94	79	67.6 86.3
270.08	405.11	59	5	92	72	60.4 80.8
405.12	540.15	54	8	85	61	49.4 71.2
540.16	675.19	46	5	89	55	42.8 65.1
675.20	810.23	41	4	90	49	36.4 58.7
810.24	945.27	36	2	94	46	31.4 53.5
945.28	1080.31	32	0	100	46	26.5 48.1
1080.32	1215.35	28	0	100	46	18.4 38.4
1215.36	1350.39	21	1	94	43	5.9 20.4
1350.40	1485.43	9	0	100	43	1.1 10.22
1485.44	1550	3	0	100	43	

\* Uncensored information

**Table 4.** Survival time indicators according to socio-demographic variables and assessment of significance

Demographical characteristic	Categories	n	Deaths n (%)	Survival time			p**
				Accumulated likelihood of survival * (%)	CI 95%		
Stages in life	Young adult	24	9 (37.5)	83.3	61.5	93.4	0.0014
	Adult	35	19 (54.3)	44.8	44.8	76.5	
	Senior citizen	16	13 (81.2)	25	7.8	47.2	
Sex	Female	37	21 (56.8)	54.1	36.9	68.4	0.4598
	Male	38	20 (52.6)	68.4	51.2	80.7	
Race	Caucasian	21	13 (61.9)	47.6	10.9	66.7	0.1771
	Amerindian	54	28 (51.9)	66.8	52.4	77.5	
Occupation	Farmer	13	8 (61.5)	53.9	24.8	76.0	0.963
	Homemaker	10	4 (40.0)	60.0	25.3	82.7	
	Customer service and sales	17	10 (58.8)	70.6	43.2	86.6	
	Auto mechanics and construction	8	4 (50.0)	50.0	15.2	77.5	
	Chemicals and textiles	9	5 (55.6)	44.4	13.6	71.9	
Socioeconomic level	Others	18	10 (55.6)	72.2	45.6	87.4	0.3141
	Low	13	8 (61.5)	53.9	24.8	76.0	
	Medium	50	24 (48.0)	68.0	53.2	79.0	
	High	11	8 (72.7)	45.5	16.7	70.7	

\* It indicates the likelihood of surviving from the moment when a patient is diagnosed up to the first 540 days.

\*\* Log-rank test for total survival compared among groups

When survival rates vs. histological type were analyzed, a lower median survival was observed in glioblastomas, almost half compared to astrocytoma and one third compared to oligoastrocytoma and oligodendroglioma. An important event is that some patients with glioblastomas achieved survival rates greater than 1,000 days. It is important to clarify in the graph that the survival trend lines of oligoastrocytomas and oligodendrogliomas overlap (table 5 and figure 2).

**Survival and variables as background and lifestyles**

Taking as reference 540 days starting when the patients were diagnosed, there were higher survival rates in patients who had no family history of cancer (leukemia, thyroid, breast) in comparison with the people that did have a family history, yet the differences were not significant.

**Table 5.** Survival indicators according to clinical variables and assessment of significance

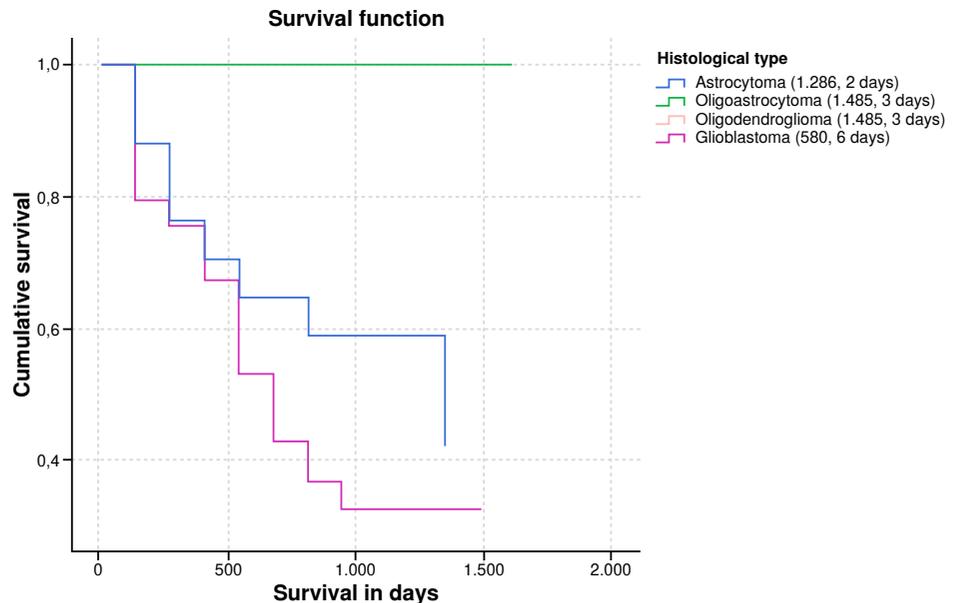
Clinical feature	Categories	n	Deaths n (%)	Survival time			
				Cumulative probability of survival (%)	IC 85%	p**	
Histological classification	Grade II	12	3 (25.0)	91.7	77.3	100.0	0.015***
	Grade III	14	5 (35.7)	64.3	43.5	95.0	
	Grade IV	49	33 (67.3)	53.1	40.8	69.0	
Tumor ubication	Without information	38	23 (60.5)	52.6	35.8	67.0	0.195***
	Front	22	9 (40.9)	72.7	49.1	85.7	
	Back	15	9 (60.0)	66.7	37.5	85.0	
BMI classification	Normal	38	21 (55.3)	52.6	35.8	67.0	0.361**
	Overweight	29	14 (48.3)	75.9	56.0	87.7	
	Obesity	7	5 (71.4)	57.1	17.2	83.7	

BMI: Body mass index

\* Indicates the probability of surviving from diagnosis to the first 540 days

\*\* Log rank test for overall survival compared between groups

\*\*\* Tarone-Ware test for overall survival compared between groups



Glioblastoma, astrocytomas grades II and III, oligodendrogliomas and oligoastrocytomas

**Figure 2.** Cumulative probability for survival of patients with glioma according to histological type (n = 80 patients)

Likewise, when aspects related to habits, customs, exposures at work, cigarette smoking, alcohol, physical exercise and using a computer were considered, there were no statistical differences in survival regarding each of the groups that form each variable.

It is worth noting that survival was more than 540 days for patients who when they were diagnosed, referred to the use of a cell phone, stated that they were exposed to aliphatic and aromatic hydrocarbons, and that they worked with hydrocarbons 2, 6 and 10 hours a day, and those who were exposed to magnetic fields a maximum of 8 hours, and had significant differences regarding the estimated survival in the other indicated variable categories (table 6).

### Multivariate analysis

Aliphatic and aromatic hydrocarbon exposure, sister-chromatid exchanges in sample 1 and age what are the variables that had the most influence in the risk of dying as a result of high-grade glioma, because they met Cox proportional hazards assumption. Note that aliphatic and aromatic hydrocarbon exposure is a confusion variable: HR increased with the simple model from 2.6 to 3.2 (95% CI 1.2 - 9.0,  $p = 0.025$ ), with statistical significance. It is a similar situation to what occurred with a chromatid exchange in sample 1, where there was a transition in the simple model from 1.7 to 2.3 (CI 95% 1.4 - 3.7,  $p = 0,001$ ).

**Table 6.** Survival time indicators in accordance with background variables lifestyles and assessment of significance

Background and lifestyles	Categories	n	Deaths n (%)	Survival time			p**
				Accumulated likelihood of survival* (%)	IC 85%		
Family history of cancer	Yes	65	36 (55.4)	61.5	48.6	72.1	0.491
	No	9	4 (44.4)	66.7	28.2	87.8	
Alcohol intake levels (g)	None	28	16 (57.1)	57.2	37.1	73.0	0.567
	From 0.1 to 40	10	7 (70.6)	60.0	25.3	82.7	
	From 41 to 1500	36	17 (47.2)	66.7	48.8	79.5	
Cigarette smoking levels (number)	None	51	25 (49.0)	66.7	52.0	77.8	0.366
	From 1 to 4	8	5 (62.5)	37.5	8.70	67.4	
	From 5 to 60	15	10 (67.6)	46.7	21.2	68.8	
Do you use a computer?	Yes	30	16 (53.3)	66.7	46.9	80.5	0.821
	No	44	24 (54.5)	59.1	43.2	71.9	
Number of hours working at a computer	None	44	24 (54.5)	59.1	43.2	71.9	0.969
	From 1 to 2	12	6 (50.0)	58.3	27.0	80.1	
	From 3 to 15	18	10 (55.6)	66.7	40.4	83.4	
Do you have a cell phone?	Yes	65	33 (50.8)	66.2	53.3	76.2	0.028
	No	9	7 (77.8)	33.3	7.8	62.3	
Time working out in hours/week	None	26	13 (50.0)	61.5	40.3	77.1	0.868
	1.0-3.0	30	18 (60.0)	56.7	37.3	72.1	
	3.1-6.0	10	5 (50.0)	70.0	32.8	89.2	
	6.1 y+	8	4 (50.0)	75.0	31.5	93.1	
Number of hours in the office for white collar workers	None	46	25 (54.3)	60.9	45.3	73.3	0.995
	From 1 to 10	28	15 (53.6)	64.3	43.8	78.9	
Number of hours a day working with hydrocarbons	None	54	34 (63.0)	57.4	43.2	69.3	0.025
	From 2.6 to 10	20	6 (30.0)	75.0	50.0	88.8	
Number of hours a day working exposed to magnetic fields	0.0-8.0	61	31 (50.8)	67.2	53.9	77.5	0.023
	9.0-16.0	13	9 (69.2)	38.5	14.1	62.8	
Number of hours a day exposed to chlorinated solvents	None	47	28(59.6)	61.7	46.3	73.9	0.327
	From 1 to 2.5	6	5 (83.3)	50.0	11.1	80.4	
	From 2.6 to 10	21	7 (33.3)	66.7	42.5	82.5	

\* Indicates the likelihood of surviving from when diagnosed up to the first 540 days

\*\* Long rank test for the total compared survival among groups

**Table 7.** Variables that explain the variability regarding the risk of dying from glioma cancer.

Variables	Cox simple regression			Cox multivariate regression			
	Hazard rate	CI (95%)	p	Hazard rate	IC (95%)	p	p**
Aliphatic aromatic hydrocarbon exposure	2.6	1.1 6.2	0.031	3.2	1.2 9.0	0.025	0.8084
Chromatid exchange sample 1	1.7	1.1 2.5	0.009	2.3	1.4 3.7	0.001	0.0993
Age			0.005			0.026	0.3306
Young adult*							
Adult	1.6	0.7 3.5	0.244	1.2	0.5 2.9	0.616	0.4267
Senior citizen	4.1	1.8 9.7	0.001	3.4	1.2 8.9	0.016	0.4784

\* Reference

\*\* Cox proportional hazards assumption test

On the other hand, when age was taken into account for adults and senior citizens, the opposite occurred once it was controlled with sister chromatid exchange sample 1 and with age.

In accordance with the model, patients exposed to aliphatic aromatic hydrocarbons have 3.2 times the risk of dying from high-grade glioma, the whole time, adjusted using the sister chromatid exchange sample 1 and age. Similarly, said risk is 2.3 times, the whole time, in patients that had high sister chromatid exchange sample 1 level, adjusted using polycyclic hydrocarbon exposure and age. Likewise, the risk is 3.4 times (95% CI: 1.2 - 8.9,  $p = 0,016$ ), the whole time, for senior citizens in comparison with young adults, adjusted using aliphatic aromatic hydrocarbon exposure and sister chromatid exchange (table 7).

## Discussion

Glioma tumors represent most malignant brain tumors, these are low incidence neoplasms worldwide, but they are highly mortal (6). Nonetheless, their high relative incidence in populations of high intellectual productivity age is worrisome; in fact, gliomas are the primary brain tumors most common in adults, and unfortunately, they follow a swift fatal course. Likewise, the increase of patients in our population and among adolescents entering the use of state-of-the-art technology. It is estimated that 139,608 new cases were diagnosed in 2012 worldwide (3.9% of all cancers). It was the second most frequent cause of mortality in children and youths, and even if in the last decade, therapy has made great progress, survival increase averages are still just a few months.

In this study, we found that the median age when patients were diagnosed was 48 years, which differs from patient populations in other studies, where it surpasses 53 (37-39). These data are particular and differ from what has been reported in literature, in which the most affected people are youngsters and senior citizens, because according to the Colombian *Instituto Nacional de Cancerología*, central nervous system tumor incidence in Colombia is found in three age groups with the most incidence: 0-4, 15-24 and 65-79 years old (40).

Likewise, it was determined that the ratio of brain tumors was alike for men and women; however, it was slightly higher in men. Literature reports that a major male trend reflects observations made in other populations worldwide which has been related to higher exposure to risk factors at work (3,20,22).

The results observed regarding occupation agree with what was found in other studies, in which they have related the onset of that neoplasm to exposures at work to petrochemicals, agro-chemicals, pesticides, radon gas and electromagnetic waves (3,5,6,10-13). Most patients in the study were mid-income, and this is quite related to occupation, working conditions,

income level and access to the healthcare system. Moreover, most patients belonging to this level when diagnosed worked with some exposure factors (5,14-22,41-43).

In clinical characteristics, the study found that most patients upon being diagnosed had a high degree of malignancy (grades 3 and 4). These results are very similar to those reported in literature, in which they observe histologically that astrocytomas evolve into high-grade gliomas, especially to glioblastomas all almost lethal and short-term (38,44,45). Although glioma family aggregation has been demonstrated, it is difficult to distinguish the influence of environmental exposures of hereditary background (37,42).

Regarding the use of state-of-the-art technology, the study found that 40% of the patients use a computer and 85% a cell phone at least half an hour a day. In 2011, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified the electromagnetic radio frequency in cellular phones and other devices that give off similar non-ionizing electromagnetic waves, as a "possible" human carcinogen (group 2B), as well as very low frequency magnetic fields. Furthermore, ionizing radiation is a risk factor established for brain tumors (5,6,11-13,46).

We report promising preliminary results that show a genomic instability increase in peripheral blood lymphocytes in a population of 80 recently diagnosed high-grade glioma patients. It is the first report of this type on gliomas, and it merits more in-depth investigation, not just because of its valuable potential, but because it is not an isolated oncological observation. In gliomas, there is a great accumulation of genetic alterations involved in the onset and progression of the disease; nonetheless, these molecular characteristics are not always a treatment response indicator. This is possibly because chemo-resistant genes are lost, or they are markers of more sensitive clones, and regarding patients' average lives, despite being biomarkers which group molecular level tumor subtypes, have very little prognostic value regarding the extension of a high-grade glioma patient's average life (47,48).

While measuring genetic instability, a variable range was observed regarding the inter-individual frequencies of micronuclei in lymphocytes, micronuclei in reticulocytes, and sister-chromatid exchanges in lymphocytes in patients, and this indicates a significant individual variability (49). The association between high genotoxicity indicator frequency and the risk of developing cancer is not confined to cancers in specific places. However, these cancer patients' frequencies reflect genetic alteration accumulation caused by endogenous and exogenous genotoxic factors, as the ones evaluated in this study, as well as individual susceptibility variations to these factors (49).

Patients' average survival time was 784 days (IR:928) and when conducting a comparison with different worldwide reports, we found that in all of Europe it is just 438 days for glioblastomas, 576 days in Switzerland and just 285 days for Italy. In Australia, high-grade glioma patient survival rate is 276 days, and 222 days for glioblastomas (39). It is evidenced that the survival rate is lower in those countries compared to Colombia. Perhaps, it is because of the prolonged use of state-of-the-art technology in those developed countries, because in the South American region the boom of these types of electronic equipment is just starting. Moreover, the type of treatment given to patients in Colombia is much more aggressive and longer than in Europe and Australia, so this could lead to a survival increase (45).

When conducting multivariate analyses, it was determined that just three variables have influences on high-grade glioma patient survival time: (1) age, (2) exposure to polycyclic hydrocarbons and (3) the number of glioblastomas sister chromatid exchange in sample 1 (pre-treatment). In literature, they report that these three variables may be a risk factor to get the disease. Regarding age, as it was mentioned above, high-grade glioma appearance rates increase with the passing of time because in the natural history of the disease the mutational rate may increase. Furthermore, the same mutations deteriorate cell reparation systems which leads to an accumulation of those cells altering patient survival time and a therapeutic response is added to this (38,41,50).

The IARC classified polycyclic hydrocarbons as possible carcinogens in 1999. The use of these chemical substances started at the beginning of the 20th century and reached its peak use from 1970 to 1980, and afterwards it reduced because of the concerns about their side effects on the environment and on public health, particularly because of their possible carcinogenicity. Nevertheless, there are no health policies which totally restrict the use of these substances, and it has been demonstrated that prolonged exposure to those substances is a risk factor for different types of cancer including leukemia, Lymphoma, kidney cancer and high-grade glioma (51). The amount of accumulated genetic damage caused by exposure to these substances, not only can generate the onset of the disease, but it can also alter patients' treatment response and their survival rates.

Regarding the sister chromatid exchange number in patients before treatment, it is worth noting that it is a very important piece of information because it infers the presence of high-grade glioma patient genetic instability, since chromatid sister exchanges are cytogenetic expressions of homologous recombination repair, which explains a possible accumulation of damage at a cellular level in these patients, and the development of the pathology making it more aggressive and reducing the lifetime of patients having this disease (52).

Finally, it is worth noting that this is the first study of this type in Colombia, in which the study makes a detailed description of the possible risk factors in the population of Colombia, and it shows that only three of the analyzed variables have an important effect on high-grade glioma patient survival time. However, further studies of this type are necessary to validate the information found in this research.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the volunteer donors and the chemotherapy unit at the *Instituto de Cancerología* of the *Clínica Las Américas* de Medellín for their help in obtaining patient samples.

### References

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, *et al.* La clasificación de la OMS de 2007 de tumores del sistema nervioso central. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109. <http://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
2. WHO. Media Centre. The top 10 causes of death. 2012. Consulted: June 1<sup>th</sup>, 2017. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Piñeros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Epidemiología descriptiva de los cánceres de cerebro y del sistema nervioso central en Centro y Sudamérica. *Cáncer Epidemiol.* 2016;44:S141–9. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.04.007>

4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* Clasificación de tumores del sistema nervioso central de 2016 de la organización mundial de la salud: resumen. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
5. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Accessed: July 18, 2014. Available at: <https://gco.iarc.fr/en>
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
9. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012;108:11–27. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0793-0>
10. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, *et al.* Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol.* 2011;13:1370–8. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor120>
11. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M, *et al.* Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in Research studies in the United States. *Clin Cancer Res.* 2010;16:2443-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3106>
12. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14(Suppl.5):1-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos218>
13. Alentorn A, Duran-Peña A, Pingle SC, Piccioni DE, Idbaih A, Kesari S. Molecular profiling of gliomas: potential therapeutic implications. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15:955-62. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1062368>
14. Coble JB, Dosemeci M, Stewart PA, Blair A, Bowman J, Fine HA, *et al.* Occupational exposure to magnetic fields and the risk of brain tumors. *Neuro Oncol.* 2009;11:242-9. <https://doi.org/10.1215/15228517-2009-002>
15. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, *et al.* Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1145-50. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29876>
16. Wigertz A, Lonn S, Hall P, Feychting M. Non-participant characteristics and the association between socioeconomic factors and brain tumour risk. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64:736-43. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.085845>
17. Baglietto L, Giles GG, English DR, Karahalios A, Hopper JL, Severi G. Alcohol consumption and risk of glioblastoma; evidence from the Melbourne collaborative cohort study. *Int J Cancer.* 2011;128:1929-34. <https://doi.org/10.1002/ijc.25770>
18. Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, Giles GG, Hours M, Krewski D, *et al.* Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: Results from five Interphone countries. *Occup Environ Med.* 2011;68:631-40. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100155>
19. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg.* 2011;115:1072–7. <https://doi.org/10.3171/2011.6.JNS11129>
20. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer.* 2012;118:4530–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.26625>
21. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer.* 2011;129:2290-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.25883>

22. Yiin JH, Brain Cancer Collaborative Study Group, Ruder AM, Stewart PA, Waters MA, Carreón T, *et al.* The upper midwest health study: A case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health*. 2012;11. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-11-39>
23. Dertinger SD, Camphausen K, MacGregor JT, Bishop ME, Torous DK, Avlasevich S, *et al.* Three-color labeling method for flow cytometric measurement of cytogenetic damage in rodent and human blood. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44:427-35. <https://doi.org/10.1002/em.20075>
24. Dertinger SD, Miller RK, Brewer K, Smudzin T, Torous DK, Roberts DJ, *et al.* Automated human blood micronucleated reticulocyte measurements for rapid assessment of chromosomal damage. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2007;626:111-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.09.003>
25. Dertinger SD, Torous DK, Hayashi M, MacGregor JT. Flow cytometric scoring of micronucleated erythrocytes: An efficient platform for assessing in vivo cytogenetic damage. *Mutagenesis*. 2011;26:139-45. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq055>
26. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E. HUMN project: Detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2003;534:65-75. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00249-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00249-8)
27. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2007;2:1084-104. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.77>
28. Perry P, Wolff S. New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature*. 1974;251:156-8. <https://doi.org/10.1038/251156a0>
29. Collett D. Modelling survival data in medical research. 3rd ed. Boca Raton, London, New York: CRC Press; 2015. <https://doi.org/10.1201/b18041>
30. Kleinbaum, D, Kupper L, Nizam A, Rosenberg, E. Applied regression analysis and other multivariable methods. 5<sup>th</sup>. ed. Canada: Nelson Education; 2013.
31. Burbine A, Fryer D, Sturtevant J. Akaike information criterion to select well-fit resist models. In: Sturtevant JL, Capodiecì L, editors. SPIE Proceedings; San José, California; 2015. <https://doi.org/10.1117/12.2085770>
32. WHO. Población (OMS). 2015. Accessed. July 17, 2017. Available at: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
33. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
35. Marumoto T, Saya H. Molecular biology of glioma. *Adv Exp Med Biol*. 2012;746:2-11. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3146-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3146-6_1)
36. WHO. Obesidad y sobrepeso. 2004. Accessed: February 18, 2024. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
37. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*. 2007;25:867-90. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.07.002>
38. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiotti R, Jaal J, *et al.* Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48:1532-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>
39. Yang P, Wang Y, Peng X, You G, Zhang W, Yan W, *et al.* Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): A retrospective study from a single-institution. *J Neurooncol*. 2013;113:259-66. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1103-9>
40. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Accessed: February 6, 2017. Available at: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2008>
41. Casartelli G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Sola S, Vitali A, Merlo DF, *et al.* Survival of high grade glioma patients depends on their age at diagnosis. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1719-21. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.18.9209>

42. Cabaniols C, Giorgi R, Chinot O, Ferahta N, Spinelli V, Alla P, *et al.* Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. *J Neurooncol.* 2011;103:307-16. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0388-1>
43. Plascak JJ, Fisher JL. Area-based socioeconomic position and adult glioma: A hierarchical analysis of surveillance epidemiology and end results data. *PLoS One.* 2013;8:e60910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060910>
44. Mukerji N, Rodrigues D, Hendry G, Dunlop PRC, Warburton F, Kane PJ. Treating high grade gliomas in the elderly: the end of ageism? *J Neurooncol.* 2008;86:329-36. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9476-2>
45. View of neuropsychological characteristics of patients with glioma treated in the Institute of cancer of Medellín, Colombia. Incomplete ¿Año, volume, páginas? *Actaneurologica.com.* Consulted: February 18, 2024. Available: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/1619/1359>
46. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology.* 2013;20:85-110. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.11.001>
47. Olar A, Sulman EP. Molecular markers in low-grade glioma-toward tumor reclassification. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25:155-63. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.02.006>
48. Lu J, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Shpak M. Molecular predictors of long-term survival in glioblastoma multiforme patients. *PLoS One.* 2016;11:e0154313. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0154313>
49. Chang P, Li Y, Li D. Micronuclei levels in peripheral blood lymphocytes as a potential biomarker for pancreatic cancer risk. *Carcinogenesis.* 2011;32:210-5. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq247>
50. Minniti G, Enrici RM. Radiation therapy for older adults with glioblastoma: Radical treatment, palliative treatment, or no treatment at all? *J Neurooncol.* 2014;120:225-33. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1566-3>
51. Neta G, Stewart PA, Rajaraman P, Hein MJ, Waters MA, Purdue MP, *et al.* Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med.* 2012;69:793-801. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100742>
52. Lim YC, Roberts TL, Day BW, Harding A, Kozlov S, Kijas AW, *et al.* A role for homologous recombination and abnormal cell-cycle progression in radioresistance of glioma-initiating cells. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:1863-72. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-1044>

Original article

## Potentially inappropriate medication on community-dwelling older adults: Longitudinal analysis using the International Mobility in Aging Study

Édison Pineda<sup>1,2</sup>, Alejandra Fernández<sup>3</sup>, Carmen Lucía Curcio<sup>1,2</sup>, Juliana Fernandes de Souza<sup>4</sup>, Afshin Vafaei<sup>5</sup>, José Fernando Gómez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Gerontología y Geriátrica, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

<sup>3</sup> Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Laboratório de Fisioterapia e Saúde Coletiva, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>5</sup> School of Health Studies, Western University, Kingston, ON, Canada

**Introduction.** Medications are a fundamental part of the treatment of multiple pathologies. However, despite their benefits, some are considered potentially inappropriate medications for older people given their safety profile. Epidemiological data differences related to potentially inappropriate medications make it difficult to determine their effects on elderly people.

**Objective.** To estimate the prevalence and types of potentially inappropriate medications using the 2019 Beers Criteria® in a cohort of adults older than 65 years.

**Materials and methods.** We performed an observational, multicenter, retrospective, longitudinal study of a four-year follow-up of potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults.

**Results.** We followed 820 participants from five cities for four years (2012-2016) and evaluated them in three different moments ( $m_1 = 2012$ ,  $m_2 = 2014$ , and  $m_3 = 2016$ ). The average age was 69.07 years, and 50.9% were women. The potentially inappropriate medication prevalence in the participants was 40.24%. The potentially inappropriate medications' mean among the studied subjects in the first moment was 1.65 (SD = 0.963), in the second was 1.73 (SD = 1.032), and in the third was 1.62 (SD = 0.915). There were no statistical differences between measurements (Friedman test, value = 0.204). The most frequent potentially inappropriate medications categories were gastrointestinal (39.4%), analgesics (18.8%), delirium-related drugs (15.4%), benzodiazepines (15.2%), and cardiovascular (14.2%).

**Conclusions.** About half of the population of the community-dwelling older adults had prescriptions of potentially inappropriate medications in a sustained manner and without significant variability over time. Mainly potentially inappropriate medications were gastrointestinal and cardiovascular drugs, analgesics, delirium-related drugs, and benzodiazepines.

**Keywords:** Potentially inappropriate medication list; polypharmacy; aged; independent living; prevalence; longitudinal studies.

### Medicación potencialmente inapropiada en adultos mayores de la comunidad: análisis longitudinal del estudio IMIAS

**Introducción.** Los fármacos son parte fundamental del tratamiento de múltiples enfermedades. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, algunos se consideran medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores, dado su perfil de seguridad. Las diferencias en los datos epidemiológicos relacionados con los medicamentos potencialmente inapropiados dificultan el establecimiento de sus efectos en adultos mayores.

**Objetivo.** Estimar la prevalencia longitudinal y los tipos de medicamentos potencialmente inapropiados, utilizando los criterios Beers® del 2019 en una cohorte de adultos mayores de 65 años.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo y longitudinal, de cuatro años de seguimiento de los medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores de la comunidad.

**Resultados.** Se evaluaron 820 participantes de cinco ciudades durante cuatro años (2012 a 2016) en tres momentos ( $m_1$ : 2012,  $m_2$ : 2014 y  $m_3$ : 2016). La edad promedio fue de 69,07 años y el 50,9 % eran mujeres. La prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados en los participantes fue del 40,24 %. El promedio de estos medicamentos entre los sujetos estudiados en el primer momento fue de 1,65 (DE = 0,963), en el segundo fue de 1,73 (DE = 1,032) y en el tercero fue de 1,62 (DE = 0,915). No hubo diferencias

Received: 27/04/2023

Accepted: 15/03/2024

Published: 18/03/2024

#### Citation:

Pineda E, Fernández A, Curcio CL, de Souza JF, Vafaei A, Gómez JF. Potentially inappropriate medication on community-dwelling older adults: Longitudinal analysis using the International Mobility in Aging Study. *Biomédica*. 2024;44:207-16. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6992>

#### Corresponding author:

José Fernando Gómez, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Edificio Miguel Arango Soto, Carrera 25 N°48-57, Manizales, Colombia  
Telephone: (578) 783 060, extension 31261  
gomez.montes@ucaldas.edu.co

#### Author's contributions:

All authors participated in the interpretation of the study results, and in drafting, critically revising, and approving the final version of the manuscript. All authors agree to be accountable for all aspects of the work.

#### Funding:

This study did not receive specific funding from public or private agencies or non-profit organizations.

#### Conflicts of interest:

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity having a financial interest or conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. It includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

estadísticas entre las mediciones (prueba de Friedman,  $p = 0,204$ ). Las categorías de los medicamentos potencialmente inapropiados más frecuentes fueron: gastrointestinales (39,4 %), analgésicos (18,8 %), relacionados con *delirium* (15,4 %), benzodiazepinas (15,2 %) y cardiovasculares (14,2 %).

**Conclusiones.** En cerca de la mitad de la población de adultos mayores de la comunidad, se prescribieron medicamentos potencialmente inapropiados de manera sostenida y sin variabilidad importante en el tiempo. Los más recetados fueron aquellos para tratar malestares gastrointestinales y cardiovasculares, analgésicos, para el *delirium* y benzodiazepinas.

**Palabras clave:** lista de medicamentos potencialmente inapropiados; polifarmacia; anciano; vida independiente; prevalencia; estudios longitudinales.

The number of older people and life expectancy worldwide has significantly increased. It is estimated that the global geriatric population will grow at a rate close to 3% annually, a higher rate than any other age group (1). The significant increase in the elderly population in recent decades, especially in low- and middle-income countries, is a well-recognized situation. In 1990, the elderly population was approximately 6%, which increased to nearly 14% in 2020 and is expected to reach around 30% in 2050 (2). Aging is characterized by a progressive inability to maintain homeostatic balance and is associated with the decline of organ functions, which translates into a predisposition of the elderly population to develop multiple comorbidities (3).

In recent decades, the continuous use of medications has increased along with the number of non-communicable chronic diseases and life expectancy (4). Despite their benefits, some prescriptions are considered potentially inappropriate medications in older adults, meaning that medication risks of harm outweigh the potential benefits (i.e., not indicated or lacking evidence of efficacy, or medications not aligning with patients' goals/preferences and values (5,6)).

The Beers Criteria® have been used for identifying potentially inappropriate medications in multiple studies, and its most recent update was made in 2019 by the American Geriatrics Society (AGS) (7). Previous studies have investigated the risk of adverse reactions caused by potentially inappropriate medication in the treatment of chronic diseases, the safety of a single category of potentially inappropriate medication (anticholinergics) used by elderly patients, and the hazards of its use in elderly patients in continuous care (8). Results are variable, showing that potentially inappropriate medication prescriptions may be associated with potential risks for the elderly. However, this variability may be related to discordance of parameters such as prevalence given the variability in the methodology used in different studies (cross-sectional, longitudinal) or the elderly place of evaluation (institution, hospital general ward or intensive care unit, or community) (9-15).

Therefore, the purpose of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medication in community-dwelling elderly individuals with sustained exposure to it and to characterize the most frequently prescribed potentially inappropriate medication groups.

## Materials and methods

### *Universe*

We conducted a longitudinal analysis using data from the International Mobility in Aging Study (IMIAS), a population-based study of 2002 community-dwelling older adults in five social and cultural contexts: Kingston (Ontario, Canada), Saint-Hyacinthe (Quebec, Canada), Tirana (Albania), Manizales (Colombia), and Natal (Brazil). The objective of this study was to understand

how factors throughout life affect mobility in older adults. The characteristics and details of the study have been described elsewhere (16).

The present study followed the guidelines of the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) statement for reporting observational studies (17). For this study, we used data from older adults who were assessed in 2012 ( $m_1$ ), re-evaluated in 2014 ( $m_2$ ), and in 2016 ( $m_3$ ). The AGS 2019 Beers Criteria® (7) were operationalized into categories and recommendations pinpointing potentially inappropriate medications to identify older adults exposed to them. Participants considered for follow-up were older adults who had all their demographic and clinical data recorded in the database and who were taking potentially inappropriate medication, identified in moments  $m_1$ ,  $m_2$ , and  $m_3$  (exposed). Additionally, for illustrative purposes, we conformed a group of older adults without exposure to potentially inappropriate medication at any of the evaluation times ( $m_1$ ,  $m_2$ , and  $m_3$ ) (unexposed). The rest of the participants, those who presented potentially inappropriate medication in only one or two of the evaluation times, were excluded from the analysis.

### **Data collection**

The information was collected in the participants' homes by trained interviewers and physicians using structured questionnaires in  $m_1$ ,  $m_2$ , and  $m_3$ . The questionnaire included information about the medications used daily by each participant. We recorded the data according to the protocol of the IMIAS study. Participants were interviewed and assessed after reading and signing the informed consent.

### **Main measurement**

We implemented operationalization of the AGS 2019 Beers Criteria® for the identification of potentially inappropriate medications (7). These criteria have been previously validated and have better performance for detecting potentially inappropriate medications in community-dwelling individuals (18,19). With the recorded information, we established 36 categories and 256 potentially inappropriate medication identifying recommendations. However, we had to exclude 40 recommendations due to the absence of data to stratify the renal function of the participants, resulting in 81.5% use of the recommendations. Subsequently, based on the 216 used recommendations, we designed and developed a specialized software, using the Synthax® programming language, to identify the presence or absence of potentially inappropriate medications in each of the 4,350 prescriptions (one per participant in each of the three evaluation moments:  $m_1$ ,  $m_2$ , and  $m_3$ ) and to assign the category to each potentially inappropriate medication. We defined sustained exposure as one or more potentially inappropriate medications identified in all three evaluation times.

**Sociodemographic covariates.** We represented sociodemographic data with a dichotomous variable for gender, a discrete variable for age, and polytomous variables for marital status and recruitment city.

**Clinical variables.** The explored clinical variables were the number of chronic diseases, prescribed medications, and falls in the last year. The number of chronic diseases was estimated by summing up the pathologies examined in the structured questionnaire (hypertension, diabetes, cancer, chronic pulmonary disease, heart disease, stroke, osteoarthritis, and

osteoporosis). The number of prescribed medications was obtained by reviewing all the formulas and recording the total number of drugs consumed daily by each participant. The number of falls in the last year was estimated by asking: "How many times have you fallen in the last 12 months?". The use of health services was analyzed using the variable "number of visits to the doctor in the last year," defined by the question "How many times have you seen a doctor in the last year?".

### **Statistical analysis**

We performed a descriptive analysis (frequencies, distribution, means, and standard deviation). We conducted a cross-sectional bivariate analysis using the Student t test and Mann-Whitney U test according to the variables distribution, and  $\chi^2$  and Fisher exact test for categorical variables collected in  $m_1$ . Data normality was measured using the Kolmogorov-Smirnov test. We ran a longitudinal bivariate analysis to estimate the proportion change of potentially inappropriate medication over the four years using Cochran's Q test and Friedman test in participants exposed to potentially inappropriate medications. All statistical analyses were carried out using the IBM SPSS™ package, version 24.0, for MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **Ethical considerations**

We obtained approval from the ethics review committees of research centers at the University of Montreal Hospitals, Queen's University (Kingston), the Institute of Public Health of Albania, the *Universidade Federal de Rio Grande do Norte* (Brazil), and the *Universidad de Caldas* (Colombia). Regarding Resolution 8430/1993 of the *Ministerio de Salud* of Colombia about research with human subjects, this study was considered to have minimal risk since the participants had a very low probability of suffering harm during the study.

### **Results**

Out of the initial 2,002 participants, 25.57% (512) were considered lost to follow-up, resulting in 1,490 older adults to whom we applied the AGS 2019 Beers criteria in the  $m_1$ ,  $m_2$ , and  $m_3$  moments. Among these, we excluded 610 individuals either because they had potentially inappropriate medication detected in only one or two of the three evaluation times, or because of the absence or potentially inappropriate medication in one or two of the three moments. The remaining participants were 820: 330 for analysis and 490 for comparison purposes (figure 1).

Table 1 presents the baseline characteristics of the study subjects, highlighting statistically significant differences between participants exposed and not exposed to potentially inappropriate medication. Just over half of the participants (50.9%) were women. However, the proportion of women between groups was higher in the exposed group (58.5% vs 45.7%;  $p = 0.000$ ). The average age was 69.07 years.

Approximately 63.9% of study subjects reported their health as good, and when comparing exposure groups, the non-exposed reported their health as good more frequently than the exposed one (66.7% vs 59.7%;  $p = 0.022$ ). Exposed older adults had, on average, more chronic diseases than the non-exposed group [2.3 (SD = 1.3) vs 1 (SD = 1.18);  $p = 0.000$ ].

Overall, the average number of medications per formulation was 4.08 (SD = 2.99). By exposure group, the average was higher in the exposed than in

the non-exposed [(6.18 (SD = 2.87) vs 2.66 (SD = 2.12);  $p = 0.000$ ]. In the non-exposure group, no participants reported falls in the last year.

The mean number of doctor visits in the past year was higher in the exposure group than in the non-exposure group [6.13 (SD = 5.16) vs 3.86 (SD = 4.2);  $p = 0.000$ ]. Non-exposed participants to potentially inappropriate medication had, on average, better quality of life than those exposed to potentially inappropriate medication [7.49 (SD = 2.24) vs 7.21 (SD = 2.16);  $p = 0.027$ ].

The average score on the Short Physical Performance Battery (SPPB) test was lower in older adults exposed to potentially inappropriate medication than in the non-exposed group [9.56 (SD = 2.1) vs 10.13 (SD = 1.82);  $p = 0.000$ ]. Of the participants exposed to potentially inappropriate medication, 7% presented frailty, twice the percentage of their non-exposed counterparts ( $p = 0.018$ ).

In  $m_1$ , 12 different categories of potentially inappropriate medications were used by older adults, with the most frequently consumed being gastrointestinal (39.4%), analgesics (18.8%), delirium-related drugs (15.4%), benzodiazepines (15.2%), and cardiovascular (14.2%). Four years later ( $m_3$ ), 11 categories of potentially inappropriate medications were identified, the following as the most common: gastrointestinal (43.1%), analgesics (14.8%), cardiovascular (14.5%), delirium-related drugs (14.2%), and benzodiazepines (13.1%). About half of exposed participants received at least one potentially inappropriate medication (prevalence = 40.24%). The average of potentially inappropriate medications among exposed subjects in  $m_1$  was 1.65 (SD = 0.963), in  $m_2$  was 1.73 (SD = 1.032), and in  $m_3$  was 1.62 (SD = 0.915), with no statistically significant differences between measurements (Friedman test,  $p$  value = 0.204).

Table 2 shows the number of potentially inappropriate medications used per person during the 4-year follow-up, with no statistically significant differences in the distribution of those medications during the three evaluation periods, and the results were not modified when adjusted for the different covariates (figure 2).

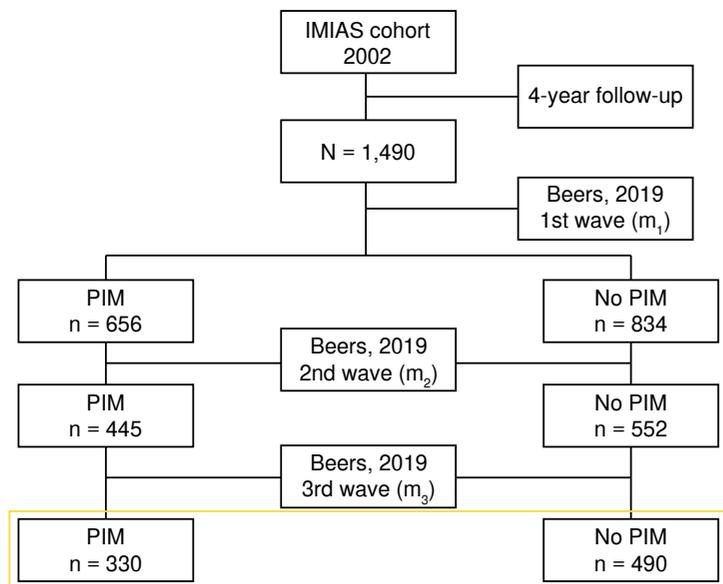


Figure 1. Participant selection

**Table 1.** Characteristics of the study sample in 2012

Características	Total (N = 820)	Potentially inappropriate medication (n = 330)	No potentially inappropriate medication (n = 490)	p value
Women (n, %)*	417 (50.9)	193 (58.5)	224 (45.7)	0.000
Age (years, SD)	69.07 (2.85)	69.23 (2.97)	68.97 (2.78)	0.258
Marital status (n, %)				0.654
Single	50 (6.1)	22 (6.7)	28 (5.7)	0.093
Married	557 (67.9)	218 (66.1)	339 (69.2)	0.000
Widowed	117 (14.3)	48 (14.5)	69 (14.1)	0.000
Separated/Divorced	96 (11.7)	42 (12.7)	54 (11)	0.000
Highest level of education (n, %),				0.025
Primary/illiterate	334 (40.7)	114 (34.5)	220 (44.9)	0.000
Secondary	112 (13.7)	47 (14.2)	65 (13.3)	0.022
Post-secondary	374 (45.4)	169 (51.2)	205 (41.8)	0.027
Recruitment site (n, %)				0.134
Kingston	172 (21)	79 (23.9)	93 (19)	0.035
Saint Hyacinthe	184 (22.4)	89 (27)	95 (19.4)	0.273
Tirana	156 (19)	77 (23.3)	79 (16.1)	0.000
Manizales	183 (22.3)	69 (20.9)	114 (23.3)	0.018
Natal	125 (15.2)	16 (4.8)	109 (22.2)	
Number of chronic illnesses (mean, SD)*	1.81 (1.3)	2.3 (1.3)	1 (1.18)	
Number of prescribed medications (mean, SD)*	4.08 (2.99)	6.18 (2.87)	2.66 (2.12)	
Number of falls in the last year (mean, SD)*	0.27 (1.605)	0.67 (2.479)	0 (0)	
Number of visits to the doctor in the last year (mean, SD)*	4.77 (4.75)	6.13 (5.16)	3.86 (4.2)	
Self-reported health (n, % good health)*	524 (63.9)	197 (59.7)	327 (66.7)	
Quality of life (mean, SD)*	7.38 (2.21)	7.21 (2.16)	7.49 (2.24)	
Life-space (n, % not restricted)	640 (78)	251 (76.1)	389 (79.4)	
Depression (n, % without depression)*	668 (81.5)	258 (78.2)	410 (83.7)	
Cognitive function (n, % without cognitive impairment)	795 (97)	318 (96.4)	447 (97.3)	
SPPB (mean, SD)*	9.9 (1.97)	9.56 (2.1)	10.13 (1.82)	
Frailty in 2012 (n, % not frail)*	780 (95.1)	307 (93)	473 (96.5)	

SPPB: Short Physical Performance Battery; SD: standard deviation

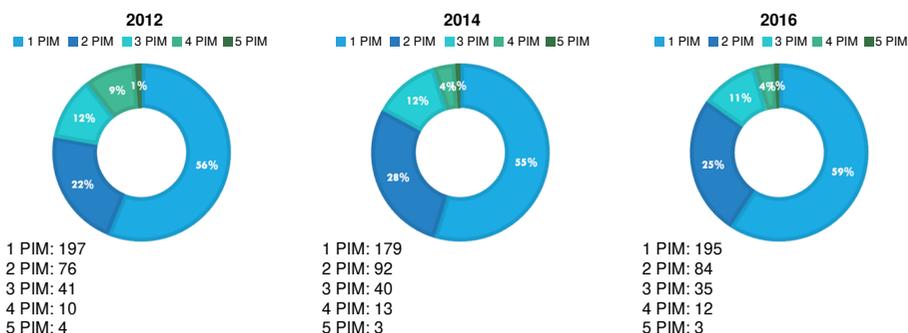
\* p value < 0.05 for  $\chi^2$ , Student t test or Mann-Whitney U test depending on the characteristics of each variable

**Table 2.** Number of potentially inappropriate medication per person

Variable	m <sub>1</sub> (2012) (%)	m <sub>2</sub> (2014) (%)	m <sub>3</sub> (2016) (%)	p value *
1 Potentially inappropriate medication	56.4	54.6	59.1	0.291
2 Potentially inappropriate medications	22.3	27.8	25.4	0.151
3 Potentially inappropriate medications	12.4	12.1	10.6	0.382
4 Potentially inappropriate medications	8.9	3.9	3.6	0.094
5 Potentially inappropriate medications	1.2	0.9	0.9	0.073

m<sub>1</sub>: moment 1; m<sub>2</sub>: moment 2; m<sub>3</sub>: moment 3

\* Cochran's Q



**Figure 2.** Distribution of the number of potentially inappropriate medications per person per year

### Discussion

We conducted a longitudinal analysis of sustained exposure to potentially inappropriate medications, establishing their prevalence, distribution, and classification in a community-dwelling population of older adults. During the

study period, from 2012 to 2016, approximately half of the participating older adults received at least one potentially inappropriate medication, consistent with estimates made using different versions of the AGS Beers criteria (9-12). Chinthalapudi *et al.* reported a prevalence of potentially inappropriate medication using Beers 2019 criteria of 54% in a third-level center (10). Recently, a longitudinal study including participants from a US center that used 2019 Beers criteria found a prevalence of this medication of 34.4%. Furthermore, there was a significant decrease in the prevalence, from 35.3% in 2011 to 32.5% in 2015 (13).

In the present analysis, we did not find a proportion change of potentially inappropriate medication per participant in the four-year follow-up, explained maybe by the presence of participants from various cities with different modifying factors of potentially inappropriate medication exposure, contributing to the homogenization of the global sample. We confirmed this by reviewing the results of the population-based study by Roux *et al.*, who applied 2015 Beers criteria in a one-year follow-up study and showed that 25.1% of potentially inappropriate medication users, prescribed at the beginning, continued to use them one year later. The risk of persistence with this type of medication increased by 10% for the most socially deprived individuals (RR = 1.10, 95% CI = 1.05-1.15). There was no significant difference between the different quintiles of the material deprivation index (except for the first quintile, least deprived individuals) (14). The high frequency observed may have been influenced by new medications included in the Beers 2019 list and the classification of potentially inappropriate medications in this study based on the amount.

Additionally, this approach may have influenced the stability in the prevalence of this type of medication used over time. Among participants who had sustained exposure to this type of medication, just over half received one drug, nearly a quarter received two, and a little over 10% received three potentially inappropriate medications at each of the three-time points analyzed.

These proportions are consistent with those reported in a population-based study from Malaga conducted by Blanco-Reina *et al.*, who indicated a distribution of 46.2% for one potentially inappropriate medication, 28.5% for two, and 13.7% for three, according to 2015 Beers criteria® (12). The categories most frequently used by participants were gastrointestinal, analgesics, delirium-related drugs, benzodiazepines, and cardiovascular drugs, which are comparable to those described by Moriarty *et al.* in 2020. They indicated a high usage of proton pump inhibitors, strong anticholinergics, benzodiazepines, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. These medications were identified using the 2012 Beers criteria (20).

In a literature review, we did not find other studies using potentially inappropriate medication categories to characterize the use of these medications, probably due to the difficulties in grouping those associated with different risks, such as anticholinergics linked to delirium, risk of falls, and cognitive impairment (20-22).

One strength of this study is the use of an international database with detailed sociodemographic and clinical characteristics of the participants and their four-year follow-up. Additionally, the presence of culturally diverse cities from middle- and high-income countries allowed the study of the relationship between potentially inappropriate medication and the health of older adults, which may be considered more representative of the global population

compared to single-center or single-country studies. Another strength is the use of standardized tools in the five cities of the IMIAS study, which reduces data collection variability. Moreover, specialized software used to identify potentially inappropriate medications reduces errors in quantification and characterization.

We identify several limitations like the inability to detect interruptions in potentially inappropriate medication use over four years or to determine other potentially inappropriate medications added to participants' treatment. Some recorded variables were self-reported, and there were no other sources to validate the information. It could result in underreporting due to poor recall, which may differ between cities. Finally, analysis of medications requiring dose adjustment based on renal function using 2019 Beers criteria will be necessary.

In conclusion, sustained use of potentially inappropriate medications was present in more than half of the older adult population in the community. The most frequent medications included gastrointestinal, analgesics, delirium-related drugs, benzodiazepines, and cardiovascular, with little variability over time. Reducing potentially inappropriate medication use is part of the World Health Organization's global health agenda and has been a priority since 2017, which proposed reducing potential risks associated with medication use (23).

The results reinforce the need to intervene in the medication prescribing process to prevent the continued formulation of inappropriate and unnecessary medications for older adults (24-26). Additionally, the findings of this study will help identify particularly vulnerable individuals who need prevention and deprescribing strategies.

### Acknowledgments

We would like to express our gratitude to the members of the International Mobility in Aging Study (IMIAS) and the *Universidad de Caldas* for their support of this study.

### References

1. Charles L, Kumar E, Elghol E, Dobbs B, Tian PGJ, Babenko O. Potentially inappropriate medication use in the elderly. *Can J Aging*. 2022;41:176-83. <https://doi.org/10.1017/S0714980821000234>
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019: Highlights [Internet]. New York; 2019. Accessed: March 17, 2023. Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
3. Oliveira RMAF de, Gorzoni ML, Rosa RF. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elderly patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68:797-801. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220015>
4. Fernández A, Gómez F, Curcio CL, Pineda E, Fernandes de Souza J. Prevalence and impact of potentially inappropriate medication on community-dwelling older adults. *Biomédica*. 2021;41:111-22. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5787>
5. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: A nationwide cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1569-76. <https://doi.org/10.2147/PPA.S219346>
6. Manias E, Soh CH, Kabir MdZ, Reijnierse EM, Maier AB. Associations between inappropriate medication use and (instrumental) activities of daily living in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT study. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:445-54. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01946-4>
7. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, *et al.* American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

8. Wang TC, Ku PJ, Lu HL, Hsu KC, Trezise D, Wang HY. Association between potentially inappropriate medication use and chronic diseases in the elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2189. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122189>
9. Komagamine J, Hagane K. Effect of total exemption from medical service co-payments on potentially inappropriate medication use among elderly ambulatory patients in a single center in Japan: A retrospective cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2018;11:199. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3320-y>
10. Chinthalapudi SS, Cheeti S, Bajpai A, Deepika S, Thunga G, Rashid M, *et al*. Prevalence and predictors of potentially inappropriate medication use among elderly patients using updated Beers Criteria® 2019: A single centered retrospective analysis. *Curr Drug Saf*. 2022;17:24-33. <https://doi.org/10.2174/1574886316666210423113916>
11. Charles L, Kumar E, Elghol E, Dobbs B, Tian PGJ, Babenko O. Potentially inappropriate medication use in the elderly. *Can J Aging*. 2022;41:176-83. <https://doi.org/10.1017/S0714980821000234>
12. Blanco-Reina E, Valdellós J, Aguilar-Cano L, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Ariza-Zafra G, *et al*. 2015 Beers Criteria® and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: Prevalence, profile, and risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1459-66. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02722-0>
13. Clark CM, Shaver AL, Aurelio LA, Feuerstein S, Wahler RG, Daly CJ, *et al*. Potentially inappropriate medications are associated with increased healthcare utilization and costs. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:2542-50. <https://doi.org/10.1111/jgs.16743>
14. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M, Laroche M. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1062-80. <https://doi.org/10.1111/bcp.14214>
15. Cateau D, Bugnon O, Niquille A. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes: Retrospective analysis of drug consumption data. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17:701-6. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.032>
16. Gómez F, Zunzunegui MV, Alvarado B, Curcio CL, Pirkle CM, Guerra R, *et al*. Cohort profile: The International Mobility In Aging Study (IMIAS). *Int J Epidemiol*. 2018;47:1393. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy074>
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
18. Fajreldines A, Insua J, Schnitzler E. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores. *Revista de Calidad Asistencial*. 2016;31:279-84. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2015.12.009>
19. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: A systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:679-700. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2446-0>
20. Moriarty F, Bennett K, Kenny RA, Fahey T, Cahir C. Comparing potentially inappropriate prescribing tools and their association with patient outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:526-34. <https://doi.org/10.1111/jgs.16239>
21. Gnjidic D, Couteur DG Le, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug burden index and Beers Criteria®: Impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:258-65. <https://doi.org/10.1177/0091270010395591>
22. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially inappropriate prescribing among older persons: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. 2019;17:257-66. <https://doi.org/10.1370/afm.2373>
23. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson LJ. The third global patient safety challenge: Tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ*. 2017;95:546. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.198002>
24. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, *et al*. Deprescribing for community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:3323-32. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06089-2>

25. Machado-Duque ME, Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Valladales-Restrepo LF, Parrado-Fajardo IY, Ospina-Castellanos M, *et al.* Detección de errores de medicación mediante un programa de seguimiento y minimización en pacientes ambulatorios de Colombia, 2018-2019. *Biomédica*. 2021;41:79-86. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5544>
26. Rodrigues DA, Plácido AI, Mateos-Campos R, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. Effectiveness of interventions to reduce potentially inappropriate medication in older patients: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.77655>

Artículo original

## Relación entre la calidad del aire y el asma en habitantes de grandes altitudes, La Paz, Bolivia (3.600 m.s.n.m.)

Lizeth Huanca-Laura<sup>1</sup>, Marilyn Aparicio<sup>1</sup>, Demetrio Jemio<sup>1</sup>, Mariana Hurtado<sup>1</sup>, Mayra Huanca<sup>2</sup>, Alexis Chuquimia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Cambio Climático Ambiente y Salud, Instituto Boliviano de Biología de Altura, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

<sup>2</sup> Unidad de Nefrología del Hospital de Clínicas, La Paz, Bolivia

<sup>3</sup> Unidad de Flujo, Termometría y Electricidad, Instituto Boliviano de Metrología, La Paz, Bolivia

**Introducción.** El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. La calidad del aire es uno de los factores clave que puede desencadenar los síntomas del asma.

**Objetivo.** Analizar la calidad del aire y su relación con el asma en habitantes de grandes altitudes en La Paz (Bolivia).

**Materiales y métodos.** Se desarrolló un estudio analítico, descriptivo y retrospectivo. Se recolectaron datos de pacientes con diagnóstico de asma en el Instituto Nacional del Tórax y en el Instituto Boliviano de Biología de Altura. Además, se monitoreó la calidad del aire y su material particulado en las estaciones de la "Red de monitoreo de la calidad del aire".

**Resultados.** El 56,9 % de los casos fueron mujeres del Instituto Nacional del Tórax y el 45,7 % del Instituto Boliviano de Biología de Altura. En ambas instituciones, la media de edad fue de 47 años y los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. Se registraron incrementos de material particulado fino ( $PM_{2,5}$ ) en otoño, invierno y primavera, en 2014, 2016-2019 y en las cuatro estaciones del 2015. El material particulado inhalable grueso ( $PM_{10}$ ) se incrementó en otoño e invierno del 2014 al 2020, dentro de los límites establecidos. Se observó una asociación positiva y significativa entre la concentración de material particulado  $PM_{2,5}$  y los parámetros espirométricos de capacidad vital forzada, flujo espiratorio máximo y el porcentaje de reversión. La relación de partículas  $PM_{10}$  y los parámetros espirométricos de capacidad vital forzada, volumen espiratorio máximo en el primer segundo y flujo espiratorio máximo, también fue estadísticamente significativa.

**Conclusión.** Los casos de asma se presentaron en promedio a los 47 años y en personas con sobrepeso u obesidad. Se observó una asociación positiva entre el material particulado,  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$ , con los parámetros espirométricos, la cual fue más marcada con las partículas  $PM_{2,5}$ .

**Palabras clave:** criterios de calidad del aire; material particulado; asma; espirometría.

### Relation between air quality and asthma in high-altitude places, La Paz, Bolivia (3,600 m a.s.l.)

**Introduction.** Asthma is a chronic disease affecting millions of people around the world. Air quality is a major factor in triggering asthma symptoms.

**Objective.** To analyze air quality and asthma in high-altitude residents of La Paz, Bolivia.

**Materials and methods.** In this analytical, descriptive, and retrospective study, we collected data from patients diagnosed with asthma at the *Instituto Nacional del Tórax* and the *Instituto Boliviano de Biología de Altura*. In addition, air quality monitoring of particulate matter was carried out at the stations of the *Red de Monitoreo de la Calidad del Aire*.

**Results.** Women represented 56.9% of cases at the *Instituto Nacional del Tórax* and the *Instituto Boliviano de Biología de Altura*. In both institutions, the average age was 47 years and patients were overweight or obese. Increases in  $PM_{2,5}$  were recorded in autumn, winter and spring from 2014, 2016 to 2019 and 2015 in all four seasons.  $PM_{10}$  showed increases in autumn and winter from 2014 to 2020 within the established limits. We observed a positive and significant association between  $PM_{2,5}$  concentration and the spirometry parameters of forced vital capacity, peak expiratory flow, and "reversibility percentage" or "bronchodilator response percentage". The association of  $PM_{10}$  and forced vital capacity, forced expiratory volume in the first second, and peak expiratory flow, was also statistically significant.

**Conclusion.** Asthma cases occur on average at 47 years of age in overweight or obese people. We observed a positive association between particles  $PM_{2,5}$  and  $PM_{10}$  with spirometric parameters, stronger with particulate matter  $PM_{2,5}$ .

**Keywords:** Air quality criteria; particulate matter; asthma; spirometry.

**Recibido:** 12/09/2023

**Aceptado:** 18/02/2024

**Publicado:** 19/03/2024

#### Citación:

Huanca-Laura L, Aparicio M, Jemio D, Hurtado M, Huanca M, Chuquimia A. Relación entre la calidad del aire y el asma en habitantes de grandes altitudes, La Paz, Bolivia (3.600 m.s.n.m.). *Biomédica*. 2024;44:217-29.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7155>

#### Correspondencia:

Lizeth Huanca-Laura, Instituto Boliviano de Biología de Altura, Zona Miraflores Calle Claudio Sanjinés, La Paz, Bolivia  
Teléfono: +59 (1) 72 528 423  
lizethxim11@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Lizeth Huanca-Laura: concepción, diseño del protocolo de investigación, recolección de datos y redacción del manuscrito  
Marilyn Aparicio: diseño del protocolo de investigación  
Demetrio Jemio y Mariana Hurtado: recolección de los datos  
Mayra Huanca: diseño del protocolo y redacción del manuscrito  
Alexis Chuquimia: redacción del manuscrito  
Todos los autores participaron en el análisis y la interpretación de los datos.

#### Financiación:

Recursos propios de los investigadores.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio que se caracteriza por la inflamación y el estrechamiento de las vías respiratorias, lo que dificulta la respiración y puede provocar episodios de sibilancias, tos y dificultad para respirar (1-3). La calidad del aire es un factor clave que puede influir en la exacerbación o aparición de los síntomas del asma (4,5).

La exposición a contaminantes atmosféricos como el dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ), el ozono ( $\text{O}_3$ ), el material particulado ( $\text{PM}_{10}$  y  $\text{PM}_{2,5}$ ) y otros compuestos químicos, puede desencadenar o empeorar los síntomas del asma en personas sensibles. Se han demostrado previamente asociaciones positivas entre contaminantes ambientales ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{O}_3$ ,  $\text{SO}_2$  y  $\text{PM}_{2,5}$ ) y el uso de medicación de rescate, ya sea en entornos de contaminantes múltiples o exposición prolongada hasta de tres días (6). La exposición a alérgenos como el polen, los ácaros del polvo y los pelos de animales, también puede inducir síntomas de asma (7,8).

Las partículas en suspensión no están conformadas por un solo contaminante, sino que son una mezcla de muchas especies químicas. Es una combinación compleja de sólidos y aerosoles compuesta de pequeñas gotas de líquido, fragmentos sólidos secos y núcleos sólidos con recubrimientos líquidos (6). El material particulado  $\text{PM}_{2,5}$  y  $\text{PM}_{10}$  es transportado por el aire y procede de emisiones primarias (combustión de fósiles, desgaste de neumáticos) y partículas secundarias (nitratos y sulfatos), y se forman cuando los contaminantes reaccionan en la atmósfera. Las partículas  $\text{PM}_{2,5}$  son llamadas también "finas" mientras que las  $\text{PM}_{10}$  se definen como "gruesas" (9). Las partículas finas pueden penetrar profundamente en los pulmones y son de mayor riesgo para la salud, ya que su inhalación puede afectar las zonas periféricas de los bronquiolos. El  $\text{PM}_{10}$  también puede inhalarse e ingresar hasta las vías respiratorias superiores (4).

Diferentes estudios demostraron el efecto negativo de la contaminación atmosférica sobre la salud humana (10,11). Entre ellos, el efecto de la contaminación del aire con alteraciones de la función pulmonar. Los valores altos de contaminación atmosférica según los estándares de calidad del aire establecidos por la *United States Environmental Protection Agency* (EPA) alteran directamente a personas que padecen asma y otros tipos de enfermedades pulmonares o cardíacas (12).

La contaminación del aire por material particulado se asocia con problemas de salud, como incremento de la tos, sibilancias, afectación de la función pulmonar, ataques de asma, cardiopatías y muertes prematuras (13,14). Sin embargo, el material particulado no es un factor causal directo de enfermedad o mortalidad respiratoria aguda, sino un factor asociado que, en combinación con otros, produce un aumento de las enfermedades respiratorias (11,15).

Con la espirometría se evalúan las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y es método de referencia para identificar obstrucciones del flujo aéreo que pueden resultar en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), etc. (16). La espirometría permite medir la cantidad de aire que ingresa y egresa de los pulmones en función del tiempo, según el calibre de los bronquios, las propiedades elásticas de los pulmones y los músculos de la cavidad torácica (16).

En Bolivia, Cochabamba es la ciudad con mayor contaminación atmosférica causada por la actividad humana y la que muestra el mayor índice de contaminación de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

(OMS). La “Red de monitoreo de la calidad de aire” de Cochabamba reportó que el 90 % de la contaminación aérea es se debe al parque automotor, ya sea de servicio particular o público (17).

Según la clasificación de altitudes, La Paz se encuentra en la categoría de ciudades con gran altitud (alto, igual a 1.500 a 3.500 m.s.n.m.; gran altitud o muy alto, de 3.500 a 5.500 m.s.n.m.; y extrema altitud, mayor de 5.500 m.s.n.m.) (18). Debido a sus características geográficas y meteorológicas, los niveles de contaminación en La Paz no revisten una problemática. Sin embargo, en la actualidad se observa contaminación moderadamente elevada o baja que igual puede producir efectos peligrosos sobre la salud de la población (19-21). La población de La Paz se encuentra sometida a una hipoxia hipobárica ambiental que puede producir efectos fisiológicos en el cuerpo humano, desde que nace hasta que se adapta a la altitud, como menor ventilación pulmonar, disminución del gradiente alvéolo-arterial de la concentración de oxígeno y aumento de la difusión alvéolo-capilar (Murillo-Jáuregui C, Romero C, Gonzales C, Alarcón AM, Aguilar M, Villena M. Hallazgos de función pulmonar en pacientes con EPOC a 3.600 m.s.n.m. en el Instituto Boliviano de Biología de Altitud. II Congreso Internacional de Medicina de la Altitud “Dr. Eduardo Aranda Torrelio”, 24 al 26 de febrero de 2016. La Paz, Bolivia. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/10221>).

Las condiciones urbanas y la calidad del aire son elementos importantes para las autoridades nacionales y locales, debido a los riesgos ambientales y sanitarios que deben tenerse en cuenta para mejorar la calidad de las ciudades, promover la protección de los ciudadanos frente a riesgos ambientales y generar oportunidades para mitigar la desigualdad en zonas menos favorecidas donde la carga ambiental tiende a ser mayor (22).

## **Materiales y métodos**

Se desarrolló un estudio analítico, descriptivo y retrospectivo, mediante la recolección de datos de pacientes con diagnóstico de asma atendidos en el Instituto Nacional del Tórax y el Instituto Boliviano de Biología de Altura, en el periodo 2014 a 2020.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de asma que contaban con espirometría, una prueba diagnóstica que se utiliza para evaluar la función pulmonar. En el caso del asma bronquial, la espirometría es un examen importante para determinar la gravedad de los síntomas y hacer su seguimiento, así como para evaluar el efecto del tratamiento. Esta prueba mide la cantidad y el flujo de aire que una persona puede exhalar, lo que ayuda a diagnosticar alguna obstrucción en las vías respiratorias. La ecuación de William Knudsen se utiliza para interpretar la espirometría y evaluar así la función pulmonar-(16).

Con la espirometría se miden los siguientes parámetros.

*Capacidad vital forzada* (CVF). Es la cantidad de aire que se moviliza en una inspiración o espiración máxima forzada. Se expresa en mililitros y su valor normal es de 3.000 a 5.000 ml (según edad, altitud, sexo y raza); el resultado debe ser mayor de 80 % del valor teórico. La capacidad vital forzada puede disminuir en caso de enfermedades que afecten la capacidad pulmonar para expandirse o contraerse, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar.

*Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)*. Es la cantidad de aire que se moviliza en el primer segundo de una espiración forzada. Es un flujo y no un volumen, de modo que puede expresarse en ml/s o como un porcentaje respecto a cifras teóricas. Su valor normal es mayor del 80 % del predicho.

*Índice de permeabilidad - cociente FEV<sub>1</sub> / FVC*. Este aporta información sobre la cantidad del aire total espirado en el primer segundo. Es una tasa, por lo que suele expresarse como un porcentaje. El valor predicho normal es mayor del 75 al 80 %, sin embargo, en casos de obstrucción es del 70 %.

*Flujo espiratorio máximo (FEM)*. Es la cantidad máxima de aire que se puede exhalar por segundo en una espiración forzada. Es un marcador de diagnóstico útil en las crisis asmáticas, en las cuales se emplea como valor predictivo de la gravedad del asma.

*Flujo espiratorio máximo en el 50 % (FEF<sub>50%</sub>)*. Es la medición del flujo forzado en el 50 %. Evalúa la obstrucción de las vías aéreas superiores.

*Flujo espiratorio máximo en el 75 % (FEF<sub>75%</sub>)*. En la altitud de La Paz, el FEF<sub>75%</sub> tiene un valor menor a nivel del mar por la densidad del aire que es menor a mayor altura. El valor de referencia es del 70 %.

*Cambio significativo con broncodilatador*. Se considera como una mejoría mayor de 200 ml de la capacidad vital forzada o del 12 % respecto al valor basal del volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Al revisar la prueba de la espirometría de los pacientes con diagnóstico de asma, se valoró el índice de permeabilidad (FVC<sub>1</sub>/FVC) para determinar si había obstrucción. En caso afirmativo, se determinó si la obstrucción era central (FEF<sub>50%</sub>) o periférica (FEF<sub>75%</sub>). El valor normal en la altitud para FEF<sub>50%</sub> es del 80 % y para FEF<sub>75%</sub> es del 70 %. Posteriormente, se valoró el volumen espiratorio máximo en el primer segundo para determinar el grado de obstrucción (se tomaron en cuenta las recomendaciones de la *American Thoracic Society*). Se analizó la capacidad vital forzada para confirmar la ausencia de obstrucción y se utilizó la prueba de broncodilatación con 400 µg de salbutamol para evaluar si la obstrucción de los bronquios era reversible.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, un indicador de la relación entre el peso y la altura utilizado para identificar sobrepeso u obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m<sup>2</sup>). Una persona con sobrepeso puede tener un IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, mientras que una obesa puede tener un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Se monitoreó la calidad de aire mediante la medición del material particulado (PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub>) en estaciones de la "Red de monitoreo de la calidad del aire" de La Paz (Red MoniCA) (figura 1).

El material particulado PM<sub>2,5</sub> fue recolectado por un método activo durante 24 horas en una sola estación: "Garaje Municipal" en La Paz. El material particulado PM<sub>10</sub> fue recolectado por dos métodos: el automático continuo y el activo, en las estaciones Cota Cota, Villa Fátima, Cotahuma, Garaje Municipal y Tránsito, en La Paz.

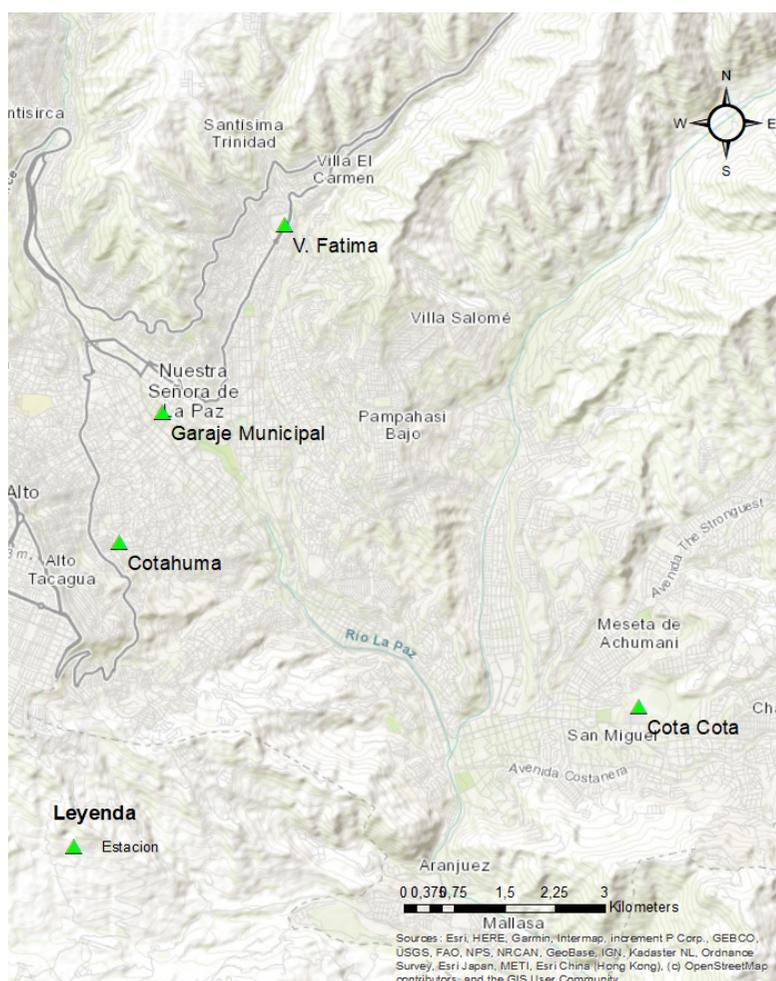
Para la correlación de los datos de la calidad de aire, se revisaron las normas bolivianas y las de la OMS sobre los límites permitidos del material

particulado ( $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$ ). Se elaboró la base de datos con la información recolectada y se procesó la información. Posteriormente, se analizaron los datos con el paquete estadístico Stata 14.

## Resultados

### *Característica de la población atendida en el Instituto Nacional del Tórax*

En el Instituto Nacional del Tórax, del 2014 a 2020, se atendieron 3.530 pacientes: 942 con diagnóstico de asma bronquial y 2.588 con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El 56,9 % fueron mujeres y el 43,1 % hombres, con un promedio de edad de 47 años. El 44,5 % de la población tenía sobrepeso y, el 29,8 %, obesidad. La mayoría de los pacientes tenían ocupaciones varias, seguidos por aquellos dedicados a labores de casa, comerciantes u oficinistas (cuadro 1).



Fuentes: Gobierno Autónomo Municipal de La Paz, Secretaría Municipal de Gestión Ambiental, Unidad de Servicios Ambientales, Red de Monitoreo de Calidad del Aire (MoniCA)

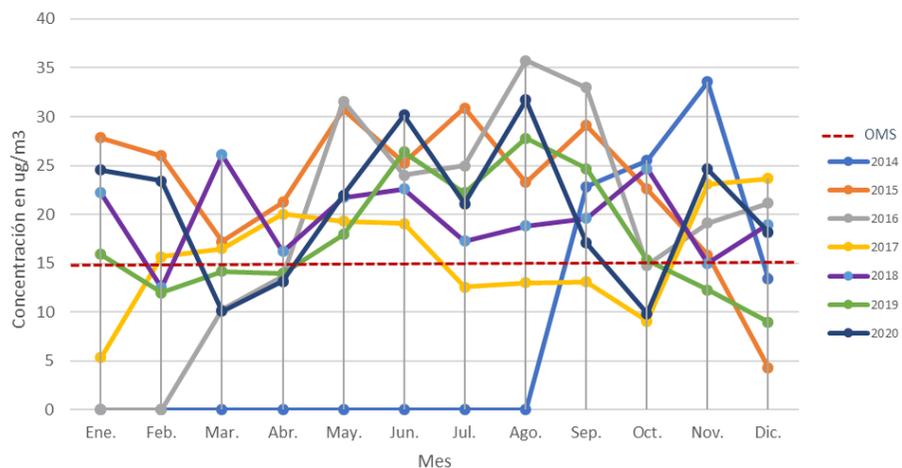
**Figura 1.** Estaciones de monitoreo en la ciudad de La Paz

**Cuadro 1.** Características de la población asmática del Instituto Nacional del Tórax (N = 942)

Característica	n (%)
Edad (media ± desviación estándar)	47 (16,73)
Sexo	
Femenino	536 (56,9)
Masculino	406 (43,1)
Índice de masa corporal	
Normal	242 (25,7)
Sobrepeso	419 (44,5)
Obesidad	281 (29,8)
Estado civil	
Soltero	513 (54,5)
Casado	3,9 (41,5)
Viudo	26 (2,8)
Divorciado	12 (1,3)
Ocupación	
Labores de casa	280 (29,7)
Minero	15 (1,6)
Agricultor	44 (4,7)
Carpintero	8 (0,9)
Comerciante	124 (13,2)
Oficinista	65 (6,9)
Jubilado	14 (1,5)
Otros	392 (41,6)

**Monitoreo de material particulado PM<sub>2,5</sub> del 2014 al 2020 (método activo)**

Se identificó material particulado PM<sub>2,5</sub> en concentraciones superiores a las establecidas por la OMS en el nuevo informe del 2021 (15 µg/m<sup>3</sup>), en los siguientes periodos: primavera (septiembre a noviembre) del 2014, en las cuatro estaciones (enero a noviembre) del 2015, en otoño, invierno y primavera (mayo a octubre) del 2016, en otoño y primavera (febrero a junio y noviembre y diciembre) del 2017, en otoño, invierno y primavera (marzo a diciembre) del 2018, en otoño, invierno y primavera (mayo a octubre) del 2019 y en las cuatro estaciones (enero y febrero; mayo a septiembre; noviembre y diciembre) del 2020 (figura 2 y 3).

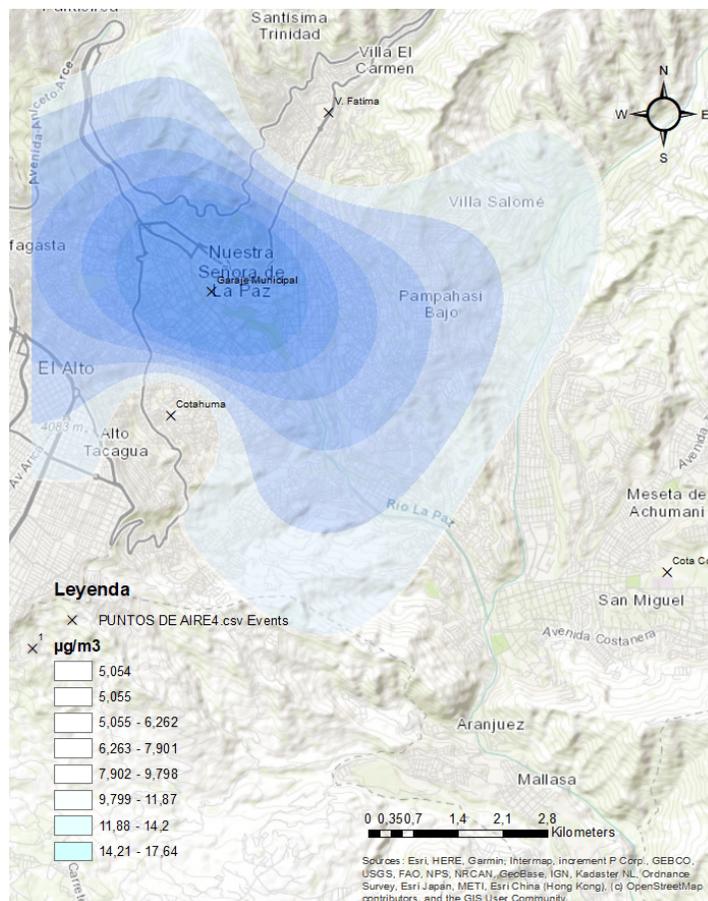


Fuentes: Gobierno Autónomo Municipal de La Paz, Secretaría Municipal de Gestión Ambiental, Unidad de Servicios Ambientales, Red de Monitoreo de Calidad del Aire (MoniCA)

\* Línea discontinua en rojo: límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) según el nuevo informe del 2021 (PM<sub>2,5</sub> = 15 µg/m<sup>3</sup> en 24 horas)

\* Los valores nulos (cero) de concentración no se midieron.

**Figura 2.** Promedio mensual de PM<sub>2,5</sub> del 2014 al 2020



Fuentes: Gobierno Autónomo Municipal de La Paz, Secretaría Municipal de Gestión, Ambiental, Unidad de Servicios Ambientales, Red de Monitoreo de Calidad del Aire (MoniCA)

Límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud según el nuevo informe del 2021 ( $PM_{2.5} = 15 \mu g/m^3$  en 24 horas).

\* Los valores nulos (cero) de concentración no se midieron.

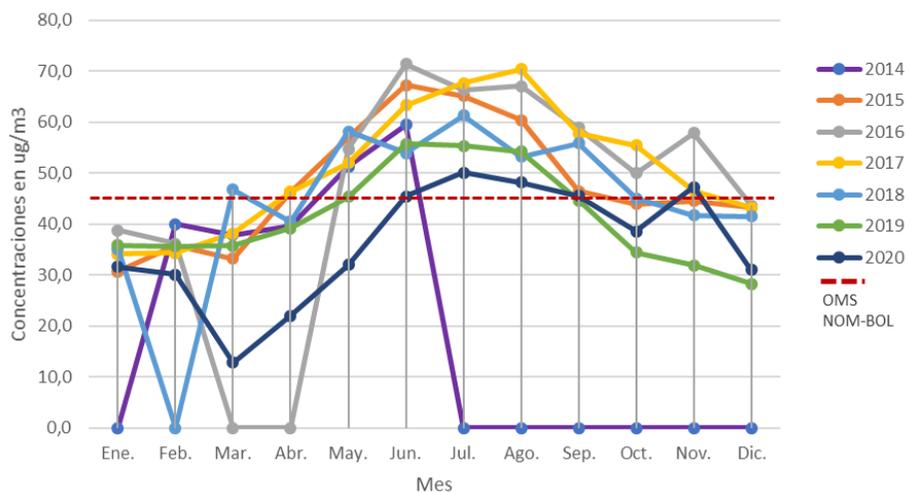
**Figura 3.** Calidad de aire con material particulado fino ( $\leq 2,5 \mu m$ ) del 2019

### **Monitoreo de material particulado $PM_{10}$ del 2014 al 2020 (método automático continuo)**

Se midieron concentraciones de material particulado  $PM_{10}$  superiores a los límites establecidos por la OMS en el nuevo informe del 2021 ( $45 \mu g/m^3$ ), en los siguientes periodos: en otoño e invierno (mayo y junio) del 2014, en otoño e invierno (de abril a septiembre) del 2015, en invierno y primavera (mayo a noviembre) del 2016, en otoño, invierno y primavera (abril a noviembre) del 2017, en invierno y primavera (mayo a septiembre) del 2018, en invierno (junio hasta agosto) del 2019 y finalmente, en invierno y primavera (junio a septiembre) del 2020 (figuras 4 y 5).

### **Características de la población atendida en la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria del Instituto Boliviano de Biología de Altura**

En la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria del Instituto Boliviano de Biología de Altura, se atendieron 8.401 pacientes del 2014 al 2019, de los cuales 709 tenían diagnóstico de asma. Se observó que el 45,7 % fueron mujeres y el 54,3 % hombres, con una media de edad de 54 años. La mayoría de la población tenía sobrepeso u obesidad, y se dedicaba a ocupaciones varias, seguida por aquellos con labores de casa, oficinistas y jubilados (cuadro 2).

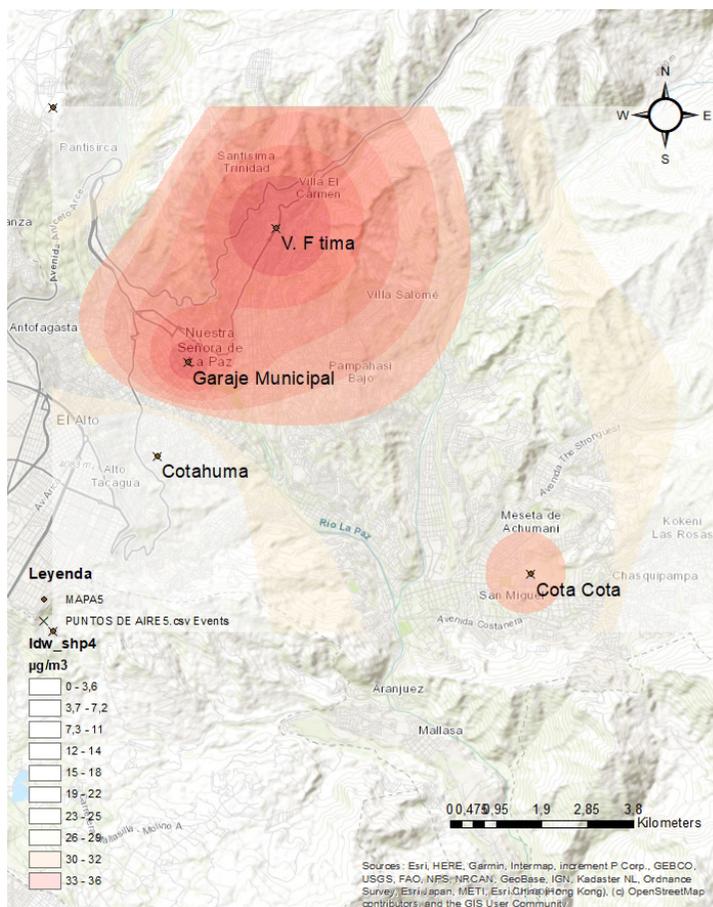


Fuentes: Gobierno Autónomo Municipal de La Paz, Secretaría Municipal de Gestión Ambiental, Unidad de Servicios Ambientales, Red de Monitoreo de Calidad del Aire (Red MoniCA)

\* Línea discontinua en rojo: límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud según el nuevo informe del 2021 ( $PM_{10} = 45 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en 24 horas)

\* Los valores nulos (cero) de concentración no se midieron.

**Figura 4.** Promedio mensual de material particulado grueso (> 2,5 y ≤ 10) del 2014 al 2020



Fuentes: Gobierno Autónomo Municipal de La Paz, Secretaría Municipal de Gestión Ambiental, Unidad de Servicios Ambientales, Red de Monitoreo de Calidad del Aire (Red MoniCA).

Límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud según el nuevo informe del 2021 ( $PM_{10} = 45 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en 24 horas)

**Figura 5.** Calidad de aire con material particulado grueso ( $PM_{10}$ ) en el 2015

**Cuadro 2.** Características de la población asmática de la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria del Instituto Boliviano de Biología de Altura (N = 709)

Característica	n (%)
Edad (media $\pm$ desviación estándar)	54 (17,9)
Sexo	
Femenino	324 (45,7)
Masculino	385 (54,3)
Índice de masa corporal	
Normal	193 (27,2)
Sobrepeso	282 (39,8)
Obesidad	234 (33)
Ocupación	
Labores de casa	159 (22,4)
Minero	76 (10,7)
Agricultor	23 (3,2)
Carpintero	16 (2,3)
Comerciante	75 (10,6)
Oficinista	120 (16,9)
Jubilado	113 (15,9)
Otros	296 (53,7)

### ***Características de las pruebas funcionales respiratorias en la población asmática del Instituto Boliviano de Biología de Altura***

Se revisaron las pruebas funcionales espirométricas y se observó que, en promedio, el índice de permeabilidad antes del broncodilatador fue del 67 % y, después del broncodilatador, fue del 74 %. La capacidad vital forzada fue del 108 % en promedio antes del broncodilatador y del 118 % después del broncodilatador. El flujo espiratorio forzado máximo 50 % fue de 46 % antes del broncodilatador y del 68 % después del broncodilatador; en el flujo espiratorio forzado máximo 75 %, se reportó un promedio de 50 % posterior al broncodilatador. El promedio del flujo espiratorio máximo general antes del broncodilatador fue del 86 % y después del broncodilatador fue del 100 %. El promedio de reversión fue mayor del 12 % después del broncodilatador.

### ***Correlación entre la calidad de aire de La Paz y las espirometrías de los asmáticos atendidos en la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria del Instituto Boliviano de Biología de Altura***

La correlación entre el material particulado  $PM_{2,5}$  y la capacidad vital forzada, el flujo espiratorio máximo y el porcentaje de reversión posterior al broncodilatador, fue positiva y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), esto indica que, cuanto mayor sea la concentración de partículas  $PM_{2,5}$ , más se altera la capacidad vital forzada y, también, el flujo espiratorio máximo. El  $FEF_{50\%}$  tiene una correlación positiva pero sin significancia estadística, mientras que el  $FEF_{75\%}$  presentó una correlación negativa, también sin significancia estadística.

La correlación del material particulado  $PM_{10}$  con las pruebas espirométricas fue positiva y estadísticamente significativa con la capacidad vital forzada, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo y el flujo espiratorio máximo. Los parámetros  $FEF_{50\%}$  y  $FEF_{75\%}$  tuvieron una correlación positiva con el porcentaje de reversión, posterior al broncodilatador, pero sin significancia estadística. Finalmente, la única prueba que tuvo una correlación negativa con el material particulado  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$  fue el índice de permeabilidad (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Asociación de las concentraciones del material particulado  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$  con los resultados de las pruebas espirométricas de los pacientes asmáticos, aplicadas según las normas del Instituto Boliviano de Biología de Altura

Característica	Rho	p
<b><math>PM_{2,5}</math></b>		
FEV-1/FVC	-0,39	0,001*
FVC	0,26	0,02*
FEF 50%	0,02	0,9
FEF 75%	-0,11	0,37
FEV-1	0,16	0,17
FEM	0,33	0,001*
Reversión	0,35	0,001*
<b><math>PM_{10}</math></b>		
FEV-1/FVC	-0,07	0,56
FVC	0,22	0,05*
FEF 50%	0,17	0,14
FEF 75%	0,09	0,46
FEV-1	0,27	0,01*
FEM	0,24	0,04*
Reversión	0,06	0,56

FEV-1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo;

FVC: capacidad vital forzada; FEF: flujo espiratorio forzado máximo; FEM: flujo espiratorio máximo

\* Valor  $p < 0,05$

## Discusión

En este estudio se analizó la relación entre la calidad del aire y el asma en habitantes de gran altitud de la ciudad de La Paz (Bolivia). Los resultados reportaron la correlación positiva, estadísticamente significativa, del material particulado  $PM_{2,5}$  con la capacidad vital forzada, el flujo espiratorio máximo y el porcentaje de reversión después del broncodilatador. La correlación de las partículas  $PM_{10}$  y las pruebas espirométricas fue positiva y estadísticamente significativa con los parámetros de capacidad vital forzada, volumen espiratorio máximo en el primer segundo y flujo espiratorio máximo.

El índice de permeabilidad o cociente FEV-1/FVC se encuentra relacionado con la cantidad del aire total espirado en el primer segundo: el valor normal es mayor de 70 % (16). Sin embargo, en el presente trabajo se reportó un promedio disminuido del 67 % antes del broncodilatador y del 74 % después. Esta correlación negativa puede deberse a diferentes factores del paciente (como peso, talla, etc.) y contrasta con el estudio del 2018 que mostró una asociación positiva entre el cociente FEV1/FVC en pacientes asmáticos y las partículas  $PM_{10}$  tras una exposición aguda en primavera (23).

El FEV-1 es la cantidad de aire que se moviliza en el primer segundo de una espiración forzada; el valor normal es mayor del 80 % (16). En este trabajo se reportó un promedio del 118 % posterior al broncodilatador, considerado dentro de lo normal, y una correlación positiva con el material particulado  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$ .

El flujo espiratorio máximo es uno de los mejores marcadores para el diagnóstico de asma y crisis asmáticas. Este reporte mostró una disminución del promedio posterior al broncodilatador y evidenció una correlación positiva de esta prueba con las partículas  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$ , lo que indica que, a mayor concentración de material particulado, mayor será la exacerbación de las pruebas espirométricas de los pacientes con asma.

Los valores de  $FEF_{50\%}$  y  $FEF_{75\%}$  en gran altitud son más bajos que a nivel del mar. El  $FEF_{50\%}$  es indicador de obstrucción central (80 % valor normal en la altitud) mientras que el  $FEF_{75\%}$  señala obstrucción periférica (70 % valor normal en la altitud) (16) (Murillo Jáuregui C, Romero C, Gonzales C, Alarcón AM, Aguilar M, Villena M. Hallazgos de función pulmonar en pacientes con EPOC a 3.600 m.s.n.m. en el instituto Boliviano de Biología de Altura. II Congreso Internacional de Medicina de la Altura "Dr. Eduardo Aranda Torrelio" 24 al 26 de febrero de 2016. La Paz, Bolivia. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/10221>).

En este trabajo se observó una disminución de los valores  $FEF_{50\%}$  y  $FEF_{75\%}$  respecto a los normales. Sin embargo, el porcentaje de reversión después del salbutamol fue mayor del 12 % en los pacientes asmáticos. Estos datos apoyan la asociación positiva, estadísticamente significativa, del porcentaje de reversión con el material particulado  $PM_{2,5}$ .

En este sentido, los contaminantes ambientales pueden agravar diferentes enfermedades respiratorias como el asma (24-26). Un estudio de series de tiempo reportó una correlación positiva entre la contaminación por material particulado y el incremento de pacientes internados por asma en los servicios hospitalarios (24).

El material particulado tiene un impacto negativo porque se deposita sobre las vías respiratorias de las personas asmáticas y provoca inflamación directa, edema de las mucosas y citotoxicidad (27). Los resultados de este trabajo sustentan esta información dada la correlación del flujo espiratorio máximo y los materiales particulados  $PM_{2,5}$  y  $PM_{10}$ .

Otros reportes informaron la asociación aguda entre partículas  $PM_{2,5}$  y la exacerbación del asma en pacientes con diagnóstico previo de obesidad (28). Estos resultados son congruentes con los del presente estudio, donde se observó que la mayoría de la población tenía sobrepeso u obesidad, y cuya ocupación más frecuente fue la de comerciante. Investigaciones previas han reportado que los comerciantes que trabajan en la vía pública son un grupo vulnerable a la contaminación del aire y la elevación de la temperatura ambiental asociada con la disminución de la presión barométrica (29).

Respecto al uso de los servicios de salud en los casos de exacerbación del asma y los niveles de material particulado  $PM_{10}$  en zonas rurales de Estados Unidos, James *et al.* estimaron que, por cada aumento de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{10}$ , los ingresos hospitalarios de los pacientes con asma se incrementaban un 3 % (30). En contraste, en el presente estudio se reporta un mayor ingreso por consulta neumológica externa (82 %), seguido por emergencias (14 %).

La calidad del aire en la ciudad de La Paz mostró mayores concentraciones de partículas  $PM_{2,5}$  en el 2014, en los meses de octubre a noviembre (primavera) en los que se incrementan las temperaturas; y en el 2016, en los meses de mayo, agosto y septiembre (fin del invierno e inicio de la primavera). Las menores concentraciones de contaminantes se obtuvieron en épocas de lluvia.

En el 2013, la evaluación de la calidad del aire en la ciudad de La Paz mostró concentraciones altas de  $PM_{10}$  en las épocas secas y no en las de lluvias (31). Sin embargo, en el presente trabajo se observaron concentraciones altas de  $PM_{10}$  en 2016 y 2017, en los meses de invierno, que son considerados como época fría y seca.

En los meses de enero y febrero; mayo a septiembre; noviembre y diciembre del 2020, PM<sub>2,5</sub> tuvo concentraciones altas, mientras que el resto de los meses estuvo dentro de los parámetros establecidos por la OMS. El pico observado coincide con el inicio de la cuarentena en Bolivia. Por el contrario, a lo largo del 2020, las concentraciones del material particulado PM<sub>10</sub> estuvieron dentro de los límites establecidos. Se considera que la cuarentena provocó una reducción drástica de las emisiones de contaminantes en las ciudades más pobladas (32).

### Agradecimientos

A los pacientes que participaron en este estudio y al personal institucional, por la colaboración en la recolección de los datos.

### Referencias

1. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de León A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J.* 1999;13:257-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13225799>
2. Anderson HR, Ponce de León A, Bland JM, Bower JS, Emberlin J, Strachan DP. Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-1992. *Thorax.* 1998;53:842-8. <https://doi.org/10.1136/thx.53.10.842>
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, *et al.*, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Fiore AM, Naik V, Leibensperger EM. Air quality and climate connections. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65:645-85. <https://doi.org/10.1080/10962247.2015.1040526>. Erratum in: *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65:1159.
5. Piekarska B, Stankiewicz-Choroszuca BL, Sybilski AJ, Furmańczyk K, Jaworski S, Białoszewski AZ, *et al.* Effect of indoor air quality on the natural history of asthma in an urban population in Poland. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:e64-70. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4176>
6. Su JG, Barrett MA, Combs V, Henderson K, van Sickle D, Hogg C, *et al.* Identifying impacts of air pollution on subacute asthma symptoms using digital medication sensors. *Int J Epidemiol.* 2022;51:213-24. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab187>
7. Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJ, Fuertes E, Comberiat P, *et al.* The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2020;75:2170-84. <https://doi.org/10.1111/all.14177>
8. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, *et al.* Allergy in severe asthma. *Allergy.* 2017;72:207-20. <https://doi.org/10.1111/all.13072>
9. Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Moreira A. Environmental inequality: Air pollution and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33. <https://doi.org/10.1111/pai.13818>
10. Cincinelli A, Martellini T. Indoor air quality and health. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1286. <https://doi.org/10.3390/ijerph14111286>
11. Chen YY, Sung FC, Chen ML, Mao IF, Lu CY. Indoor air quality in the metro system in north Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;13:1200. <https://doi.org/10.3390/ijerph13121200>
12. Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos. Conceptos básicos sobre el material particulado (PM, por sus siglas en inglés). Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://espanol.epa.gov/espanol/conceptos-basicos-sobre-el-material-particulado-pm-por-sus-siglas-en-ingles>
13. Wolkoff P. Indoor air humidity, air quality, and health - An overview. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221:376-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.01.015>
14. Ather B, Mirza TM, Edemekong PF. *Airborne precautions.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

15. Organización Panamericana de la Salud. Calidad del aire. Washington, D.C.: OPS. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/calidad-aire>
16. Murillo-Jáuregui C, García MA, López JJ. Manual de espirometría y gasometría arterial en la altitud. Primera edición. La Paz: Sociedad Boliviana de Neumología; 2018. p. 1-73.
17. Observatorio del Derecho Humano a la Vivienda Adecuada en Bolivia. En Cochabamba da miedo respirar por su alta contaminación. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://renaseh-odhva.org/2019/10/04/en-cochabamba-da-miedo-respirar-por-su-alta-contaminacion/>
18. Gudbjartsson T, Sigurdsson E, Gottfredsson M, Bjornsson OM, Gudmundsson G. High altitude illness and related diseases - A review. *Laeknabladid*. 2019;105:499-507. <https://doi.org/10.17992/ibl.2019.11.257>
19. Aldunate P, Paz O, Halvorsen K. Los efectos de la contaminación atmosférica por PM<sub>10</sub> sobre la salud ciudad de La Paz - Bolivia (3.650 m.s.n.m.). *RevActaNova*. 2006;3:422-42.
20. Canseco A, Anze R, Franken M. Comunidades de líquenes: indicadores de la calidad del aire en la ciudad de La Paz, Bolivia. *RevActaNova*. 2006;3:286-307.
21. Guajardo N, Ramírez A, Díaz F, Castillo E, Otero A, Parra J. Concentración de las partículas totales suspendidas en la atmósfera de Caracas. *Rev Fac Ing*. 2010;25:73-80.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Air pollution: Outdoor air quality and health. London: NICE; 2017. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng70/resources/air-pollution-outdoor-air-quality-and-health-pdf-1837627509445>
23. Yu S, Park S, Park CS, Kim S. Association between the ratio of FEV<sub>1</sub> to FVC and the exposure level to air pollution in never-smoking adult refractory asthmatics using data clustered by patient in the Soonchunhyang asthma cohort database. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2349. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112349>
24. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, *et al*. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0138146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138146>
25. Chanel O, Pérez L, Künzli N, Medina S; Aphekom group. The hidden economic burden of air pollution-related morbidity: Evidence from the Aphekom project. *Eur J Health Econ*. 2016;17:1101-15. <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0748-z>
26. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, *et al*. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: A population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:933-42. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00426-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00426-9)
27. Wilson AM, Wake CP, Kelly T, Salloway JC. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: An ecological time-series study. *Environ Res*. 2005;97:312-21. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.010>
28. Rosenquist NA, Metcalf WJ, Ryu SY, Rutledge A, Coppes MJ, Grzymalski JJ, *et al*. Acute associations between PM<sub>2.5</sub> and ozone concentrations and asthma exacerbations among patients with and without allergic comorbidities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2020;30:795-804. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-0213-7>
29. Swinnen K, Bijnens E, Casas L, Nawrot TS, Delcroix M, Quarcq R, *et al*. Residential air pollution increases the risk for persistent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Eur Respir J*. 2021;57:2002680. <https://doi.org/10.1183/13993003.02680-2020>
30. James KA, Strand M, Hamer MK, Cicutto L. Health services utilization in asthma exacerbations and PM<sub>10</sub> levels in rural Colorado. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:947-54. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201804-273OC>
31. DuPont A. Improving and monitoring air quality. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25:15253-63. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1897-2>
32. Jiabin C, Hui H, Feifei W, Mi Z, Ting Z, Shicheng Y, *et al*. Air quality characteristics in Wuhan (China) during the 2020 COVID-19 pandemic. *Environ Res*. 2021;195:110879. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110879>

Artículo original

## Aproximación ecológica a las características y factores determinantes de la violencia sexual contra adolescentes en Perú

Yordanis Enríquez, Claudia Rebeca Cahui, Giovani Martín Díaz

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Sedes Sapientiae, Lima, Perú

**Introducción.** La violencia sexual contra los adolescentes es un problema global que afecta a jóvenes de todo el mundo. El modelo ecológico examina sus formas y factores determinantes a través de niveles interconectados.

**Objetivo.** Determinar la frecuencia, las características y los predictores de la violencia sexual contra adolescentes escolarizados en Perú.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio transversal en el cual se analizaron de manera secundaria los datos de la Encuesta Nacional de Relaciones Sociales (2019). Una muestra probabilística estratificada incluyó a 1.579 jóvenes de 12 a 17 años de 93 escuelas. Con el cuestionario se evaluó la violencia sexual en la familia y en la escuela. Se estimaron modelos mediante análisis de regresión logística, calculando la razón de momios (*odds ratio*, OR).

**Resultados.** El 18,68 % (IC<sub>95%</sub>: 16,80-20,60) sufrió algún tipo de agresión sexual. Además, el 9,75 % (IC<sub>95%</sub>: 8,28-11,21) informó haber sido tocado en alguna parte del cuerpo y el 1,84 % (IC<sub>95%</sub>: 1,17-2,50) informó que fue víctima de violación. La edad se identificó como factor de riesgo en el microsistema (OR=1,48) (IC<sub>95%</sub>: 1,26-1,74), mientras que la edad de la primera violencia sexual actuó como factor protector (OR=0,61) (IC<sub>95%</sub>: 0,54-0,69). Además, en el macrosistema, la percepción de que la violencia ocurre principalmente fuera del hogar incrementó el riesgo (OR=2,06) (IC<sub>95%</sub>: 1,01-4,19).

**Conclusión.** Aproximadamente, dos de cada diez encuestados informaron haber experimentado algún tipo de violencia sexual, siendo el acoso verbal y el contacto personal invasivo los más comunes. Ningún nivel del modelo ecológico o factor único puede explicar completamente la violencia sexual contra los adolescentes sin considerar su interconexión ecológica.

**Palabras clave:** delitos sexuales; prevalencia; exposición a la violencia; adolescente; factores de riesgo; modelos teóricos; Perú.

### Ecological approach to the characteristics and determinants of sexual violence against adolescents in Perú

**Introduction.** Sexual violence against adolescents is a global problem that affects young people around the world. The ecological model examines its forms and determinants through interconnected levels.

**Objective.** To determine the frequency, characteristics, and predictors of sexual violence in adolescents attending school in Perú.

**Materials and methods.** This was a cross-sectional study that secondarily analyzed data from the *Encuesta Nacional de Relaciones Sociales* (2019). A stratified probabilistic sample involved 1,579 youth aged 12-17 from 93 schools. The questionnaire evaluated physical, psychological, and sexual violence in the family and at school. Models were estimated using logistic regression analysis, calculating odds ratio (OR).

**Results.** Eighteen point sixty eight per cent (95% CI: 16.80-20.60) suffered some type of sexual assault. In addition, 9.75% (95% CI: 8.28-11.21) reported having been touched in some part of the body and 1.84% (95% CI: 1.17-2.50) reported that was a victim of rape. Age was identified as a risk factor in the microsystem (OR = 1.48) (95% CI: 1.26-1.74), while the age of the first experienced sexual violence acted as a protective factor (OR = 0.61) (95% CI: 0.54-0.69). In addition, in the macrosystem, the perception that violence occurs mainly outside the home increased the risk (OR = 2.06) (95% CI: 1.01-4.19).

**Conclusions.** Approximately two out of ten respondents reported having experienced some type of sexual violence, with verbal harassment and invasive personal contact being the most common. No single level or factor can fully explain adolescent sexual violence without considering its ecological interconnectedness.

**Key words:** sex offences; prevalence; exposure to violence; adolescent; risk factors; models, theoretical; Perú.

**Recibido:** 19/07/2023

**Aceptado:** 01/04/2024

**Publicado:** 02/04/2024

#### Citación:

Enríquez Y, Cahui CR, Díaz GM. Aproximación ecológica a las características y factores determinantes de la violencia sexual contra adolescentes en Perú. *Biomédica*. 2024;44:230-47. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7131>

#### Correspondencia:

Yordanis Enríquez, Esquina Constelaciones y Sol de Oro s/n, Urbanización Sol de Oro, Los Olivos, Lima, Perú  
Teléfono: (+51) (01) 533 0079  
yenriquez@ucss.edu.pe

#### Contribución de los autores:

Yordanis Enríquez y Claudia Rebeca Cahui: análisis de datos y redacción del manuscrito  
Claudia Rebeca Cahui: recolección de datos  
Giovani Martín Díaz: redacción del protocolo del estudio  
Todos los autores participaron en la concepción de la idea de investigación, el diseño del estudio, la interpretación de la información y la revisión crítica del manuscrito.

#### Financiación:

No se recibió financiación de ninguna organización o entidad.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran ausencia de conflicto de interés.

La violencia sexual contra adolescentes es un problema social y de salud pública que los afecta gravemente en todo el mundo (1,2). De hecho, a nivel global, aproximadamente la mitad de los niños y adolescentes de 2 a 17 años experimentan anualmente algún tipo de violencia (3). Las consecuencias a corto y largo plazo de la violencia sexual en la adolescencia causan daño significativo a la salud física y mental de las personas afectadas a lo largo de su vida (1,3,4). Estos impactos abarcan infecciones de transmisión sexual y embarazos no deseados en etapas tempranas, así como trastornos como depresión y síntomas traumáticos (5,6).

El abuso perpetrado por personas cercanas al adolescente, como familiares de primer y segundo grado, está estrechamente vinculado a importantes síntomas de estrés (4,5). Otras consecuencias incluyen dificultades emocionales, comportamentales y sexuales, junto con sentimientos de vergüenza e inseguridad (7). Además, los afectados tienen mayores probabilidades de abandonar permanentemente la escuela, lo cual también implica pérdida de capital humano y el refuerzo de los ciclos de pobreza (1,8).

Siendo la adolescencia una etapa de búsqueda de identidad propia, independencia, creatividad y desarrollo interpersonal, muchas veces se encuentran expuestos a la violencia sexual en diversos ámbitos: familiar, escolar y comunitario, como ocurre en el Perú (9-11). Dentro del hogar, tanto familiares cercanos como conocidos de la familia son frecuentemente responsables de estos actos de violencia (8). Mientras que, en el ámbito escolar, también se presentan estas situaciones de acoso sexual entre compañeros (6,9,10). Estos actos pueden manifestarse mayoritariamente en forma de comentarios o bromas de carácter sexual, así como miradas hacia las partes íntimas, lo cual genera un ambiente hostil y contribuye a su vulnerabilidad (12). Además, se han reportado igualmente casos de violencia sexual en relaciones de pareja entre adolescentes (5,10).

Es fundamental reconocer que la violencia sexual contra los adolescentes no solo tiene lugar en el hogar y en la escuela, sino también, en su comunidad (13). No obstante, a pesar de que muchos adolescentes pueden reconocer y hacer valer sus derechos, los abusos suelen ocurrir en lugares aparentemente seguros, lo cual hace que los jóvenes se sientan desprotegidos y desconfiados en su entorno cotidiano (5,8). Además, las plataformas en línea también son escenarios de violencia sexual, es decir, el ámbito digital amplía la victimización en los menores (2,3). Esta serie de contextos diversos exige un enfoque integral en su abordaje (13,14).

De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (15) propone el modelo ecológico de la violencia desarrollado por Lory Heise (16) como una herramienta conceptual que permite comprender la violencia de manera exhaustiva en sus diversas manifestaciones (psicológica, económica, física y sexual) en diferentes niveles interrelacionados. Estos sistemas abarcan factores personales, sociales y culturales, así como la interacción entre factores predictivos y protectores (15,16). De este modo, siguiendo la concepción de Heise sobre la exposición a la violencia en los ambientes sociales de historia personal, microsistema, exosistema y macrosistema, se analizan tanto los tipos de victimización por violencia sexual como los posibles factores predictivos (14-16).

En estudios peruanos previos, se señalaron prevalencias de violencia sexual en adolescentes entre el 28,5 (2016) (9) y el 25,6 % (2018) (10). No obstante estos datos susciten preocupación, aún resultan escasos los estudios

nacionales sobre la prevalencia de violencia sexual y sus características en los adolescentes. Algunos de los acercamientos realizados, sin embargo, frecuentemente no permiten hacer inferencias a nivel nacional, o no siguen un modelo teórico que sustente el análisis de la interacción de factores protectores y de riesgo (9,10). Por tanto, es necesario realizar estudios para comprender mejor sus características y causas. Este estudio brinda estimaciones a nivel nacional, abordando la exposición de los jóvenes a la violencia sexual y sus factores determinantes en diferentes contextos, con el enfoque ecológico propuesto por Bronfenbrenner (17) y detallado por Heise (16).

Se empleó una encuesta nacional (12) en escuelas para investigar la prevalencia de la violencia sexual, las discrepancias de género en el autorreporte, las características de las formas de violencia y los posibles factores de riesgo.

La evaluación de la violencia sigue el enfoque conceptual de Mathews sobre abuso sexual en adolescentes (18), basándose en cuatro criterios:

- a. la persona que lo experimenta es un adolescente (según lo establecido legal y evolutivamente);
- b. la falta de consentimiento;
- c. el acto perpetrado es de naturaleza sexual (incluyendo relaciones sexuales, así como contacto físico abusivo, y abuso sin contacto físico (esto abarca comportamientos de acoso sexual que no implican contacto físico, como la difusión en línea de material íntimo o pornográfico, acoso sexual verbal o agresión), y
- d. dicho acto constituye abuso (en términos de relaciones de poder, desigualdad y explotación de la vulnerabilidad).

Con base en lo expuesto, el propósito fue determinar, mediante el modelo ecológico, la frecuencia, las características y los factores predictores de la violencia sexual en adolescentes escolarizados en Perú.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño***

Se trata de un estudio de corte transversal, en el cual se analizaron secundariamente datos de la Encuesta Nacional de Relaciones Sociales (12), recolectados entre octubre y noviembre de 2019 por el Instituto Nacional de Estadística e Informática.

El estudio incluyó 1.579 jóvenes de 12 a 17 años provenientes de 93 escuelas secundarias (67 urbanas y 26 rurales) peruanas. Se utilizó un método de muestreo probabilístico, estratificado y de tres etapas: la unidad primaria era la institución educativa; la unidad secundaria, la sección seleccionada, y, finalmente, el adolescente representó la unidad terciaria. Asimismo, la cobertura de la encuesta implicó las 24 regiones peruanas y posee inferencia nacional.

### ***Variables y mediciones***

El cuestionario electrónico referente a la violencia física, psicológica y sexual infligida a los adolescentes en el ámbito familiar y escolar fue dirigido por encuestadoras entrenadas y calificadas mediante la entrevista directa. Además, en el año 2013, el Instituto Nacional de Estadística e Informática evaluó las características psicométricas del mismo.

Respecto a la violencia sexual, se consideraron las respuestas de sí y no en 11 preguntas que figuraban en una tarjeta que se entregaba al encuestado y que abordaron, si alguna vez o en la actualidad, ocurría cualquiera de las siguientes situaciones en cualquier lugar de convivencia: “¿Te miran o te han mirado tus partes íntimas que te han hecho sentir mal o incómoda/o?, ¿Alguien te hace o te hizo comentarios o bromas de tipo sexual?, ¿Te obligan o te han obligado a ver pornografía en revistas, fotos, figuras o por internet?, ¿Alguien ha tratado o te ha quitado la ropa en contra de tu voluntad?, ¿Te obligan o te han obligado a realizar tocamientos o manoseos al cuerpo de otra persona?, ¿Eres o has sido víctima de tocamientos incómodos en alguna parte de tu cuerpo?, ¿Alguien se ha masturbado delante de ti?, ¿Alguien te obliga o te ha obligado a masturbarte?, ¿Alguien te muestra o te ha mostrado sus genitales?, ¿Te amenazan o has sido amenazada/o para tener relaciones sexuales?, ¿Te han obligado o te obligan a tener relaciones sexuales?” (12).

Mientras que, para estimar la prevalencia de la violencia sexual, se consideró una pregunta orientada a los últimos 12 meses: ¿Te ha ocurrido alguna de las situaciones mencionadas anteriormente?, clasificada como dicotómica. En este sentido, el Instituto Nacional de Estadística e Informática en conformidad con la ley peruana N° 30364 para esta variable, se refiere a cualquier acción sexual realizada sin consentimiento o bajo coerción. Incluye acciones que no requieren necesariamente penetración o contacto físico (19).

Se distribuyeron las variables en cuatro niveles de acuerdo con el modelo ecológico de Heise (16). De esta manera, la historia personal incluyó la edad (numérica discreta); el sexo y la edad en que experimentaron por primera vez violencia sexual (numérica discreta); idioma que prevalentemente se habla en casa (castellano, quechua, aimara, otra lengua nativa, idioma extranjero).

Por otro lado, en el microsistema se encuentran: miembros del hogar (madre, padre, hermana, hermano); frecuencia de peleas en el hogar (rara vez, algunas veces, casi siempre); persona que se encarga de su crianza trabaja (sí, no); se queda solo en casa (sí, no); momento en que se queda solo (mañana, la tarde, noche, todo el día); frecuencia de quedarse solo (todos los días, algún día laborable, sábados y domingo); falta al colegio para ayudar en casa (sí, no); solicitud de ayuda después de la violencia (sí, no); familiar al que se solicitó ayuda (madre, padre, hermana, hermano); recibió ayuda (sí, no); formas en las que recibió ayuda (consejos, charla con los familiares, confrontar el agresor, avisar a las autoridades).

En el exosistema se encuentra: región de residencia (costa, sierra, selva); área de residencia (urbana, rural); y, finalmente, en el macrosistema: frecuencia en considerar su opinión (rara vez, algunas veces, casi siempre o siempre); percepción sobre derechos en la adolescencia y creencias sobre la violencia sexual.

### **Análisis estadístico**

Previamente, se tuvieron en cuenta las complejas características muestrales de la encuesta, incluidos los pesos estratificados y de diseño. Para el análisis estadístico, se empleó el *software* Stata™, versión 15.1, estimando frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y medidas de dispersión calculadas con base en la naturaleza de las variables.

Se utilizaron las pruebas de ji alcuadrado, Kruskal-Wallis y ANOVA para explorar asociaciones entre las variables. Después de haber obtenido

resultados significativos en el análisis bivariado, se estimó inicialmente el factor de inflación de la varianza para detectar y corregir la multicolinealidad en el análisis de regresión. Se eliminaron las variables que presentaban un valor VIF (*Variance Inflation Factors*) mayor de 5, lo que mejoró el ajuste del modelo. Posteriormente, se hizo un análisis ajustado de regresión logística mediante las razones de probabilidad (*odds ratio*, OR).

Se establecieron cinco modelos, cuyas probabilidades indican el aumento o la disminución de la violencia sexual relacionada con un cambio unitario en los factores predictores o protectores. En el primer modelo, se evaluó la probabilidad de agresión sexual con los factores personales, mientras que, en el segundo modelo, se examinaron los efectos de factores microsistémicos. En el tercer modelo, se analizó la probabilidad de violencia sexual en relación con los factores exosistémicos y, en el cuarto modelo, se evaluaron los efectos de los factores macrosistémicos. Finalmente, en el quinto modelo, se incorporaron los cuatro niveles ecológicos para considerar el efecto de su interacción en la violencia sexual.

De cada modelo, se calculó el área bajo la curva y su ajuste se evaluó mediante el criterio de información de Akaike. Se calcularon los intervalos de confianza al nivel del 95 % y los valores de *p* por debajo de 0,05 se consideraron significativos.

### **Aspectos éticos**

Se analizó la base de datos pública obtenida del Instituto Nacional de Estadística e Informática. En primer lugar, es importante destacar que los datos de la encuesta recopilados se han anonimizado por completo, lo que garantiza que no se pueda identificar la identidad de los encuestados, salvaguardando su privacidad y confidencialidad. Además, el estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética Institucional de la Universidad Católica Sedes Sapientiae. Con la aprobación se han seguido rigurosamente todas las normas éticas en investigación.

### **Resultados**

En el cuadro 1 se detallan las formas de exposición a la violencia más frecuentes entre los adolescentes. El 7,22 % (IC<sub>95%</sub>: 5,90-8,50) reportó recibir miradas hacia sus partes íntimas que los hizo sentir incómodos, un 17,16 % (IC<sub>95%</sub>: 15,30-19,00) recibió comentarios o bromas de tipo sexual. Asimismo, el 9,75 % (IC<sub>95%</sub>: 8,28-11,21) reportó tocamientos en alguna parte de su cuerpo, el 1,84 % (IC<sub>95%</sub>: 1,17-2,50) sufrió o experimentaba alguna forma de abuso sexual. El 18,68 % (IC<sub>95%</sub>: 16,80-20,60) de los adolescentes reportó, en los últimos 12 meses anteriores a la encuesta, alguna forma de violencia sexual, mientras que el 67 % (IC<sub>95%</sub>: 64,68-69,31) prefirió no responder.

Respecto a los factores individuales, la distribución de sexo fue similar (49,84 % mujeres y 50,16 % hombres), 14,47 años fue el promedio de edad y, 12,57 años, la media de inicio de la violencia sexual. En el microsistema, el 90,59 % vive en el hogar con la madre y el 70,25 % con el padre. Solamente un 7,8 % notificó a las autoridades sobre la violencia sexual. En el exosistema, el 84,17 % proviene de la zona urbana; en el macrosistema, el 54,80 % considera que la violencia sexual ocurre mayormente fuera de casa y, el 75,06 %, que ocurre más en sitios oscuros y solitarios (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Descripción de la población de adolescentes, prevalencia y formas de violencia sexual con intervalos de confianza de 95 % (IC95%)

	n	% (IC95%)
¿Te miran o han mirado tus partes íntimas y te hacen sentir incómodo?		
Sí	114	7,22 (5,90-8,50)
No	1465	92,78 (91,50-94,05)
Comentarios o bromas de tipo sexual		
Sí	271	17,16 (15,30-19,00)
No	1308	82,84 (80,98-84,69)
¿Te obligan o te han obligado a ver pornografía?		
Sí	73	4,62 (3,58-5,65)
No	1506	95,38 (94,34-96,41)
¿Alguien ha tratado o te ha quitado la ropa en contra de tu voluntad?		
Sí	51	3,23 (2,35-4,10)
No	1528	96,77 (95,89-97,64)
¿Te obligan o te han obligado a realizar tocamientos al cuerpo de otra persona?		
Sí	50	3,17 (2,30-4,03)
No	1529	96,83 (95,96-97,69)
¿Has experimentado tocamientos incómodos en alguna parte de tu cuerpo?		
Sí	154	9,75 (8,28-11,21)
No	1425	90,25 (89,59-91,02)
¿Alguien se ha masturbado delante de ti?		
Sí	44	2,79 (1,97-3,60)
No	1535	97,21 (96,39-98,02)
¿Alguien te obliga o te ha obligado a masturbarte?		
Sí	10	0,63 (0,2-1,02)
No	1569	99,37 (98,97-99,76)
¿Alguien te muestra o te ha mostrado sus genitales?		
Sí	53	3,36 (2,47-4,28)
No	1526	96,64 (95,75-97,52)
¿Te amenazan o has sido amenazada/o para tener relaciones sexuales?		
Sí	27	1,71 (1,07-2,34)
No	1552	98,29 (97,65-98,92)
¿Te han obligado o te obligan a tener relaciones sexuales?		
Sí	29	1,84 (1,17-2,50)
No	1550	98,16 (97,49-98,82)
Violencia sexual en los últimos 12 meses		
Sí	295	18,68 (16,80-20,60)
No	226	14,31 (12,58-16,03)
No responde	1058	67,00 (64,68-69,31)
Factores individuales		
Sexo	787	49,84 (47,37-52,30)
Mujer	792	50,16 (47,69-52,62)
Hombre		
Edad		
media ± DE	14,47±1,45	(14,40-14,54)
Edad de la primera violencia sexual		
media ± DE	12,57±2,39	(12,45-12,69)
Idioma		
Castellano	1451	92,30 (90,98-93,61)
Quechua	93	5,92 (4,75-7,08)
Aimara	8	0,51 (0,15-0,86)
Otra lengua nativa	17	1,08 (0,57-1,58)
Idioma extranjero	3	0,19 (0,01-0,40)
Factores del microsistema		
Presencia de la madre		
Sí	1425	90,59 (89,14-92,03)
No	148	9,41 (7,96-10,85)
Presencia del padre		
Sí	1105	70,25 (67,99-72,50)
No	468	29,75 (27,49-32,00)
La persona que se encarga de su crianza trabaja		
Sí	882	56,29 (53,84-58,73)
No	685	43,71 (41,26-46,15)
¿Se queda solo en casa?		
Sí	674	42,85 (40,40-45,29)
No	899	57,15 (54,70-59,59)

El momento en que se queda sola/o es		
Toda la mañana	200	29,67 (27,41-31,92)
Toda la tarde	389	57,72 (55,28-60,15)
Toda la noche	25	3,71 (2,77-4,64)
Todo el día	60	8,90 (7,49-10,30)
Frecuencia de quedarse sola/o		
Todos los días	40	6,48 (5,26-7,69)
Algún día de lunes a viernes	323	52,35 (49,88-54,81)
Algún día de sábado a domingo	254	41,17 (38,74-43,59)
¿Falta al colegio para ayudar en la casa u otro lugar?		
Sí	109	6,93 (5,67-8,18)
No	1464	93,07 (91,81-94,32)
Frecuencia de peleas entre los padres		
Rara vez	461	48,22 (45,75-50,68)
Algunas veces	419	43,83 (41,38-46,27)
Siempre/Casi siempre	76	7,95 (6,61-9,28)
Persona a la que solicitó ayuda		
Madre		
Sí	105	48,61 (46,14-51,07)
No	111	51,39 (48,92-53,85)
Padre		
Sí	44	20,37 (18,38-22,35)
No	172	79,63 (77,64-81,61)
Profesora		
Sí	15	6,94 (5,68-8,19)
No	201	93,06 (91,80-94,31)
Profesor		
Sí	17	7,87 (6,54-9,19)
No	199	92,13 (90,80-93,45)
Recibió ayuda		
Sí	205	94,91 (93,82-95,99)
No	11	5,09 (4,00-61,74)
Formas de ayuda		
Confrontación al agresor		
Sí	77	37,56 (35,17-39,94)
No	128	62,44 (59,99-64,89)
Avisaron a las autoridades		
Sí	16	7,80 (6,47-9,12)
No	189	92,20 (90,87-93,52)
Acudir a un especialista		
Sí	19	9,27 (7,83-10,70)
No	186	90,73 (89,29-92,16)
Acudir a una institución para buscar ayuda		
Sí	23	4,41 (3,39-5,42)
No	498	95,59 (94,57-96,60)
Factores del exosistema		
Región		
Costa	679	43,00 (40,55-45,44)
Sierra	600	38,00 (35,60-40,39)
Selva	300	19,00 (17,06-20,93)
Área de residencia		
Urbana	1329	84,17 (82,36-85,97)
Rural	250	15,83 (14,02-17,63)
Factores del macrosistema		
Frecuencia en considerar su opinión		
Rara vez	139	9,79 (8,32-11,25)
Algunas veces	563	39,65 (37,23-42,06)
Siempre/Casi siempre	718	50,56 (48,09-53,02)
Percepción sobre los derechos		
Un adolescente debe trabajar cuando falta plata en casa		
Sí	458	29,28 (27,03-31,52)
No	1106	70,72 (68,47-72,96)
Un adolescente puede expresar lo que piensa y siente		
Sí	1515	96,50 (95,59-97,40)
No	55	3,50 (2,59-4,40)
Los padres pueden decidir que su hijo deje de estudiar		
Sí	213	13,67 (11,97-15,36)
No	1345	86,33 (84,63-88,02)

Los profesores tienen derecho de golpear para corregir		
Sí	69	4,40 (3,38-5,41)
No	1498	95,60 (94,58-96,61)
Los padres tienen derecho de golpear cuando su hijo se porta mal		
Sí	628	40,26 (37,63-42,46)
No	932	59,74 (57,32-62,15)
Creencias sobre la violencia sexual		
Solo es cometida por personas "locas"		
Sí	626	40,05 (37,63-42,46)
No	937	59,95 (57,53-62,36)
Un adolescente puede denunciar		
Sí	1543	97,91 (97,20-98,61)
No	33	2,09 (1,38-2,79)
Solo les ocurre a los menores pobres		
Sí	105	6,71 (5,47-7,94)
No	1460	93,29 (92,05-94,52)
Ocurre mayormente fuera de casa		
Sí	851	54,80 (52,34-57,25)
No	702	45,20 (42,74-47,65)
Ocurre más en sitios oscuros y solitarios		
Sí	1171	75,06 (72,92-77,19)
No	389	24,94 (22,80-27,07)

DE: desviación estándar

La violencia sexual se relacionó con la edad reportada del primer episodio de violencia ( $p = 0,000$ ); en el grupo que reportó formas de violencia, la media de edad ( $m = 14,49$ ) fue ligeramente inferior (cuadro 2). Respecto al microsistema, ante la presencia de violencia, los adolescentes suelen solicitar ayuda a la profesora ( $p = 0,020$ ) y al profesor ( $p = 0,007$ ) con mayor frecuencia. Asimismo, recibieron como formas de ayuda acudir a las autoridades ( $p = 0,032$ ), a un especialista ( $p = 0,000$ ) o a una institución ( $p = 0,010$ ). En el exosistema, la violencia sexual se asoció con el área de residencia ( $p = 0,018$ ) y se encontró que la mayoría de quienes reportan provienen del área urbana. Finalmente, en el macrosistema, los adolescentes que perciben que ocurre mayormente fuera de casa lo experimentaron en mayor proporción ( $p = 0,011$ ). Por otro lado, es preciso señalar que no se encontró asociación con el sexo, dado que la violencia sexual se presentó en similar proporción en mujeres (55,0 %) y hombres (58,82 %) (cuadro 2).

En el cuadro 3 se detallan los predictores según el modelo ecológico. En el modelo 1, los adolescentes con mayor edad se encuentran expuestos a la violencia sexual 1,48 veces más en comparación con los menores ( $OR = 1,48$ ) ( $IC_{95\%}: 1,26-1,74$ ) ( $p < 0,000$ ). Mientras que, una menor edad de reporte de la primera violencia sexual sufrida representa un factor de protección en los adolescentes ( $OR = 0,61$ ) ( $IC_{95\%}: 0,54-0,69$ ) ( $p < 0,000$ ). Al igual que en el modelo 2, pedir ayuda al profesor es un factor protector ante un evento de violencia ( $OR = 0,26$ ) ( $IC_{95\%}: 0,07-0,95$ ) ( $p = 0,042$ ). En el modelo 3, proceder de una zona urbana expone 1,81 veces más a la violencia sexual, en comparación con el área rural ( $OR = 1,81$ ) ( $IC_{95\%}: 1,07-3,08$ ) ( $p = 0,028$ ). En el nivel 4, no percibir como derecho que los padres pueden decidir que su hijo deje de estudiar, tiene mayor exposición en adolescentes en comparación con los que sí están de acuerdo ( $OR = 2,14$ ) ( $IC_{95\%}: 1,15-3,97$ ) ( $p = 0,016$ ), mientras que los adolescentes que no perciben que la violencia sexual ocurre mayormente fuera de casa, se exponen 1,69 más veces a esta, en comparación con los que sí lo perciben ( $OR = 1,69$ ) ( $IC_{95\%}: 1,09-2,60$ ) ( $p = 0,018$ ). Finalmente, en el modelo 5 donde interactúan los cuatro niveles considerados del enfoque ecológico, la edad de los adolescentes y la edad reportada de la primera violencia sexual sufrida, incrementaron sus valores de exposición ( $OR = 1,59$ ) ( $IC_{95\%}: 1,21-2,09$ ) ( $p < 0,000$ ) y los de protección

(OR = 0,68) (IC 95%: 0,58-0,81) ( $p < 0,000$ ). Asimismo, los adolescentes que no perciben que la violencia sexual ocurre mayormente fuera de casa, se han expuesto 2,06 veces más a esta, en comparación con los que sí perciben que ocurre fuera de casa.

**Cuadro 2.** Asociación entre la violencia sexual en adolescentes y los factores del modelo ecológico

	Violencia sexual en los últimos doce meses				p
	Sí		No		
	n	%	n	%	
<b>Factores individuales</b>					
Sexo					0,384
Mujer	165	55,00	135	45,00	
Hombre	130	58,82	91	41,18	
Edad					0,1778
media $\pm$ DE	14,49	1,40	14,64	1,41	
Edad de la primera violencia sexual					0,0000
media $\pm$ DE	13,31	1,88	11,62	2,64	
Idioma					0,740
Castellano	268	56,90	203	43,10	
Quechua	17	54,84	14	45,16	
Aimara	1	50,00	1	50,00	
Otra lengua nativa	4	40,00	6	60,00	
Idioma extranjero	1	100,00	0	0,00	
<b>Factores del microsistema</b>					
Presencia de la madre					0,107
Sí	25	46,30	29	53,70	
No	267	57,79	195	42,21	
Presencia del padre					0,924
Sí	94	56,29	73	43,71	
No	198	56,73	151	43,27	
La persona que se encarga de su crianza trabaja					0,927
Sí	160	56,74	122	43,26	
No	129	56,33	100	43,67	
Se queda solo en casa					0,300
Sí	149	58,89	104	41,11	
No	143	54,37	120	45,63	
El momento en que se queda sola/o es:					0,084
Toda la mañana	34	47,22	38	52,78	
Toda la tarde	93	65,03	50	34,97	
Toda la noche	5	50,00	5	50,00	
Todo el día	17	60,71	11	39,29	
Frecuencia de quedarse sola/o					0,636
Todos los días	14	70,00	35	30,00	
Algún día de lunes a viernes	73	59,35	50	40,65	
Algún día de sábado a domingo	50	58,82	35	41,18	
Falta al colegio para ayudar en la casa u otro lugar					0,768
Sí	31	58,49	22	41,51	
No	261	56,37	202	43,63	
Frecuencia de peleas entre los padres					0,111
Rara vez	98	58,68	69	41,32	
Algunas veces	98	62,03	60	37,97	
Siempre/Casi siempre	21	53,85	18	46,15	
Persona a la que solicitó ayuda					0,223
Madre					
Sí	61	54,95	50	45,05	
No	49	46,67	56	53,33	
Padre					0,250
Sí	91	52,91	81	47,09	
No	19	43,18	25	56,82	
Profesora					0,020
Sí	98	48,76	103	51,24	
No	12	80,00	3	20,00	
Profesor					0,007
Sí	96	48,24	103	51,76	
No	14	82,35	3	17,65	

Amiga				0,497
Sí	100	50,25	99	49,75
No	10	58,82	7	41,18
Amigo				0,367
Sí	99	50,00	99	50,00
No	11	61,11	7	38,89
Recibió ayuda				0,805
Sí	104	50,73	101	49,27
No	6	54,55	5	45,45
Formas de ayuda				
Confrontación al agresor				0,154
Sí	60	46,88	68	53,13
No	44	57,14	33	42,86
Avisaron a las autoridades				0,032
Sí	100	52,91	89	47,09
No	4	25,00	12	75,00
Acudir a un especialista				0,000
Sí	102	54,84	84	45,16
No	2	10,53	17	89,47
Acudir a una institución para buscar ayuda				0,010
Sí	7	30,43	16	69,57
No	288	57,83	210	42,17
Factores del exosistema				
Región				0,060
Costa	119	57,49	88	42,51
Sierra	110	61,80	68	38,20
Selva	66	48,53	70	51,47
Área de residencia				0,018
Urbana	264	58,67	186	41,33
Rural	31	43,66	40	56,34
Factores del macrosistema				
Frecuencia en considerar su opinión				0,066
Rara vez	24	44,44	30	55,56
Algunas veces	108	55,38	87	44,62
Siempre/Casi siempre	118	61,78	73	38,22
Percepción sobre los derechos				
Un adolescente debe trabajar cuando falta plata en casa				0,542
Sí	100	58,48	71	41,52
No	192	55,65	153	44,35
Un adolescente puede expresar lo que piensa y siente				0,175
Sí	281	56,09	220	43,91
No	13	72,22	5	27,78
Los padres pueden decidir que su hijo deje de estudiar				0,003
Sí	53	72,60	20	27,40
No	240	54,30	202	45,70
Los profesores tienen derecho de golpear para corregir				0,922
Sí	19	57,58	14	42,42
No	275	56,70	210	43,30
Los padres tienen derecho de golpear cuando su hijo se porta mal				0,492
Sí	139	58,40	99	41,60
No	154	55,40	124	44,60
Creencias sobre la violencia sexual				
Solo es cometida por personas "locas"				0,266
Sí	117	60,00	78	40,00
No	176	55,00	144	45,00
Un adolescente puede denunciar				0,882
Sí	289	56,78	220	43,22
No	6	54,55	5	45,45
Solo les ocurre a los menores pobres				0,494
Sí	20	62,50	12	37,50
No	272	56,31	211	43,69
Ocurre mayormente fuera de casa				0,011
Sí	176	61,54	110	38,46
No	117	50,43	115	49,57
Ocurre más en sitios oscuros y solitarios				0,261
Sí	228	58,02	165	41,98
No	67	41,98	61	47,66

**Cuadro 3.** Predictores de la violencia sexual en adolescentes según el modelo ecológico

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4			Modelo 5		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Factores individuales</b>															
Sexo															
Mujer	1,0	-	-										1,0	-	-
Hombre	1,09	0,74-1,62	0,659										0,84	0,42-1,69	0,621
Edad	1,48	1,26-1,74	0,000										1,59	1,21-2,09	0,001
Edad de la primera violencia sexual	0,61	0,54-0,69	0,000										0,68	0,58-0,81	0,000
Idioma															
Castellano	1,0	-	-												
Quechua	1,47	0,66-3,24	0,346												
Aimara	0,81	0,04-16,65	0,887												
Otra lengua nativa	2,29	0,58-9,01	0,234												
<b>Factores del microsistema</b>															
La persona que se encarga de su crianza trabaja															
Sí				1,0	-	-							1,0	-	-
No				0,82	0,46-1,46	0,501							0,83	0,44-1,58	0,575
¿Se queda solo en casa?															
Sí				1,0	-	-							1,0	-	-
No				0,83	0,47-1,47	0,520							0,81	0,43-1,52	0,511
Persona a la que solicitó ayuda															
Padre															
Sí				1,0	-	-									
No				1,48	0,74-2,97	0,270									
Hermana															
Sí				1,0	-	-							1,0	-	-
No				0,55	0,17-1,78	0,318							0,50	0,14-1,80	0,285
Profesor															
Sí				0,26	0,07-0,95	0,042							0,28	0,07-1,18	0,083
No				1,0	-	-							1,0	-	-
Formas de ayuda															
Confrontación al agresor															
Sí				1,0	-	-									
No				0,68	0,38-1,24	0,212									
Avisaron a las autoridades															
Sí															
No															
Acudir a un especialista															
Sí															
No															
<b>Factores del exosistema</b>															
Región															
Costa							1,0	-	-						
Sierra							0,75	0,49-1,15	0,189						
Selva							1,25	0,80-1,97	0,327						
Área de residencia															
Urbana							1,0	-	-						
Rural							1,81	1,07-3,08	0,028						
<b>Factores del macrosistema</b>															
Frecuencia en considerar su opinión															
Rara vez										1,0	-	-			
Algunas veces										0,70	0,37-1,33	0,282			
Siempre/Casi siempre										0,56	0,29-1,06	0,075			
Percepción sobre los derechos															
Un adolescente debe trabajar cuando falta plata en casa															
Sí										1,0	-	-			
No										1,08	0,69-1,70	0,723			
Un adolescente puede expresar lo que piensa y siente															
Sí										1,0	-	-			
No										0,33	0,07-1,60	0,167			

Los padres pueden decidir que su hijo deje de estudiar						
Sí	1,0	-	-			
No	2,14	1,15-3,97	0,016			
Los profesores tienen derecho de golpear para corregir						
Sí	1,0	-	-			
No	0,82	0,37-1,85	0,635			
Los padres tienen derecho de golpear cuando su hijo se porta mal						
Sí	1,0	-	-	1,0	-	-
No	1,10	0,72-1,67	0,656	0,63	0,33-1,22	0,170
Percepción sobre la violencia sexual						
Solo es cometida por personas "locas"						
Sí	1,0	-	-			
No	1,23	0,80-1,90	0,345			
Un adolescente puede denunciar						
Sí	1,0	-	-			
No	2,10	0,47-9,39	0,334			
Solo les ocurre a los menores pobres						
Sí	1,0	-	-			
No	0,82	0,36-1,87	0,642			
Ocurre mayormente fuera de casa						
Sí	1,0	-	-	1,0	-	-
No	1,69	1,09-2,60	0,018	2,06	1,01-4,19	0,046
Ocurre más en sitios oscuros y solitarios						
Sí	1,0	-	-	1,0	-	-
No	1,02	0,61-1,69	0,948	0,57	0,26-1,25	0,164

OR: odds ratio; IC<sub>95%</sub>: intervalo de confianza del 95 %

**Cuadro 4.** Comparación de parámetros de los cinco modelos de predicción de la violencia sexual en adolescentes peruanos

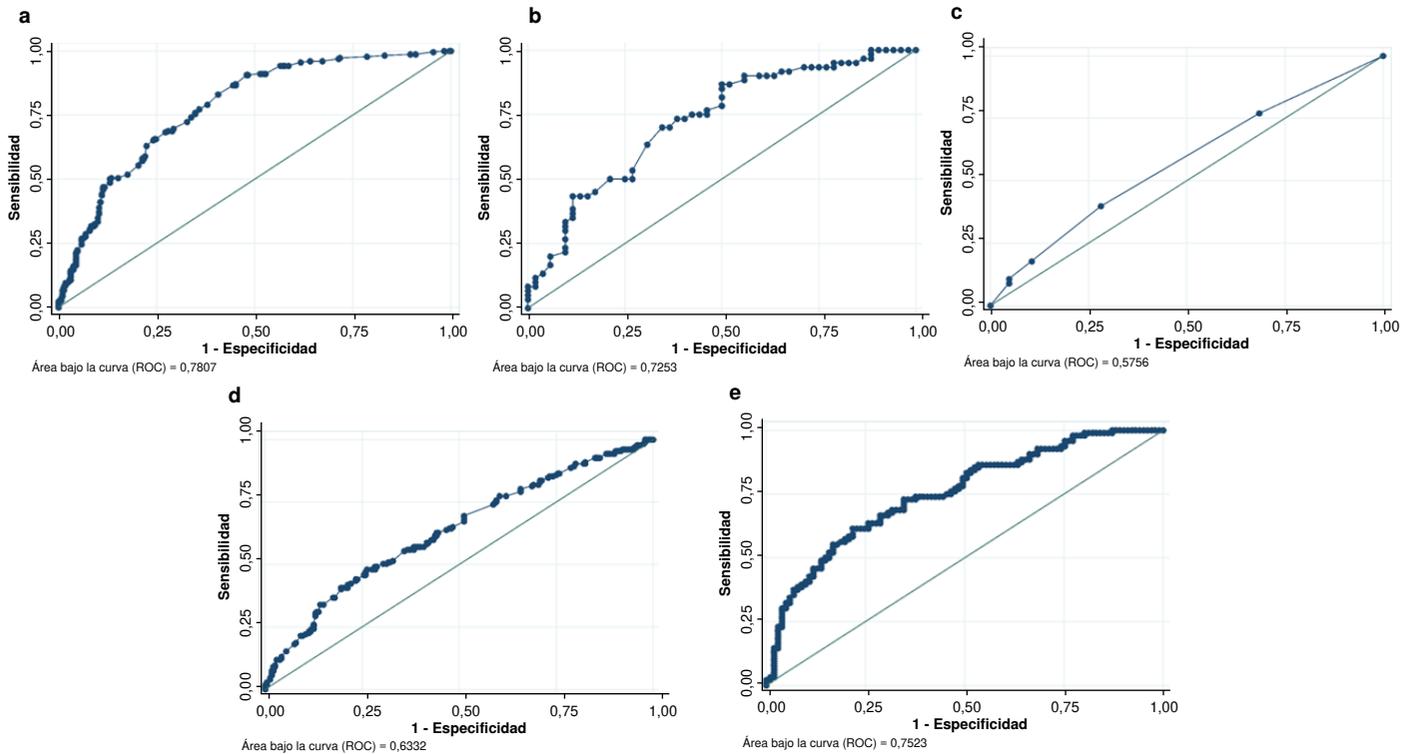
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificación (%)	Hosmer-Lemeshow	AIC	AUC
Modelo 1	46,88	88,28	70,23	0,0000	627,07	0,7807
Modelo 2	75,00	57,69	66,96	0,2960	157,57	0,7253
Modelo 3	10,62	95,25	58,54	0,1862	710,60	0,5756
Modelo 4	40,68	79,17	62,83	0,5290	571,83	0,6332
Modelo 5	61,46	76,24	69,04	0,1122	256,11	0,7523

AIC: Akaike information criteria; AUC: Area under the curve

Con posterioridad, se estimó la capacidad discriminante de cada modelo con el área bajo la curva. En el cuadro 4 se refleja la comparación de los parámetros de predicción de cada uno de estos. Mientras que, en la figura 1, se representan la curva característica del receptor para cada modelo y sus respectivas AUC. Para el modelo 1, el AUC fue de 0,78 y, para el modelo 2, de 0,72. Por su parte, en el modelo 5, el área bajo la curva fue de 0,75 con los valores menores de AIC (256,11).

## Discusión

En el modelo ecológico, la violencia sexual en adolescentes se comprende a través de la interacción de múltiples factores que coexisten en niveles interconectados. Es así como esta interacción puede influir en la magnitud predictiva de los factores asociados con la violencia (15,16). Por lo tanto, se propuso como objetivo determinar la frecuencia, las características y los factores predictores de la violencia sexual en adolescentes escolarizados en Perú.



**Figura 1.** Representación gráfica de las curvas ROC (característica operativa del receptor) y el área bajo la curva de los modelos de predicción de violencia sexual. a) Modelo 1: factores de la historia personal, AUC = 0,78; b) Modelo 2: factores del microsistema, AUC = 0,72; c) Modelo 3: factores del exosistema, AUC = 0,57; d) Modelo 4: factores del macrosistema, AUC = 0,63; e) Modelo 5: combinación de los demás modelos, AUC = 0,75

Nuestros hallazgos señalan que casi uno de cada cinco adolescentes encuestados ha sufrido algún tipo de violencia sexual en el último año, y alrededor del 2 % ha sido forzado a tener relaciones sexuales. Otros estudios en Latinoamérica muestran igualmente una gran prevalencia de violencia sexual entre los adolescentes de 12 a 17 años (2, 9). Sin embargo, la violencia sexual no es un problema exclusivo de esta región y varía según el contexto sociocultural de cada país o zona (4,20). Además, la prevalencia identificada de violencia sexual entre los encuestados refleja una cultura machista y patriarcal que tiende a la cosificación y objetivación del cuerpo (2,4). Si esta se produce de manera constante y duradera dentro de las familias, contribuye a que se acepte y se perpetúe el ciclo de violencia en las futuras generaciones (1,2,5). En este sentido, el modelo ecológico reconoce que las normas culturales que legitiman la violencia, los valores patriarcales y las disparidades económicas y legales, son factores que influyen en las tasas de violencia sexual (14,21). Por ello, se requiere de servicios de apoyo y programas de prevención adecuados a cada realidad (2,20).

Partiendo de los factores individuales del enfoque ecológico, se destaca que el reporte de la violencia sexual fue similar independientemente del sexo. Esta similitud podría deberse a que las normas sociales discriminatorias y el abuso de poder de los adultos afectan tanto a mujeres como a varones en el Perú. La mayoría de los agresores sexuales son hombres adultos que gozan de impunidad y rara vez son castigados (21,22). Sin embargo, aún queda mucho por esclarecer por medio de una mayor desagregación de los datos por género.

Se apreció que las formas de violencia más frecuentes fueron los comentarios de tipo sexual, los tocamientos y las miradas incómodas. Estos

comportamientos necesitan una mayor profundización a fin de comprender mejor las diferencias respecto al sexo de quienes los experimentan. El acoso visual o verbal y el contacto o acoso personalmente invasivo son los más reportados por la literatura en adolescentes (22-24). De hecho, la violencia sexual que involucra contacto e invasión del espacio personal, generalmente, se considera más grave y suele ir acompañada de comportamientos visuales o verbales (9,22). Esto indica, por un lado, que estas formas de violencia tienen una jerarquía y, por el otro, que los adolescentes que sufren comportamientos de contacto o invasión personal podrían experimentar más formas de violencia sexual (7,22,24).

Se apreció que los adolescentes con mayor edad tienen un 48 % más de riesgo de estar expuestos a la violencia sexual que los menores. La edad es una dimensión crucial para comprender la violencia sexual (25,26), ya que los niños, niñas y adolescentes tienen derechos legales, poder social, económico y político limitados (14,26). Esto los hace vulnerables a la agresión y explotación de los adultos que carecen de estas limitaciones (2,14). Una posible explicación de este incremento en el riesgo es que los adolescentes de más edad han vivido más circunstancias, como encuentros sexuales, y pueden tener una mayor exposición a alguna forma de abuso (25). Además, en esta etapa suelen tener más curiosidad y actividad sexual, así como influencias sociales de sus pares, lo que también aumentaría la posibilidad de encuentros sexuales no deseados (21,25).

Por otra parte, en el microsistema, buscar la ayuda de un profesor protegió a los adolescentes de la violencia sexual en su entorno inmediato. Por ejemplo, de comentarios sexuales, bromas, gestos o miradas (27). Los docentes educan a los adolescentes para desarrollar su autoconciencia, regulación y habilidades sociales (28). En efecto, estas últimas favorecen el desarrollo de la autoestima, la confianza y el apoyo mutuo, ayudando a la prevención de conductas agresivas y coercitivas (28,29). En este sentido, mediante la creación de aulas seguras, los docentes promueven las relaciones respetuosas entre pares, abordan la violencia, conectan a los estudiantes con servicios de apoyo y mejoran las estrategias escolares de prevención (27,29).

Según nuestros resultados, solo el 7,8 % de los afectados acudió a las autoridades, mientras que el resto recurrió a familiares, amigos, profesores, especialistas e instituciones. La situación es grave, pero muchos adolescentes, incluyendo varones, no reportan la violencia sexual (5). En este sentido, otro elemento revelador de nuestros hallazgos es la gran tasa de abstención a la pregunta de prevalencia de violencia en los últimos doce meses. Una posible explicación es que, con frecuencia, individuos cercanos y de confianza para el adolescente cometen estos actos abusivos (5,7). En los casos en que el abusador es un miembro de la familia, un amigo, una figura de autoridad o alguien en una posición de poder, el adolescente puede sentirse impotente para hablar debido a preocupaciones sobre represalias o consecuencias negativas (5-7). Además, varios elementos, como el temor a las repercusiones, la vergüenza, la culpa, el miedo a no ser creído o afrontar juicios, y el desconocimiento de los derechos propios y de los recursos disponibles para recibir apoyo y protección, pueden afectar la notificación de las agresiones sexuales (30,31). Otra explicación para el escaso reporte a las autoridades es que las personas que vivencian violencia sexual pueden experimentar diversas emociones que les generan confusión, lo cual dificulta la comprensión sobre lo ocurrido y expresarlo (30,31).

En el exosistema, los adolescentes que viven en áreas rurales tienen un 81 % más de riesgo de experimentar violencia sexual que los que viven en áreas urbanas. Esta situación coincide con estudios de países africanos (25) y de Latinoamérica (1,2,6). Como señala el enfoque ecológico, la interacción entre los niveles puede aumentar el riesgo de violencia sexual (16). En este sentido, vivir en una zona rural se relaciona con otros factores potenciales, como las circunstancias familiares y de vida, que incluyen un nivel socioeconómico más bajo y niveles de educación familiar inferiores (6). Estos elementos interactúan y se relacionan con otras vulnerabilidades económicas de los jóvenes, así como vivir en una familia no nuclear, los cuales se asocian con la violencia sexual (6,32).

Otro posible elemento explicativo del riesgo asociado con el lugar de residencia se vincula al apoyo de la comunidad. En algunos lugares, la comunidad puede ser más solidaria con las personas afectadas por la violencia sexual. Donde el contexto comunitario es más fuerte, esto facilitaría su recuperación y empoderamiento (6,21). Por lo cual, los profesionales que no aplican protocolos basados en las características sociales, culturales y económicas de la comunidad, más aún en poblaciones rurales, pueden equivocarse ignorando o minimizando los indicadores de violencia sexual (13).

Por otro lado, las creencias y los valores culturales pertenecientes al macrosistema reflejan que la falta de percepción de la violencia sexual fuera del hogar aumenta el riesgo de sufrirla. No obstante, esta ocurre principalmente en el hogar, según estudios en Brasil (33) y Colombia (34), donde los agresores son principalmente hombres jóvenes y familiares de distintos grados, siendo los padres los más frecuentes. Sin embargo, es importante señalar que el riesgo de sufrir violencia sexual no está directamente relacionado solo con la percepción, sino que también está influenciado por diversos factores sociales, culturales e individuales (20,21). En este sentido, la falta de medidas de prevención y educación en la sociedad puede repercutir en la falta de percepción o conciencia de la violencia sexual entre los encuestados. Los adolescentes que no son conscientes de la posibilidad de sufrir violencia sexual dentro o fuera del hogar, probablemente no tomen precauciones adecuadas para protegerse.

Respecto a las creencias adolescentes acerca de la violencia sexual, como las ideas erróneas sobre la violación (35) y la empatía hacia las víctimas o los agresores (36), abundan en la investigación. De hecho, el modelo ecológico señala que estas creencias permean y dan forma a los otros niveles ecológicos (16). A nivel individual y comunitario, las creencias que exculpan el uso de la violencia y las normas sociales de género han sido exploradas como importantes factores de riesgo (1,2). Sin embargo, no hay estudios previos sobre la relación entre las creencias sobre el lugar de la violencia sexual y la probabilidad de experimentarla, por lo que es necesario investigar más en esta área. Simultáneamente, otro aspecto que limita su explicación es el diseño transversal empleado, el cual impide interpretar causalmente estas creencias y la violencia sexual.

Finalmente, el efecto predictivo y de protección a nivel individual fue potenciado por el modelo combinado. Además, los factores en el microsistema y el exosistema no modifican su efecto lo que indica cierta autonomía de otros niveles, mientras que, los factores del macrosistema incrementaron su efecto de riesgo. De esta manera, la acción concurrente de los niveles y su anidación, varían en términos de su poder predictivo a

través de los niveles ecológicos (6,32). Por lo tanto, al incorporar todos estos factores, el modelo 5 demostró la mayor capacidad discriminatoria, apoyando así la tesis de considerar la ecología integral del individuo (16,17).

El estudio tiene algunas limitaciones, como el uso de autorreportes y la posibilidad de subreporte, que pueden afectar las proporciones de violencia sexual identificadas. Sin embargo, la OMS valora las encuestas nacionales y el muestreo por conglomerados para obtener conocimiento a nivel nacional. A pesar de estas limitaciones, el estudio se basa en una muestra de adolescentes escolarizados representativa a nivel nacional, lo que permite identificar características específicas de los afectados por violencia sexual, con un riguroso análisis estadístico y un marco conceptual aplicado. Además, el estudio indaga a los adolescentes sobre sus experiencias de la infancia y de los últimos doce meses, en lugar de basarse en informes retrospectivos de violencia sexual infantil de adultos, lo que minimiza el sesgo de memoria.

En conclusión, la violencia sexual es un problema de salud pública que afecta a casi una quinta parte de los adolescentes peruanos escolarizados y se relaciona con diversos factores personales, familiares, sociales y culturales que pueden aumentar o disminuir su riesgo. Además, el estudio muestra que la violencia sexual contra los adolescentes no se puede explicar solo por los factores de riesgo o de protección de cada nivel ecológico, sino por la interacción entre ellas. Sin embargo, esta interacción no es igual para todos los niveles y factores, ya que algunos tienen más capacidad predictiva que otros.

En este sentido, las políticas públicas deben abordar los factores de riesgo de la violencia sexual en todos los niveles, desde lo individual hasta lo sociocultural. Sin embargo, en este estudio se destaca que las actividades de prevención primaria deben enfocarse en el microsistema. El papel de los educadores es clave para desarrollar habilidades sociales en los adolescentes, que les permitan protegerse y prevenir la violencia sexual.

## Referencias

1. Fry D, Padilla K, Germanio A, Lu M, Ivatury S, Vindrola S. Violencia contra niños, niñas y adolescentes en América Latina y el Caribe 2015-2021: una revisión sistemática – Resumen ejecutivo. Panamá: UNICEF. Fecha de consulta: 28 de junio de 2023. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/29031/file/Violencia-contra-ninos-ninas-y-adolescentes-en-America-Latina-y-el-Caribe-2015-2021.pdf>
2. Dworkin ER, Krahe B, Zinzow H. The global prevalence of sexual assault: A systematic review of international research since 2010. *Psychol Violence*. 2021;11:497-508. <https://doi.org/10.1037/vio0000374>
3. Organización Mundial de la Salud. Global status report on violence against children 2020. Geneva: OMS; 2020. Fecha de consulta: 10 de julio de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/violence-prevention/global-status-report-on-violence-against-children-2020>
4. Sardinha L, Maheu-Giroux M, Stöckl H, Meyer SR, García-Moreno C. Global, regional, and national prevalence estimates of physical or sexual, or both, intimate partner violence against women in 2018. *Lancet*. 2022;399:803-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02664-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02664-7)
5. UNICEF. A familiar face: Violence in the lives of children and adolescents. New York: UNICEF; 2017.
6. Cahui CR, Enríquez Y, Díaz GM. Factores asociados a la violencia psicológica y física familiar en adolescentes peruanos desde un enfoque ecológico. *Horiz Méd*. 2022;22:e1749. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n2.02>
7. Torazzi E, Merelli V, Barbara G, Kustermann A, Marasciulo L, Collini F, *et al*. Similarity and differences in sexual violence against adolescents and adult women: The need to focus on adolescent victims. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34:302-10. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2020.11.018>

8. Devries K, Merrill KG, Knight L, Bott S, Guedes A, Butron-Riveros B, *et al.* Violence against children in Latin America and the Caribbean: What do available data reveal about prevalence and perpetrators? *Rev Panam Salud Pública.* 2019;43:1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.66>
9. Fry D, Anderson J, Hidalgo RJ, Elizalde A, Casey T, Rodríguez R, *et al.* Prevalence of violence in childhood and adolescence and the impact on educational outcomes: Evidence from the 2013 Peruvian national survey on social relations. *Int Health.* 2016;8:44-52. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihv075>
10. González-Cordero CN, Cervera-Flores W, Alvarado-Ríos V, Izquierdo-Príncipe A, Neyra W, Morales J. Violencia de pareja en adolescentes estudiantes de colegios estatales de Lima Norte. *Revista Peruana de Investigación en Salud.* 2020;4:57-64. <https://doi.org/10.35839/repis.4.2.330>
11. World Bank. Combating gender-based violence in Peru: Increasing awareness and resources to prevent violence against women. 2021. Fecha de consulta: 27 de junio de 2023. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/results/2021/04/13/combating-gender-based-violence-in-peru-increasing-awareness-and-resources-to-prevent-violence-against-women>
12. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional sobre Relaciones Sociales ENARES 2019. Lima: INEI; 2020. Fecha de consulta: 20 de junio de 2023. Disponible en: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/presentacion\\_enares\\_2019.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/presentacion_enares_2019.pdf)
13. Casas-Muñoz A, Carranza-Neira J, Intebi I, Lidchi V, Eisenstein E, Greenbaum J. Abordaje de la violencia sexual infantil: un llamado a la acción para los profesionales de América Latina. *Rev Panam Salud Pública.* 2023;47:1-5. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.54>
14. Sabri B, Hong JS, Campbell JC, Cho H. Understanding children and adolescents' victimizations at multiple levels: An ecological review of the literature. *J Soc Serv Res.* 2013;39:322-34. <https://doi.org/10.1080/01488376.2013.769835>
15. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. Fecha de consulta: 27 de junio de 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/725/9275315884.pdf>
16. Heise LL. Violence against women: An integrated, ecological framework. *Violence Against Women.* 1998;4:262-90. <https://doi.org/10.1177/1077801298004003002>
17. Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development. *Am Psychol.* 1977;32:513-31. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.32.7.513>
18. Mathews B, Collin-Vézina D. Child sexual abuse: Toward a conceptual model and definition. *Trauma Violence Abuse.* 2019;20:131-48. <https://doi.org/10.1177/1524838017738726>
19. Gobierno del Perú. Ley para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres y los integrantes del grupo familiar – Ley N°30364. 2015. Fecha de consulta: 14 de julio de 2023. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-para-prevenir-sancionar-y-erradicar-la-violencia-contra-ley-n-30364-1314999-1/>
20. Cerna-Turoff I, Fang Z, Meierkord A, Wu Z, Yanguela J, Bangirana CA, *et al.* Factors associated with violence against children in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-regression of nationally representative data. *Trauma Violence Abuse.* 2021;22:219-32. <https://doi.org/10.1177/1524838020985532>
21. Assink M, van der Put CE, Meeuwse MW, de Jong NM, Oort FJ, Stams GJ, *et al.* Risk factors for child sexual abuse victimization: A meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2019;145:459-89. <https://doi.org/10.1037/bul0000188>
22. Sweeting H, Blake C, Riddell J, Barrett S, Mitchell KR. Sexual harassment in secondary school: Prevalence and ambiguities. A mixed methods study in Scottish schools. *PLoS ONE.* 2022;17:e0262248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262248>
23. Velloza J, Davies L, Ensminger A, Theofelus FM, Andjamba H, Kamuingona R, *et al.* Disclosure and help-seeking behaviors related to sexual and physical violence in childhood and adolescence: Results from the Namibia Violence Against Children and Youth Survey. *Child Abuse Negl.* 2022;128:105624. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105624>
24. Syukriani Y, Noviandhari A, Arisanti N, Setiawati EP, Rusmil VK, Dhamayanti M, *et al.* Cross-sectional survey of underreported violence experienced by adolescents: A study from Indonesia. *BMC Public Health.* 2022;22:50. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105624>

25. Goessmann K, Ssenyonga J, Nkuba M, Hermenau K, Hecker T. Characterizing the prevalence and contributing factors of sexual violence: A representative cross-sectional study among school-going adolescents in two East African countries. *Child Abuse Negl.* 2020;109:104711. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2020.104711>
26. Whittier N. Where are the children?: Theorizing the missing piece in gendered sexual violence. *Gend Soc.* 2016;30:95-108. <https://doi.org/10.1177/0891243215612412>
27. Mauer VA, Waterman EA, Edwards KM, Banyard VL. Adolescents' relationships with important adults: Exploring this novel protective factor against interpersonal violence victimization and perpetration. *J Interpers Violence.* 2022;37:NP19176-87. <https://doi.org/10.1177/08862605211031252>
28. Vengurlekar IN, Steggerda JC, Brown M, Kiefer JL, Cavell TA. Informal mentoring support as a potential moderator of the relation between adolescent dating violence victimization and substance use. *J Community Psychol.* 2023;51:1335-44. <https://doi.org/10.1002/jcop.22968>
29. David-Ferdon C, Vivolo-Kantor AM, Dahlberg LL, Marshall KJ, Rainford N, Hall JE. A comprehensive technical package for the prevention of youth violence and associated risk behaviors. Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Fecha de consulta: 28 de junio de 2023. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/43085>
30. Alaggia R, Collin-Vézina D, Lateef R. Facilitators and barriers to child sexual abuse (CSA) disclosures: A research update (2000–2016). *Trauma Violence Abuse.* 2019;20:260-83. <https://doi.org/10.1177/1524838017697312>
31. Winters GM, Colombino N, Schaaf S, Laake AL, Jeglic EL, Calkins C. Why do child sexual abuse victims not tell anyone about their abuse? An exploration of factors that prevent and promote disclosure. *Behav Sci Law.* 2020;38:586-611. <https://doi.org/10.1002/bsl.2492>
32. Enríquez-Canto Y, Ortiz-Montalvo YJ, Ortiz-Romaní KJ, Díaz-Gervasi GM. Análisis ecológico de la violencia sexual de pareja en mujeres peruanas. *Acta Colomb Psicol.* 2020;23:272-86. <https://doi.org/10.14718/ACP.2020.23.1.13>
33. de Oliveira SM, Galdeano EA, da Trindade EM, Fernandez RS, Buchaim RL, Buchaim DV, *et al.* Epidemiological study of violence against children and its increase during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:10061. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910061>
34. Escalante-Barrios EL, Fàbregues S, Meneses J, García-Vita M del M, Jabba D, Ricardo-Barreto C, *et al.* Male-on-male child and adolescent sexual abuse in the Caribbean region of Colombia: A secondary analysis of medico-legal reports. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:8248. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218248>
35. Suárez E, Gadalla TM. Stop blaming the victim: A meta-analysis on rape myths. *J Interpers Violence.* 2010;25:2010-35. <https://doi.org/10.1177/0886260509354503>
36. Dickman-Burnett VL, Fisher BS, Dariotis JK, Geaman M. secondary school student attitudes toward sexual violence: Identifying clusters and their implications for prevention programs. *J Sch Violence.* 2021;20:389-401. <https://doi.org/10.1080/15388220.2021.1920422>

Brief communication

## Phlebotomine (Diptera: Psychodidae) species and their blood meal sources in a new leishmaniasis focus in Los Montes de María, Bolívar, in northern Colombia

Yeisson Cera-Vallejo<sup>1</sup>, Marlon Mauricio Ardila<sup>2,3</sup>, Leidi Herrera<sup>4,5</sup>, Lina Martínez<sup>6</sup>, Alveiro Pérez-Doria<sup>6,7,8</sup>

Received: 01/02/2023

Accepted: 14/02/2024

Published: 20/02/2024

### Citation:

Cera-Vallejo Y, Ardila MM, Herrera L, Martínez L, Pérez-Doria A. Phlebotomine (Diptera: Psychodidae) species and their blood meal sources in a new leishmaniasis focus in Los Montes de María, Bolívar, in northern Colombia. *Biomédica*. 2024;44:248-57. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6876>

### Corresponding author:

Marlon Mauricio Ardila, Grupo Interdisciplinario en Ciencias Marinas y Ambientales (GICMARA), Facultad de Ciencias Básicas, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Colombia  
Phone number: +56 (9) 53 308 884  
[biomardila2@gmail.com](mailto:biomardila2@gmail.com)

### Author's contributions:

Marlon Mauricio Ardila and Alveiro Pérez-Doria conceptualized and planned the study. Leidi Herrera oversaw the process and provided strategic insights. Yeisson Cera-Vallejo, Marlon Mauricio Ardila, and Alveiro Pérez-Doria conducted specimen collection, dissection, and taxonomical identification. Yeisson Cera-Vallejo, Lina Martínez, and Alveiro Pérez-Doria performed molecular biology assays. Yeisson Cera-Vallejo and Marlon Mauricio Ardila drafted the initial English version of the manuscript, and all authors subsequently contributed to the revisions.

### Funding:

Universidad del Atlántico, Universidad de Sucre, Pyrogen S.A.S. and the Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia (Minciencias) funded the project titled "Implementación de un sistema de información geográfica para el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica de la leishmaniasis en la región Caribe colombiana: Sucre", registered under the code BPIN 2020000100024.

Marlon Mauricio Ardila thanks the Chilean Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) for the doctoral scholarship "Doctorado Nacional"/2022-21220118.

Alveiro Pérez-Doria thanks Minciencias for the doctoral scholarship: "Convocatoria del Fondo de Ciencia, Tecnología e Innovación del Sistema General de Regalías para la conformación de una lista de proyectos elegibles para ser viabilizados, priorizados y aprobados por el OCAD dentro del Programa de Becas de Excelencia Doctoral Bicentenario - 2019". This study was previously partially presented in the VII Bolivian Congress of Entomology (2021) and the 5<sup>th</sup> Colombian Meeting of Leishmaniasis and Chagas Disease (2020). This study was also part of the thesis of bachelor degree in biology and chemistry of Yeisson Cera-Vallejo at the Universidad del Atlántico, Atlántico, Colombia, approved in September 2020.

### Conflicts of interest:

None declared.

<sup>1</sup> Programa de Licenciatura en Biología y Química, Facultad de Educación, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Patología y Medicina Preventiva, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán, Chile

<sup>3</sup> Grupo Interdisciplinario en Ciencias Marinas y Ambientales (GICMARA), Facultad de Ciencias Básicas, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Colombia

<sup>4</sup> Instituto de Zoología y Ecología Tropical, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

<sup>5</sup> Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay

<sup>6</sup> Grupo de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Educación y Ciencias, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia

<sup>7</sup> Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Ciencias Pecuarias, Programa de Doctorado en Microbiología y Salud Tropical, Universidad de Córdoba, Montería, Colombia

<sup>8</sup> División de Investigación, Innovación y Desarrollo, Pyrogen S.A.S., Sincelejo, Sucre, Colombia

**Introduction.** El Alférez, a village in Los Montes de María (Bolívar, Colombia) and a macro-focus of leishmaniasis, recorded its first case in 2018, evidencing changes in the distribution and eco-epidemiology of the disease, although interactions between vectors and local fauna remain unknown.

**Objective.** To evaluate the diversity of sandflies and their blood meal sources in the community of El Alférez in the municipality of El Carmen de Bolívar (Bolívar, Colombia).

**Materials and methods.** In 2018, sandflies were collected using LED-based light traps in domestic, peridomestic, and sylvatic ecotopes and identified at the species level. Multiplex polymerase chain reaction targeting the mitochondrial cytochrome B gene was used to analyze blood from the digestive tract.

**Results.** *Lutzomyia evansi* was the most abundant species (71.85%; n = 485/675), followed by *Lu. panamensis*, *Lu. gomezi*, *Lu. trinidadensis*, *Lu. dubitans*, *Lu. abonnenci*, and *Lu. aclydifera*. Twenty-five percent of the species had blood meals from *Canis familiaris* (36.00%; n = 9/25), *Ovis aries* (36.00%; n=9/25), *Bos taurus* (24.00%; n = 6/25), *Sus scrofa* (20.00%; n = 5/25), and *Homo sapiens* (8.00%; n = 2/25). *Lutzomyia evansi* registered the highest feeding frequency (68.00%; n = 17/25), predominantly on a single (44.00%; n = 11/25) or multiple species (24.00%; n = 6/25).

**Conclusion.** Results indicate a eclectic feeding behavior in *Lu. evansi*, implying potential reservoir hosts for *Leishmania* spp. and increasing transmission risk. This study is a first step towards understanding the diversity of mammalian blood sources used by sandflies, that may be crucial for vector identification and formulation of effective control measures.

**Keywords:** *Lutzomyia evansi*; *Lutzomyia panamensis*; *Lutzomyia gomezi*; multiplex polymerase chain reaction; cytochrome B.

### Especies de flebotómicos y sus fuentes de ingesta sanguínea en un nuevo foco de leishmaniasis en Los Montes de María (Bolívar) al norte de Colombia

**Introducción.** En 2018, en la vereda El Alférez de Los Montes de María (Bolívar, Colombia), un macrofoco de leishmaniasis, se reportó el primer caso y se evidenciaron cambios en la distribución y ecoepidemiología de la enfermedad. No obstante, las interacciones entre vectores y fauna local aún son desconocidas.

**Objetivo.** Evaluar la diversidad de flebotómicos y sus fuentes de alimentación sanguínea en la comunidad de El Alférez del municipio de El Carmen de Bolívar (Bolívar, Colombia).

**Materiales y métodos.** En el 2018, se recolectaron flebotómicos mediante trampas de luz led ubicadas en el domicilio, el peridomicilio y en el área silvestre, y se identificaron a nivel de especie. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa múltiple dirigida al gen mitocondrial citocromo B para analizar la sangre del aparato digestivo.

**Resultados.** *Lutzomyia evansi* fue la especie más abundante (71,85 %; n = 485/675),

seguida por *Lu. panamensis*, *Lu. gomezi*, *Lu. trinidadensis*, *Lu. dubitans*, *Lu. abonnenci* y *Lu. aclydifera*. El 25 % (n = 25/100) de las especies analizadas tuvieron como fuentes de ingesta sanguínea a *Canis familiaris* (36 %; n = 9/25), *Ovis aries* (36 %; n = 9/25), *Bos taurus* (24 %; n = 6/25), *Sus scrofa* (20 %; n = 5/25) y *Homo sapiens* (8 %; n = 2/25). *Lutzomyia evansi* fue la especie con la mayor frecuencia de alimentación (68 %; n = 17/25), predominantemente de una sola especie (44 %; n = 11/25) o de varias (24 %; n = 6/25).

**Conclusiones.** Los hallazgos indican un comportamiento alimenticio ecléctico en *Lu. evansi* que implica potenciales reservorios para *Leishmania* spp. y eleva el riesgo de transmisión. Este estudio es un primer paso para comprender la diversidad de fuentes sanguíneas de mamíferos, utilizadas por los flebotomíneos, y que pueden ser cruciales para identificación de vectores y la formulación de medidas de control eficaces.

**Palabras clave:** *Lutzomyia evansi*; *Lutzomyia panamensis*; *Lutzomyia gomezi*; reacción en cadena de la polimerasa múltiple; citocromo B.

Phlebotomine sand flies (Diptera, Psychodidae: Phlebotominae) are vectors of *Leishmania* spp. (Euglenozoa, Kinetoplastea: Trypanosomatidae) and other trypanosomatids, bacteria, and arboviruses (1).

Historically, Los Montes de María in the Bolívar department has registered the highest visceral leishmaniasis incidence in Colombia, besides some cutaneous leishmaniasis cases. Between 2014 and 2019, 1,781 cases of cutaneous leishmaniasis and 54 of visceral leishmaniasis were reported in Bolívar (2). The wide temperature range (21-33 °C), 90% relative humidity, the abundant leaf litter, high rurality, and poverty, and a diverse peridomestic mastofauna would explain the high presence of phlebotomines and the 33.4% of visceral leishmaniasis cases in the tropical dry forest of El Carmen de Bolívar (3).

Numerous studies in Los Montes de María have focused on the identification of potential reservoirs of *Leishmania* spp. and other trypanosomatids (4-11), the diversity of phlebotomines, and the detection of natural infections with *Leishmania* spp. or other trypanosomatids (6,9,12-28). The sources of phlebotomine sand flies' blood intakes have also been examined (27,29-31).

Twenty phlebotomine sand fly species have been recorded in the department of Bolívar (23,32), among which the following stand out: *Lu. evansi* (Núñez-Tovar, 1924), incriminated as a vector of *Leishmania chagasi* (Cunha & Chagas, 1937) and *L. braziliensis* (Vianna, 1911), and visceral and cutaneous leishmaniasis etiologic agents, respectively; *Lu. gomezi* (Nitzulescu, 1931) vector of *L. braziliensis* and *L. panamensis* (David & Craft, 2009); and *Lu. panamensis* (Shannon, 1926), vector of *L. panamensis*, and the etiological agent of cutaneous leishmaniasis (27,33).

Other studies on Bolívar's phlebotomines have identified 19,649 sand flies, with *Lu. evansi* having the highest abundance (4,7,14,20,21,28).

Another study reported *Lu. evansi* females feeding on *H. sapiens* (16.73%; n = 82/490), *Capra hircus* (16.32%; n = 80/490), *S. scrofa* (12.45%; n = 61/490), *B. indicus* (11.63%; n = 57/490) and *C. familiaris* (9.79%; n = 48/490) (30). In other areas in Los Montes de María, polymerase chain reaction (PCR) has also been used as a sensitive technique to identify groups of mammals serving as blood sources for *Lutzomyia* (29,30). The study of phlebotomine involved in the transmission of *Leishmania* spp. and its blood sources in El Carmen de Bolívar may increase our knowledge regarding domestic and peridomestic ecotopes in an area of high visceral leishmaniasis endemicity in Colombia and some reported cutaneous leishmaniasis cases.

In this context, the present study evaluated sand fly diversity in El Alférez village, located in the municipality of El Carmen de Bolívar (Bolívar) in northern Colombia, in the hope of establishing a molecular approach for blood sources identification through analysis of sand flies digestive tract.

### Materials and methods

The study was conducted in El Alférez, a rural area endemic for both visceral and cutaneous leishmaniasis in El Carmen de Bolívar municipality (09° 45' 38" N; 075° 10' 19.1" W), department of Bolívar, in northern Colombia. It is a tropical dry forest with bimodal rainfall (May-June with 68 mm<sup>3</sup> and September-November with 104 mm<sup>3</sup>). The landscape includes patches of fruit trees such as cocoa and avocado, and timber trees (23). We collected the phlebotomines in four samplings from January to November 2018, using led-based light traps placed in the domestic, peridomestic, and sylvatic surroundings after the household heads signed the informed consent. We defined a sylvatic ecotope as an area over 100 m in diameter from the dwelling. Trapping was done on three consecutive nights from 18:00 to 06:00 hours for a trapping effort of 1,728 hours.

We carefully preserved females with evidence of blood remnants in the abdomen in Eppendorf® microtubes. We isolated the last three abdominal segments, cleared them in lactophenol (1:1), and carefully examined in the microscope (400X). Taxonomic keys and reference images were used to analyze morphometric and anatomical characters (34), and 100 fattened females were randomly selected for DNA extraction using the salting out method described in a previous work (35). We performed a multiplex conventional PCR assay to identify mixed blood sources in phlebotomines associated with human dwellings, minimizing problems related to the universality of primers that could amplify the sand flies genome or multiple vertebrate species. Then, we quantified the extracted DNA and amplified mitochondrial cytochrome B (*Cytb*) fragment. The targeted species-specific amplicons included *O. aries* (132 bp), *H. sapiens* (334 bp), *S. scrofa* (453 bp), *B. taurus* (561 bp), and *C. familiaris* (680 bp); we used the primers described in other studies (36).

The final PCR mixture had a final volume of 12 µl with 4 µl of target DNA, 10 µl of reaction mixture containing GoTaq® Green Master Mix 2X (Promega, Madison, USA), 10 µM of primer mix, and ultrapure water. We set 58 °C as the melting temperature, estimated based on each primer pair's average temperatures minus five Celsius degrees. The rest of the profile was programmed following the manufacturer's specifications. We analyzed the PCR products running a 2% agarose gel in TBE (tris-borate-EDTA) buffer supplemented with SYBR Green. Finally, we estimated amplicon sizes by comparing them with a 100-1,500 bp DNA ladder (Thermo Fisher Scientific, CA).

All specimens were collected under the global permit in Resolution 0391, April 11, 2016, granted by the national environmental licensing authority to the *Universidad de Sucre*. We conducted animal experiments following the guidelines outlined in Resolution 008430 of 1993 and 2.378 of 2008, issued by the Colombian *Ministerio de Salud y Protección Social*, establishing the scientific, technical, and administrative research norms. The project was approved by the bioethics committee of *Universidad de Sucre* (Meeting 07, 2019) in compliance with the relevant resolutions expedited by the higher and academic councils at *Universidad de Sucre*.

## Results

We collected 675 specimens belonging to the *Lutzomyia* genus and identified seven species: *Lu. evansi* (71.85%; n = 485/675), *Lu. gomezi* (15.55%; n = 105/675), *Lu. panamensis* (4.74%; n = 32/675), *Lu. aclydifera* (Fairchild & Hertig, 1952) and *Lu. trinidadensis* (Newstead, 1922) (0.30% each; n = 2/675), *Lu. dubitans* (Sherlock, 1962) and *Lu. abonnenci* (Floch & Chassignet, 1947) (0.14% each; n = 1/675). Forty-seven (6.96%) individuals were not identified.

The highest abundance and richness of species were registered in peridomestic (44.00%; n = 297/675) and sylvatic (85.71%; n = 6/7) ecotopes, while the lowest ones were in ecotope D (table 1).

*Cytb* PCR from the genetic material of the sand flies digestive tract showed amplicons for a single and multiple blood meals in 25.0% of the specimens (25/100) (figure 1).

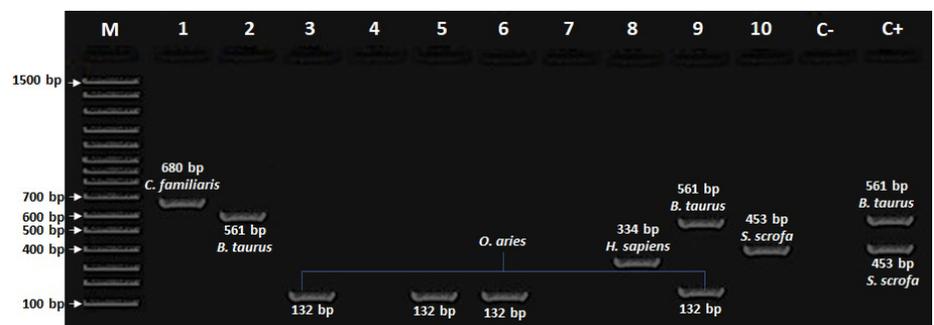
*Canis familiaris*, *H. sapiens*, *B. taurus*, *S. scrofa*, and *O. aries* appeared as blood sources; *C. familiaris* blood was present in 66.0% (6/9) of the mixed blood meals and in 18.7% (3/16) of the single blood meals.

**Table 1.** Diversity and abundance of phlebotomines collected in El Alferez, El Carmen de Bolívar (Bolívar), in northern Colombia

Species	D	PD	S	Total (%)
* <i>Lutzomyia evansi</i>	112	216	157	485 (71.85)
* <i>Lutzomyia gomezi</i>	31	50	24	105 (15.55)
* <i>Lutzomyia panamensis</i>	1	14	17	32 (4.74)
<i>Lutzomyia trinidadensis</i>	0	1	1	2 (0.30)
<i>Lutzomyia dubitans</i>	0	1	0	1 (0.15)
<i>Lutzomyia aclydifera</i>	0	0	2	2 (0.30)
<i>Lutzomyia abonnenci</i>	0	0	1	1 (0.15)
<i>Lutzomyia</i> spp.	17	15	15	47 (6.96)
Total	161	297	217	675 (100)

D: Domestic; PD: Peridomestic; S: Sylvatic

\* Species of epidemiological importance in *Leishmania* transmission



M: Molecular marker (100-1,500 pb).

**Figure 1.** Agarose gel electrophoresis (2%; 80 V for 70 minutes) showing amplicons of mitochondrial cytochrome B gene, isolated from sand flies intestinal content collected in El Alferez, a rural area of El Carmen de Bolívar (Bolívar), in northern Colombia.

Lane 1: *Lutzomyia evansi* DNA (amplicon for *Canis familiaris*); Lane 2: *Lutzomyia evansi* DNA (amplicon for *Bos taurus*); Lanes 3, 5, 6: *Lutzomyia gomezi* DNA (amplicons for *Ovis aries*); Lanes 4, 7: *Lu. evansi* DNA (no amplicon present); Lane 8: *Lu. evansi* DNA (amplicon for *Homo sapiens*); Lane 9: *Lu. gomezi* DNA (amplicons for *Bos taurus* and *Ovis aries*); Lane 10: *Lu. evansi* DNA (amplicon for *Sus scrofa*); C-: Non-template control; C+: Positive control (mixture of genetic material from *Bos taurus* and *Sus scrofa*).

**Table 2.** Mixed and single blood meals for medically important phlebotomine species collected in El Alférez, El Carmen de Bolívar (Bolívar), in northern Colombia

Species	Mixed bloodmeals	n	Single bloodmeals	n
<i>Lutzomyia evansi</i>	<i>Ovis aries/Sus scrofa/Canis familiaris</i>	1	<i>Canis familiaris</i>	3
	<i>Ovis aries/Canis familiaris</i>	2	<i>Homo sapiens</i>	1
	<i>Canis familiaris/Bos taurus</i>	2	<i>Ovis aries</i>	5
	<i>Ovis aries/Sus scrofa/Bos taurus</i>	1	<i>Bos taurus</i>	1
			<i>Sus scrofa</i>	1
<i>Lutzomyia gomezi</i>	<i>Sus scrofa /Bos taurus</i>	1	<i>Ovis aries</i>	5
<i>Lutzomyia panamensis</i>	<i>Sus scrofa/Homo sapiens</i>	1	-	-
	<i>Bos taurus/Canis familiaris</i>	1	-	-
Total		9		16

*Lutzomyia evansi* (17 individuals fed) showed the most generalist feeding habits with single and mixed blood meals, followed by *Lu. gomezi* (six individuals fed) with five single intakes and one mixed blood meal, and *Lu. panamensis* with only two mixed intakes (table 2).

## Discussion

The abundance and diversity of the sand flies collected in El Alférez, Los Montes de María, responds to this region being a tropical dry forest corridor with deciduous trees, copious organic matter from decomposing litter, alkaline soils, and little human intervention, a suitable habitat for phlebotomines (26,37). Besides, the plentiful domestic and synanthropic fauna are fitted for the *Lutzomyia* spp. life cycle (38).

*Lutzomyia* has a wide distribution in the country, with 20 species recorded in the department of Bolívar (23,32), seven (35.0%) of which were found during our study. The composition and abundance patterns of the phlebotomines found are similar to those found in previous research in the Colombian Caribbean, with *Lu. evansi* dominating, followed by *Lu. gomezi*, and *Lu. panamensis* (6,9,12-16,18,19,21-23,26,27,39,40). *Lutzomyia evansi* high abundance has been registered in previous studies in Colombia's northern region, including the departments of Atlántico (74.92%) (39,40), Córdoba (86.38%) (12-14,26,27), Sucre (90.80%) (15,18,19,21,26), and Bolívar (64.66%) (6,16,22,23).

The significant presence of *Lu. evansi* suggests a remarkable species' adaptability to highly anthropized environments because of its varied diet (26). Furthermore, the loss and fragmentation of the original habitat due to agricultural activities, a characteristic of the tropical dry forest, may be associated with this species (39).

Our results show that *Lu. evansi* uses both *B. taurus* and *C. familiaris* as blood sources, as recorded elsewhere in the country, particularly in the department of Sucre (29). This behavior correlates closely with the intense livestock activity in the Colombian Caribbean because *Lu. evansi* would have more opportunities to use *B. taurus* as a highly available blood source (29). Although cattle's role in the epidemiological cycle of leishmaniasis in Colombia has been traditionally underestimated, studies in Brazil have shown that *L. infantum* can infect *B. taurus* (41), suggesting a possible link between livestock practices and leishmaniasis transmission and highlighting the need to investigate the role of these domestic animals in disease dynamics.

We compared our evidence regarding *Lu. evansi* feeding on pigs (*S. scrofa*) with that from other authors (29) and concluded that *Lu. evansi* zoo-anthropophilic habits and high abundance in domestic and peridomestic

ecotopes, where pig farms are usually located, constitute a risk scenario for *Leishmania* spp. transmission.

Blood ingestion from *O. aries* has been found in *Lu. evansi*. However, sheeps have not a clear role as a host for *Leishmania* spp. but are very common in the peridomestic. Also, phlebotomines lay their eggs in soils rich in organic matter, mainly due to pig, sheep, and cattle farming, which provides nutrients for *Lutzomyia* spp. larval instars (38).

A single *Lu. evansi* specimen showed *H. sapiens* blood DNA traces in its intestinal content, in contrast with the high frequency of this feeding source in individuals from urban areas in the department of Sucre and Los Montes de María rural areas (12,27,28,30).

*Lutzomyia evansi* multiple intakes and probable blood source variety would ensure *Leishmania* spp. transmission to mammals—including humans—in domestic, peridomestic, and sylvatic surroundings. However, the few individuals fed with *H. sapiens* may indicate a limitation for zoonotic scenarios, but this requires further studies.

*Lutzomyia gomezi*, the second most abundant species recorded in this study, is an epidemiologically relevant species in Colombia distributed in 28 of its 32 departments (32) and reported to be infected with the cutaneous leishmaniasis agents: *L. panamensis* and *L. braziliensis* (27).

We emphasize that although the role of *O. aries* in the transmission cycle of *Leishmania* is unknown, it cannot be excluded as a potential reservoir since five individuals presented *O. aries* DNA traces.

Despite low frequency in peridomestic and sylvatic areas, *Lu. panamensis* is known for its importance in medical entomology. It is present in 14 Latin American countries and has been found in 22 out of 32 departments of Colombia (32). *Lutzomyia panamensis*, considered highly anthropophilic, is the primary vector of *L. panamensis*, a cutaneous leishmaniasis etiological agent in Colombia (27).

The finding of *H. sapiens* as a blood source of *Lu. panamensis*, already referred to in northern Colombia (Sucre and Córdoba), would probably evidence an eventual anthropophilic habit (27,29).

Here, we had no results for intake sources in 75.00% ( $n = 75/100$ ) of the individuals, which may be explained by prolonged fasting as females were fertilized but not ready to oviposit or were feeding on other wildlife vertebrates not evaluated in our study.

*Lutzomyia trinidadensis*, a species with a wide distribution due to its presence in 15 Latin American countries and 20 out of 32 Colombian departments (32), was among the less frequent species found in this sampling, perhaps because we collected the sand flies during the rainy season when this species has a low abundance. In Venezuela, Bonfante-Garrido *et al.* (42) found promastigotes in *Lu. trinidadensis* and inoculated them into hamsters, showing tissue invasion by amastigotes morphologically compatible with *L. venezuelensis*. This finding suggested that *Lu. trinidadensis* is a potential vector of *Leishmania* in that country, highlighting the need to monitor its populations in Colombia.

*Lutzomyia abonnenci* is relevant given its widespread distribution in Bolivia, Brazil, Ecuador, French Guiana, Panamá, Perú, Suriname, Venezuela, and Colombia, where it has a low frequency in 11 out of 32 departments, including Bolívar (32), and, so far, no role in *Leishmania* spp. transmission.

*Lutzomyia dubitans*, the other species found in the study, has been reported in Brazil, Costa Rica, Panama, Trinidad and Tobago, and 16 out of 32 departments of Colombia (32), but its role in *Leishmania* spp. transmission is uncertain.

*Lutzomyia aclydifera* of the *dreisbachi* group is a sparsely distributed species in Colombia, with records from Antioquia, Chocó, Valle del Cauca, and, more recently, Bolívar (23,32). As with *Lu. abonnenci* and *Lu. dubitans*, its role as a vector for *Leishmania* spp. is unknown.

Although we did not intend to identify all mammalian species as blood sources, the technique allowed the detection of the most abundant nourishment sources among domestic species in areas close to human dwellings (27,29-31). In this sense, sequencing techniques would provide higher accuracy in identifying blood sources. However, they would also prevent the identification of mixed blood sources and the sand flies' sequences (30).

Finally, multiplex PCR for domestic vertebrates DNA detection allowed us to identify the blood meals of three species with high epidemiological value, *Lu. evansi*, *Lu. gomezi*, and *Lu. panamensis*, which fed on *B. taurus*, *H. sapiens*, *C. familiaris*, *O. aries*, and *S. scrofa* (domestic and peridomestic fauna).

This report is the first approach to mammals serving as blood sources and acting as possible hosts/reservoirs of *Leishmania* spp. in El Carmen de Bolívar. The presence of this phlebotomine-mammalian binomial in domestic and peridomestic areas could represent a transmission risk.

## Acknowledgments

The authors thank the community of El Alférez for their help with the logistics and the samplings.

## References

1. Ready PD. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol.* 2013;58:227-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120811-153557>
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan estratégico. Leishmaniasis 2018-2022. Accessed: February 9, 2024. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-estrategico-leishmaniasis-2018-2022.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, BES. Semana epidemiológica No. 41 de 2019 (6-12 de octubre). Accessed: March 22, 2020. Available at: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_41.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_41.pdf)
4. Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura I, Zea A, Goncalves A, *et al.* *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:557-65. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1994.50.557>
5. Paternina-Gómez M, Díaz-Olmos Y, Paternina LE, Bejarano EE. Alta prevalencia de infección por *Leishmania* (Kinetoplastidae: Trypanosomatidae) en perros del norte de Colombia. *Biomédica.* 2013;33:375-82. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.780>

6. Ardila MM, Carrillo-Bonilla L, Pabón A, Robledo SM. Surveillance of phlebotomine fauna and *Didelphis marsupialis* (Didelphimorphia: Didelphidae) infection in an area highly endemic for visceral leishmaniasis in Colombia. *Biomédica*. 2019;39:252-64. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.3905>
7. Ardila MM, Villadiego Y, Herrera L, Zabala-Monterroza W, Pérez-Doria A. Molecular detection of the natural infection by trypanosomatid parasites in *Didelphis marsupialis* from a rural area in northern Colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2023;40:79-85. <https://10.17843/rpmesp.2023.401.11573>
8. Ardila MM, Herrera L, Zabala-Monterroza W, Bedoya-Polo A, Lozano-Arias D, García-Alzate R, *et al.* Molecular diagnosis of trypanosomatids in *Didelphis marsupialis* from Los Montes de María: A first report of *Trypanosoma rangeli* from Colombian Caribbean region. *J Parasit Dis*. 2022;46:323-7. <https://doi.org/10.1007/s12639-021-01459-x>
9. Cortés LA. Foco de leishmaniasis en El Hobo, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia. *Biomédica*. 2006;26:236-41. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1518>
10. Rivero-Rodríguez ME, Rodríguez-Jiménez JL, Pérez-Doria A, Bejarano EE. Aislamiento de *Leishmania infantum* a partir de *Canis familiaris* en área urbana del Caribe colombiano. *Rev Investig Vet Perú*. 2018;29:923-30. <https://doi.org/10.15381/rivep.v29i3.13708>
11. Travi BL, Osorio Y, Becerral MT, Adler GH. Dynamics of *Leishmania chagasi* infection in small mammals of the undisturbed and degraded tropical dry forests of northern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:275-8. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(98\)91009-4](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(98)91009-4)
12. Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomyia evansi*, an alternate vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:676-7. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(90\)90142-2](https://doi.org/10.1016/0035-9203(90)90142-2)
13. Travi BL, Montoya J, Gallego J, Jaramillo C, Llano R, Vélez ID. Bionomics of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae) vector of visceral leishmaniasis in Northern Colombia. *J Med Entomol*. 1996;33:178-85. <https://doi.org/10.1093/jmedent/33.3.278>
14. Montoya-Lerma J, Lane RP. Factors affecting host preference of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae), a vector of visceral leishmaniasis in Colombia. *Bull Entomol Res*. 1996;86:43-50. <https://doi:10.1017/S0007485300052184>
15. Lambraño-Cruz LF, Manjarrez-Pinzón G, Bejarano-Martínez EE. Variación temporal de especies de *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae) en el área urbana de Sincelejo (Colombia). *Salud Uninorte*. 2012;28:191-200.
16. Cortés-Alemán L, Pérez-Doria A, Bejarano-Martínez EE. Flebotómíneos (Diptera: Psychodidae) antropofílicos de importancia en salud pública en Los Montes de María, Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2009;61:220-5.
17. Romero-Ricardo L, Lastre-Meza N, Pérez-Doria A, Bejarano-Martínez E. *Lutzomyia abonnenci* y *Lutzomyia olmeca bicolor* (Diptera: Psychodidae), nuevos registros para el Departamento de Sucre, Colombia. *Acta Biol Colomb*. 2013;18:375-80.
18. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez ID. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban leishmaniasis in the City of Sincelejo, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:645-7. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000500010>
19. Pérez-Doria A, Hernández-Oviedo E, Bejarano EE. *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae) de la Reserva Serranía de Coraza y Montes de María, Colombia. *Rev Colomb Entomol*. 2008;34:98-101. <https://doi.org/10.25100/socolen.v34i1.9258>
20. Pérez-Doria AJ, Bejarano EE, Blanco-Tuirán PJ. Presencia de *Lutzomyia dubitans* (Sherlock, 1962) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) en la Ciudad de Sincelejo, Departamento de Sucre, Colombia. *Bol Asoc Esp Entomol*. 2006;30:207-10.
21. Cochero S, Anaya Y, Díaz Y, Paternina M, Luna A, Paternina L, *et al.* Infección natural de *Lutzomyia cayennensis cayennensis* con parásitos tripanosomatídeos (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) en Los Montes de María, Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2007;59:35-9.
22. Cortés LA, Fernández JJ. Especies de *Lutzomyia* en un foco urbano de leishmaniasis visceral y cutánea en El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia. *Biomédica*. 2008;28:433-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i3.81>
23. Linero JD, Cera-Vallejo Y, García-Alzate R, Herrera L, Ardila MM. Flebotominofauna y primer registro de *Lutzomyia aclydífera* (Diptera: Psychodidae) en el Caribe colombiano. *Acta Biol Colomb*. 2022;27:312-5. <https://doi.org/10.15446/abc.v27n2.91314>

24. Vivero RJ, Bejarano EE, Pérez-Doria A, Flórez F, Estrada LG, Torres C, *et al.* Nuevos registros de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae), con el hallazgo de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) en los alrededores de la ciudad de Sincelejo, Colombia. *Biota Neotrop.* 2009;9:277-80. <https://doi.org/10.1590/S1676-06032009000400031>
25. Vivero-Gómez RJ, Ortega-Gómez E, Aparicio-Argumedo Y, Torres-Gutiérrez C, Muskus-López C, Bejarano-Martínez EE. Flebotominos adultos e inmaduros (Diptera: Psychodidae): registros para el Caribe colombiano. *Bol Malarial Salud Amb.* 2013;53:157-64.
26. Travi BL, Adler GH, Lozano M, Cadena H, Montoya-Lerma J. Impact of habitat degradation on Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of tropical dry forests in northern Colombia. *J Med Entomol.* 2002;39:451-6. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-39.3.451>
27. González C, León C, Paz A, López M, Molina G, Toro D, *et al.* Diversity patterns, *Leishmania* DNA detection, and bloodmeal identification of Phlebotominae sand flies in villages in northern Colombia. *PLoS ONE.* 2018;13:e0190686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190686>
28. Bejarano EE, Pérez-Doria AJ, Paternina LE, Paternina-Gómez M, Martínez L. Natural infection of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae) with *Leishmania (Viannia)* spp. in northern Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87:173.
29. Paternina LE, Verbel-Vergara D, Romero-Ricardo L, Pérez-Doria A, Paternina-Gómez M, Martínez L, *et al.* Evidence for anthropophily in five species of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) from northern Colombia, revealed by molecular identification of bloodmeals. *Acta Trop.* 2016;153:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.005>
30. Alemán-Santos M, Martínez-Pérez L, Rivero-Rodríguez M, Cortés-Alemán L, Pérez-Doria A, Bejarano-Martínez E. Detección de *Leishmania* spp. (Trypanosomatidae) e identificación de ingestas sanguíneas en flebotomíneos de un nuevo foco de leishmaniasis en el Caribe colombiano. *Cienc Innov Salud.* 2021;e142:311-24. <https://doi.org/10.17081/innosa.142>
31. Vergara JG, Verbel-Vergara D, Montesino AM, Pérez-Doria A, Bejarano EE. Estimación del tiempo límite de detección del gen citocromo b de humanos en hembras de *Lutzomyia evansi*. *Biomédica.* 2017;37:187-92. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3396>
32. Bejarano EE, Estrada LG. Family psychodidae. *Zootaxa.* 2016;4122:187-238. <https://doi.org/10.11646/zootaxa.4122.1.20>
33. Salgado-Almario J, Hernández CA, Ovalle-Bracho C. Geographical distribution of *Leishmania* species in Colombia, 1985-2017. *Biomédica.* 2019;39:278-90. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4312>
34. Young DG, Duncan MA. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). *Mem Amer Ent Inst.* 1994;54:1-881.
35. Pérez-Doria A, Bejarano EE, Sierra D, Vélez ID. Molecular evidence confirms the taxonomic separation of *Lutzomyia tihuilensis* from *Lutzomyia pia* (Diptera: Psychodidae) and the usefulness of pleural pigmentation patterns in species identification. *J Med Entomol.* 2008;45:653-9. [https://doi.org/10.1603/0022-2585\(2008\)45\[653:mectts\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1603/0022-2585(2008)45[653:mectts]2.0.co;2)
36. Kent RJ, Norris DE. Identification of mammalian blood meals in mosquitoes by a multiplexed polymerase chain reaction targeting cytochrome B. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:336-42. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.336>
37. Estrada LG, Ortega E, Vivero RJ, Bejarano EE, Cadena H. Development of *Lutzomyia evansi* immature stages in peridomestic environment in a leishmaniasis urban focus in the Colombian Caribbean. *Acta Trop.* 2020;208:105523. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105523>
38. Gálvez-Esteban R, Gómez-Molinero MÁ, López De Felipe M. Aproximación didáctica al estudio de los flebotomos y su control bajo el enfoque de "Una sola salud". *REMASP.* 2020;4:1-12. <https://doi.org/10.36300/remasp.2020.072>
39. Santamaría E, Cabrera OL, Marceló C, Goenaga-Olaya S, Maestre-Serrano R. Behavioral aspects of phlebotomine sand flies associated with a case of cutaneous leishmaniasis in Atlántico, northern Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102:768-76. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0245>
40. Goenaga-Mafud LC, Eyes-Escalante M, Florez-Arrieta F. Primera aproximación a la fauna flebotomínea (Psychodidae: Phlebotominae) del departamento de Atlántico. *Acta Biol Colomb.* 2020;25:284-92. <https://doi.org/10.15446/abc.v25n3.78771>

41. Paixão-Marques M dos S, Alves-Martin MF, Guiraldi LM, dos Santos WJ, de Lemos FA, Sánchez GP, *et al.* First isolation of *Leishmania infantum* by blood culture in bovines from endemic area for canine visceral leishmaniasis. *Parasitology*. 2019;146:911-13. <https://doi.org/10.1017/S0031182019000088>
42. Bonfante-Garrido R, Urdaneta R, Urdaneta I, Alvarado J. Natural infection of *Lutzomyia trinidadensis* (Diptera: Psychodidae) with *Leishmania* in Barquisimeto, Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1990;85:477. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000100005>

Revisión de tema

## Presencia de integrones y su correlación con la multirresistencia en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: revisión sistemática exploratoria

Nancy Yaneth Flórez<sup>1,2</sup>, Claudia Silva<sup>3</sup>, José Miguel Villarreal<sup>4,5</sup>, Magdalena Wiesner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Microbiología, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>2</sup> Doctorado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>3</sup> Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, México

<sup>4</sup> Grupo de Bioquímica y Biología Molecular de las Micobacterias, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>5</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

La multirresistencia a los antibióticos en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (Typhimurium) se asocia con integrones que portan genes de resistencia y que son dispersados por elementos genéticos móviles.

En esta revisión sistemática exploratoria, se buscó identificar los tipos de integrones y sus genes de resistencia en aislamientos de Typhimurium multirresistentes a antibióticos. Se realizó una búsqueda de artículos en Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc y Google Académico, publicados entre el 2012 y el 2020, en español o inglés, con las palabras claves: “integrons”, “antibiotic resistance” y “*Salmonella* Typhimurium”. En el análisis se incluyeron 38 artículos que reportaron multirresistencia a cinco familias de antibióticos. Los integrones de clase 1 con casetes de genes *aadA2* y *bla*<sub>PSE-1</sub> fueron los predominantes, algunos probablemente relacionados con la isla genómica de *Salmonella* 1. No se encontraron integrones de clase 1 y 2 en un mismo aislamiento, ni se reportaron integrones de clase 3. La presencia de integrones explica en gran medida los perfiles de resistencia encontrados en aislamientos de diferentes fuentes de 15 países.

**Palabras clave:** *Salmonella* Typhimurium; resistencia a múltiples medicamentos; islas genómicas; integrones; salud pública.

### Presence of integrons and their correlation with multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: Exploratory systematic review

In *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (Typhimurium), multidrug resistance is associated with integrons carrying resistance genes dispersed by mobile genetic elements. This exploratory systematic review sought to identify integron types and their resistance genes in multidrug resistance Typhimurium isolates. We used Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc, and Google Scholar as motor searchers for articles in Spanish or English published between 2012 and 2020, including the keywords “integrons”, “antibiotic resistance”, and “*Salmonella* Typhimurium”. We included 38 articles reporting multidrug resistance up to five antibiotic families.

Class 1 integrons with *aadA2* and *bla*<sub>PSE-1</sub> gene cassettes were predominant, some probably related to the *Salmonella* genomic island 1. We did not find studies detailing class 1 and 2 integrons in the same isolate, nor class 3 integrons reported. The presence of integrons largely explains the resistance profiles found in isolates from different sources in 15 countries.

**Keywords.** *Salmonella* Typhimurium; drug resistance, multiple; genomic islands; integrons; public health.

A nivel mundial, *Salmonella* no tifoidea es el agente responsable de 157 millones de casos de gastroenteritis y 57.000 muertes, aproximadamente, y se considera un agente patógeno zoonótico importante, causante de enfermedades diarreicas y de enfermedades transmitidas por alimentos. La salmonelosis se manifiesta con síntomas clínicos como fiebre, dolor abdominal, diarrea, náuseas y, en algunos casos, enfermedad invasiva (1). *Salmonella* spp. se considera el agente patógeno de riesgo biológico más común en eventos de seguridad alimentaria; tan sólo en el año 2019, se reportó una frecuencia del 34 % (2).

**Recibido:** 01/01/2023

**Aceptado:** 15/03/2024

**Publicado:** 18/03/2024

#### Citación:

Flórez NY, Silva C, Villarreal JM, Wiesner M. Presencia de integrones y su correlación con la multirresistencia en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: revisión sistemática exploratoria. Biomédica. 2024;44:258-76. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6816>

#### Correspondencia:

Magdalena Wiesner, Programa de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, sede Circunvalar, Bogotá D. C., Colombia  
mawire@gmail.com; mwiesner48@uan.edu.co

#### Contribución de los autores:

Nancy Yaneth Flórez y Magdalena Wiesner: búsqueda, recopilación y escritura del manuscrito  
Magdalena Wiesner, José Miguel Villarreal y Claudia Silva: revisión y evaluación de los artículos incluidos  
Todos los autores participaron en el análisis y la discusión de los hallazgos de los artículos incluidos en este manuscrito.

#### Financiación:

Este artículo recibió el apoyo del Instituto Nacional de Salud de Colombia.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

*Salmonella* se divide en dos especies, *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*. *Salmonella enterica* se subdivide en siete subespecies, una de ellas es *enterica* (*S. enterica* subsp. *enterica*) y agrupa a la mayoría de las serovariedades que causan enfermedades en los humanos (3). A nivel global, las serovariedades de *Salmonella* más frecuentemente aisladas son Enteritidis y Typhimurium. Sin embargo, en la última década ha surgido un nuevo serotipo, la variante monofásica de Typhimurium (1,4,[5],12:i:-), que se ha convertido en una de las principales causas de salmonelosis transmitida de animales a humanos. Esta variante, a diferencia de *Salmonella* Typhimurium clásica, se caracteriza por la ausencia de la segunda fase flagelar. La infección por este nuevo serotipo se asocia generalmente con gastroenteritis, una enfermedad de resolución espontánea que con frecuencia no requiere el uso de antibióticos (4).

Typhimurium se subdivide en patovares (variantes patogénicas), algunos de los cuales presentan un amplio rango de huéspedes, como humanos, aves y animales de granja, y también se pueden recuperar de muestras ambientales como suelo y agua, mientras otras se restringen a ciertos huéspedes específicos. Convencionalmente, estos patovares se han identificado como fagotipos (*definitive fagotypes*, DT), pero en la era genómica se denominan tipos de secuencia (*sequence types*, ST) (5). El fagotipo DT104 es el más estudiado por su rápida diseminación a nivel global en animales de granja y en humanos; se caracteriza por ser resistente a la ampicilina, el cloranfenicol, la estreptomina, las sulfonamidas y las tetraciclinas (perfil de resistencia conocido como ACSSuT, reportado a principios de la década de 1980). Además, el fagotipo DT104 tiene la capacidad de adquirir otros factores determinantes de resistencia de importancia clínica (6). Recientemente, se describió la aparición de la sublínea ST313 —también multiresistente, tipo ACSSuT— en África subsahariana, muy invasiva y cuya infección provoca cuadros clínicos de septicemia y meningitis (7).

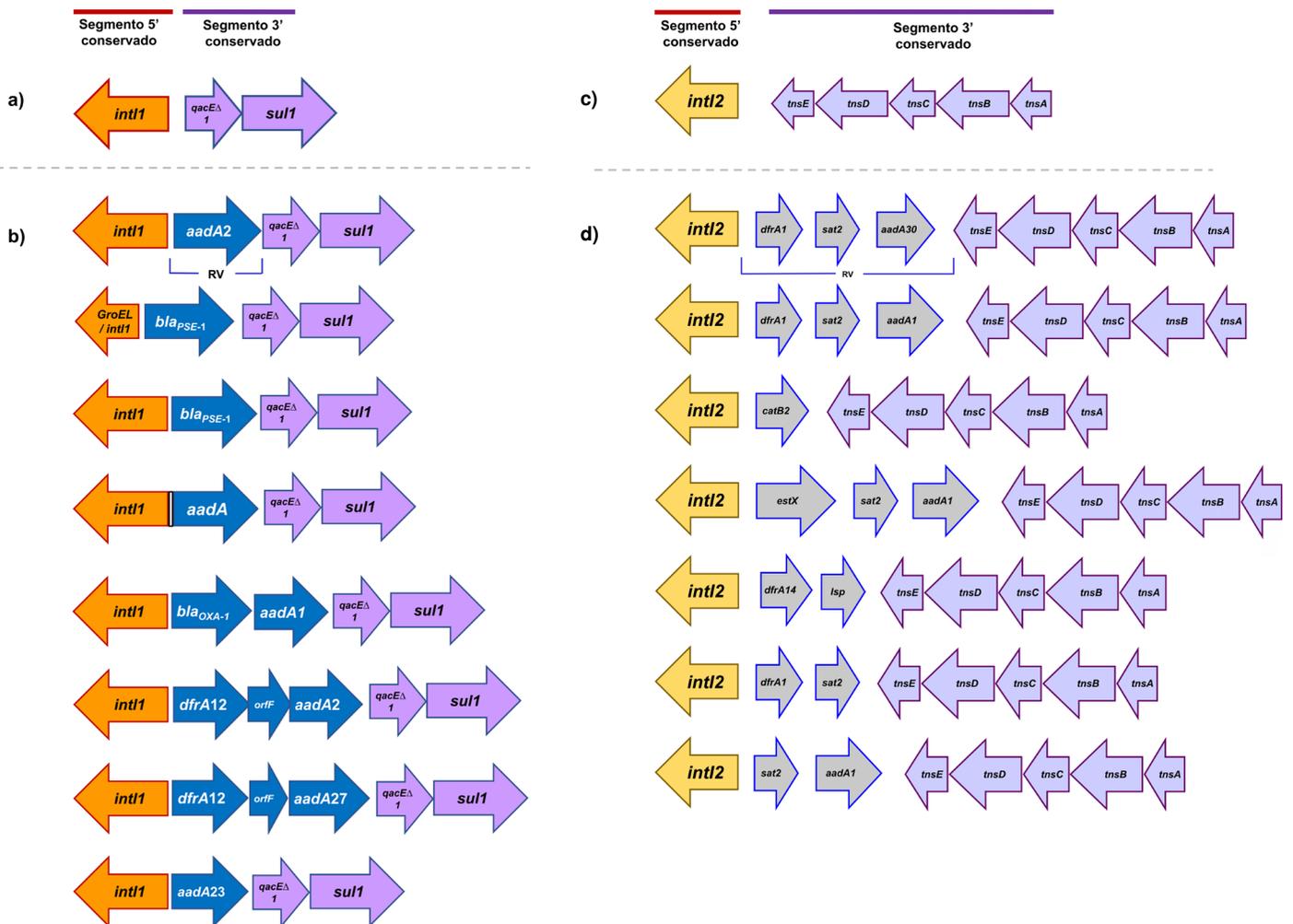
El incremento de la resistencia a los antibióticos en Typhimurium es un problema importante de salud pública mundial. Esto se ha evidenciado en aislamientos de Typhimurium de origen humano, animal (pollos, bovinos, porcinos y pavos) y de carne para consumo, recolectados en Estados Unidos durante dos décadas (1996-2016), en los que predominan la resistencia a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ceftiofur y, en menor proporción, a fluoroquinolonas (8). Sin embargo, el incremento de la resistencia a fluoroquinolonas y colistina convierten a esta serovariedad en un agente patógeno difícil de tratar en infecciones en humanos.

La resistencia reportada del serovar Typhimurium se encuentra codificada principalmente en integrones y transposones. Los integrones (figura 1, a y c) son plataformas de captura y expresión de genes, divididas en tres clases: clase 1 (int1), clase 2 (int2) y clase 3 (int3).

Los integrones de clase 1 tienen tres regiones características; la primera es la secuencia conservada 5' (5'CS) que contiene el gen de la integrasa *intI1*, el promotor *Pc* que dirige la transcripción de los genes insertados en la estructura del integrón y el sitio de recombinación *attI1* reconocido por la integrasa para insertar los genes; la segunda corresponde a la región variable en la que se insertan los genes y al sitio de recombinación *attC*; y la

tercera es el extremo conservado 3' (3'CS) generalmente conformado por los genes *qacEΔ1* y *sul1* que le confieren resistencia a compuestos de amonio cuaternario y sulfonamidas, respectivamente.

Los integrones de clase 2 están comúnmente asociados con el transposón Tn7 y sus variantes, en su extremo 5'CS se encuentra el gen *intI2* (no funcional debido a un codón de parada interno), dos promotores activos y el sitio de recombinación *attI2*; y en el extremo 3'CS contiene cinco genes *tns* (*tnsA*, *tnsB*, *tnsC*, *tnsD* y *tnsE*) que participan en la movilidad del transposón y el integrón mediante una inserción preferencial en un sitio único del cromosoma bacteriano (9,10). Los transposones son segmentos de ADN que tienen la capacidad de saltar a diferentes partes del material genético bacteriano por acción del gen de la transposasa y tienen la capacidad de transportar genes de resistencia, incluyendo integrones completos. Estas dos plataformas hacen parte de los elementos genéticos móviles capaces de diseminar genes de resistencia entre géneros bacterianos (10).



**Figura 1.** Esquema de los principales integrones de clase 1 (Int1) y de clase 2 (Int2) descritos en Typhimurium multirresistente. Las flechas de color naranja, púrpura y azul-gris representan los extremos conservados 5' y 3' y la región variable de los Int1 e Int2, respectivamente. En a) y c), los extremos 5' y 3' conservados en los Int1 e Int2 clásicos; en b) y d), los principales Int1 e Int2 reportados junto con el arreglo de genes que conforman la RV.

Como ejemplo de lo anterior, está la resistencia ACSSuT del DT104 (serovar Typhimurium) codificada en la isla genómica de *Salmonella* 1 (SG11), localizada en el cromosoma con los genes *aadA2* y *bla*<sub>PSE-1</sub> insertados en el integrón In104 (6); o la multirresistencia del genotipo ST313 codificada por un transposón de tipo Tn21, insertado en el plásmido de virulencia de *Salmonella* (pSLT) (11).

Se han documentado aislamientos de Typhimurium ST19 multirresistente con integrones de clase 1, compuestos por genes de resistencia a los antibióticos, que pueden estar insertados en plásmidos o cromosomas. La presencia de integrones de clase 1 y de otros elementos genéticos móviles se ha considerado esencial para la transferencia horizontal de los factores determinantes de resistencia (12).

En Colombia, con el transcurso del tiempo, se ha reportado un aumento de la resistencia a antibióticos—como ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, tetraciclina y, recientemente, ciprofloxacina— en aislamientos de Typhimurium recuperados de muestras clínicas (13,14). Sin embargo, la relación de dicha resistencia con la presencia de integrones ha sido poco explorada.

A nivel local, el conocer los factores genéticos determinantes implicados en la resistencia a los antibióticos en Typhimurium, aportará información para el plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos (15). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica fue identificar los tipos de integrones y sus genes de resistencia en aislamientos multirresistentes de Typhimurium reportados durante 2012-2020 a nivel mundial.

### Desarrollo de la revisión y selección de artículos

Se realizó una revisión sistemática exploratoria en cinco etapas, según Arksey y O'Malley (16), en la cual se establecieron:

1. la pregunta de investigación bajo la estrategia PICO (población, intervención, control y resultados),
2. la identificación de estudios pertinentes;
3. la selección e inclusión de documentos;
4. la organización de los datos, y
5. la síntesis y el análisis de los resultados (16,17).

La búsqueda estuvo orientada por la pregunta: ¿cuáles son los tipos de integrones descritos en aislamientos multirresistentes a antibióticos de *Salmonella* Typhimurium?

Para la búsqueda efectiva, se utilizaron los operadores booleanos: AND, NOT, OR y XOR, y los descriptores en ciencias de la salud (Decs/MeSH): *integrons*, *antibiotic resistance* y *Salmonella* Typhimurium, en todas las combinaciones posibles con las palabras clave en español o inglés. Se consultaron diferentes fuentes, como Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc y Google Académico, y se analizaron los artículos de revistas científicas publicados entre los años 2012 y 2020. La búsqueda se llevó a cabo entre noviembre y diciembre del 2020.

Los criterios de inclusión para seleccionar y clasificar los documentos como “pertinentes” fueron:

1. divulgación en el intervalo de tiempo examinado (2012-2020),

2. texto completo de la investigación original disponible en inglés o español,
3. registro del país y fuente de los aislamientos, y
4. descripción detallada del arreglo de genes en la región variable de los integrones junto con el perfil de resistencia de los aislamientos.

Para la selección de los artículos, solo se tuvieron en cuenta la sensibilidad y el contenido de integrones de los aislamientos bacterianos. No se consideraron los métodos de identificación del integrón ni el de sus genes, ni el proceso para determinar la sensibilidad ante los antibióticos. Aunque estos métodos pueden variar según el estudio, no afectan el objetivo principal de esta revisión.

Se excluyeron los artículos que estaban en un idioma diferente a español o inglés, los informes de casos clínicos, las opiniones de expertos, los comentarios de literatura, los artículos de revisión, los trabajos de grado y aquellos sin disponibilidad completa de la información descrita en los criterios de inclusión 3 y 4.

El perfil de resistencia a los antibióticos se estableció conforme a lo descrito por el programa *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria* (NARMS) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, que lo definen como “una descripción de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos para un aislamiento” (18). Los aislamientos reportados con resistencias a tres o más familias de antibióticos se definieron como multiresistentes (19).

Los resultados de las búsquedas fueron exportados y transferidos al administrador bibliográfico Sciwheel (<https://sciwheel.com>), instrumento que permite la organización de referencias. El proceso de lectura y evaluación de los documentos incluidos fue llevado a cabo por dos de los autores, con el fin de minimizar los riesgos de sesgo en la selección. En caso de desacuerdo en los hallazgos, se discutió el consenso entre los pares o se utilizó la apreciación de un tercer revisor.

Para la extracción, organización y análisis de la información obtenida, se aplicó un instrumento elaborado por los autores para caracterizar la información de las publicaciones con el uso de una matriz metodológica de síntesis, cuyas variables fueron: país de origen del aislamiento, fuente del aislamiento, resistencia por familia de antibióticos, arreglo de genes en la región variable de los integrones descritos y período de recolección de los aislamientos. Los datos recopilados en esta matriz se muestran en el cuadro suplementario 1. A continuación, se hizo un análisis del contenido para identificar los tipos de integrones asociados con las resistencias reportadas y la fuente.

En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo de acuerdo con el modelo PRISMA (20), que muestra el proceso de búsqueda y selección de los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Características de los estudios**

En la búsqueda inicial, resultaron 11.164 artículos provenientes de las seis bases de datos. En la fase de tamizaje, se eligieron 119 artículos de investigación que aparentemente cumplían con los cuatro criterios de inclusión enlistados en la sección de materiales y métodos. El texto completo de estos artículos fue revisado y analizado para confirmar que incluyeran la descripción de las características fenotípicas de resistencia para los aislamientos y las genotípicas para los integrones. Finalmente, solo 38

artículos presentaron una descripción clara de los datos y fueron incluidos en la matriz metodológica de síntesis para ser analizados.

Los artículos de investigación seleccionados tienen una amplia representación geográfica que incluye cuatro continentes, 15 países (Brasil, China, Corea del Sur, Egipto, España, Estados Unidos de América, India, Irán, Italia, Marruecos, Portugal, Reino Unido, República Checa, Tailandia, Taiwán) y la Unión Europea (cuadro suplementario 1).

En los 38 estudios publicados entre el 2012 y el 2020, se recopiló la información de 1.337 aislamientos de Typhimurium, recuperados entre los años 2002 y 2018; en cada estudio se analizaron de 1 a 191 aislamientos. El 34,2 % (n = 13) de los estudios reunía los aislamientos de los seis países asiáticos; el 31,6 % (n = 12) de los reportes contenía información de uno o más países europeos; el 26,3 % (n = 10), de los dos países africanos, y el 7,9 % (n = 3), de dos países del continente americano.

Según los criterios de interpretación del *Clinical and Laboratory Standards Institute*, la principal prueba de sensibilidad a antibióticos realizada en los trabajos seleccionados, fue el método de difusión en disco (73,7 %; n = 28), seguido por el método de microdilución (15,8 %; n = 6); en menor medida, se utilizó una combinación de los métodos de difusión en disco y microdilución (7,9 %; n = 3) y, finalmente, en un artículo (2,6 %) no se informó el método empleado.

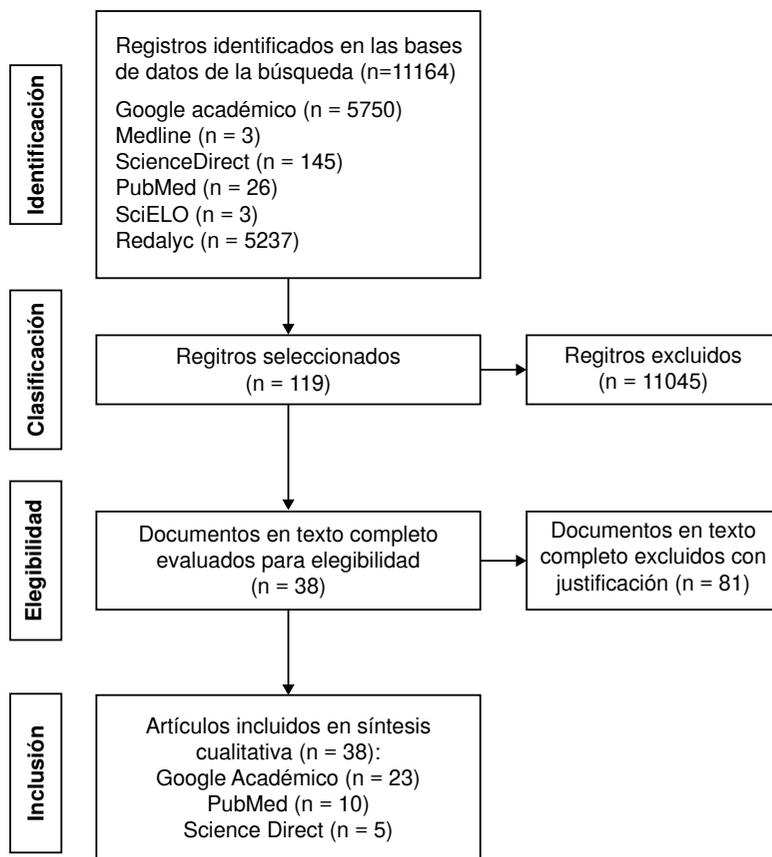


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos de la revisión

Entre los 1.337 aislamientos estudiados, el 63,6 % ( $n = 850 / 1.337$ ) correspondió a aislamientos multirresistentes, de los cuales cerca de la mitad portaban integrones de clase 1 (49,5 %;  $n = 421 / 850$ ), todos ellos resistentes a antibióticos que abarcan entre tres a ocho familias diferentes; con menor frecuencia, se reportaron aislamientos con integrones de clase 2 (1,6 %;  $n = 14 / 850$ ), resistentes a antibióticos pertenecientes a un rango de cuatro a ocho familias. En el 48,8 % ( $n = 415/850$ ) de los aislamientos multirresistentes estudiados, no se encontraron integrones de clase 3.

De acuerdo con el objetivo del presente trabajo, a continuación, solo se describen los aislamientos multirresistentes de *Typhimurium* portadores de integrones.

### **Multirresistencia en *Typhimurium***

Los 42 perfiles de resistencia encontrados entre los 435 aislamientos multirresistentes de *Typhimurium*, portadores de integrones, fueron nombrados con números romanos consecutivos (I-XLII), conforme se fueron documentando en los artículos.

Las familias de antibióticos más frecuentes fueron  $\beta$ -lactámicos (81 %;  $n = 34 / 42$ ), aminoglucósidos e inhibidores de la vía del folato, ambos presentes en el 78,6 % ( $n = 33 / 42$ ), tetraciclinas (66,7 %;  $n = 28 / 42$ ) y anfenicoles (64,3 %;  $n = 27 / 42$ ).

Globalmente, entre los aislamientos portadores de integrones, los más comunes fueron los resistentes a cinco familias de antibióticos ( $n = 260$ ), seguidos por los resistentes a seis ( $n = 90$ ), tres ( $n = 39$ ), cuatro ( $n = 37$ ) y siete ( $n = 8$ ) familias de antibióticos. Solo se identificó un aislamiento resistente a ocho familias de antibióticos.

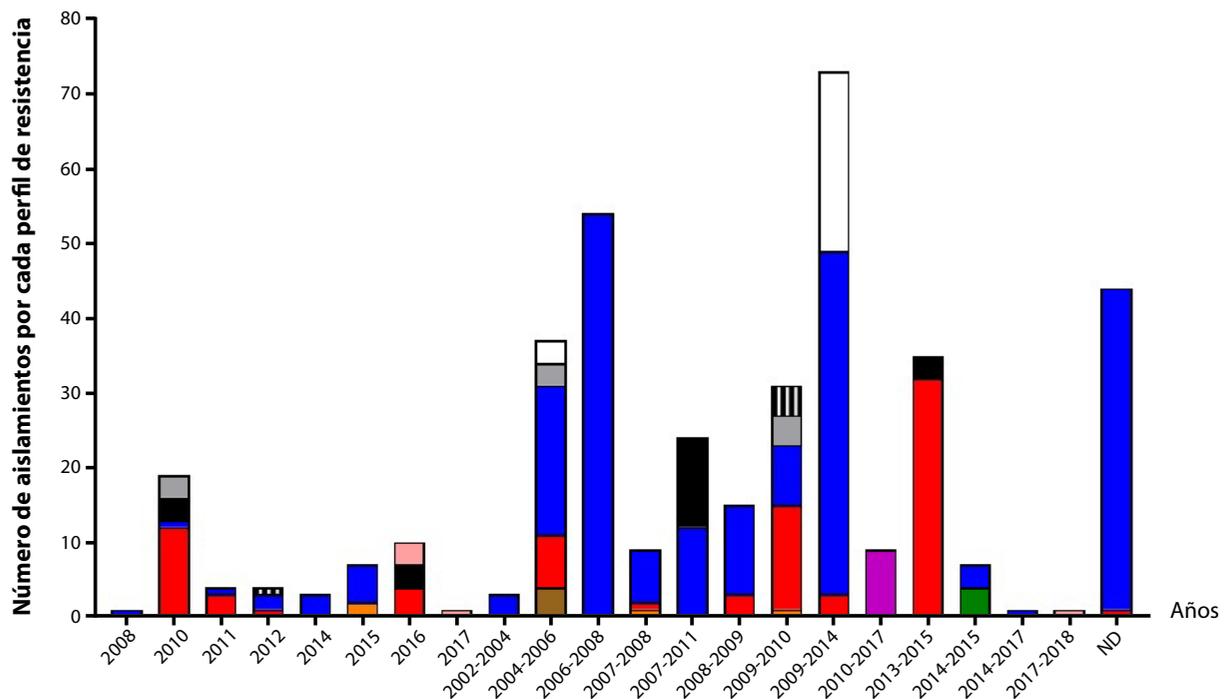
No fue posible identificar con exactitud el año con el mayor número de aislamientos multirresistentes portadores de integrones, pues en varios casos los autores solo reportaron un rango de tiempo que reúne todos los aislamientos analizados. Además, en 200 aislamientos de *Typhimurium* con multirresistencia a los antibióticos, no se documentó la fecha de obtención (cuadro suplementario 1).

En el periodo estudiado, los cinco perfiles de resistencia más frecuentes fueron el XII ( $n = 81$ ), XIII ( $n = 222$ ), XXVI ( $n = 21$ ), XXVII ( $n = 10$ ) y XXXI ( $n = 27$ ), todos con resistencia a aminoglucósidos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas. De estos, los perfiles XII y XIII, conformados por 303 aislamientos portadores de integrones, exhibieron resistencia común a aminoglucósidos, anfenicoles,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas. El perfil XII también fue resistente a quinolonas. Los perfiles XXVI, XXVII y XXXI reunían 58 aislamientos con resistencia a aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas, excepto el perfil XXXI que no mostró resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. Se observó que el perfil de resistencia XIII prevaleció durante los 16 años de recolección, seguido del perfil XII que persistió en un rango de 11 años; los otros tres perfiles fueron intermitentes durante los años de análisis (figura 3).

Los aislamientos de *Typhimurium* portadores de integrones se recuperaron de diversas fuentes, dependiendo del continente. En África, los aislamientos se recuperaron de animales de consumo, alimentos y humanos; fueron multirresistentes contra tres a ocho familias de antibióticos y presentaron 22 perfiles de resistencia, con preponderancia del XII y XIII,

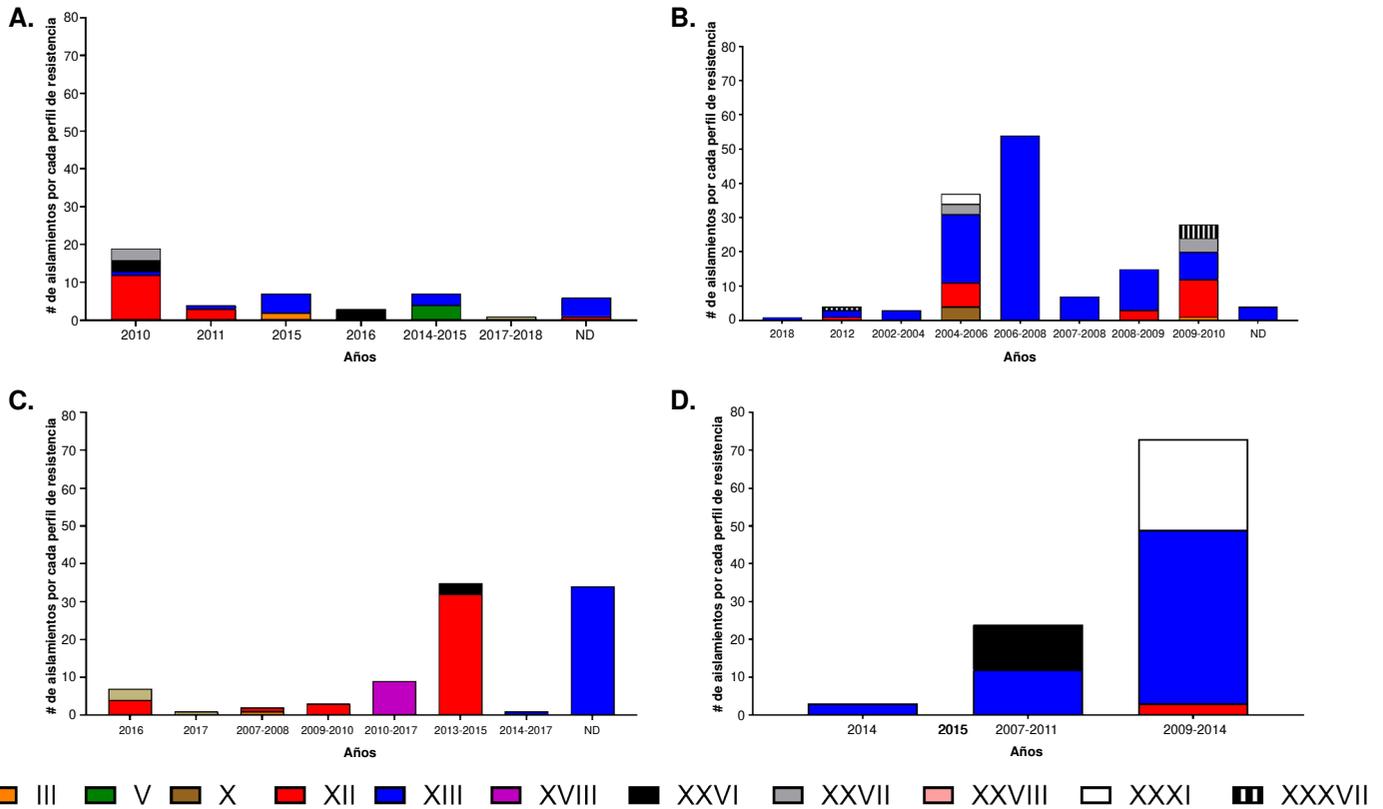
seguidos del XXVI, V, XXVII y III. El perfil III fue resistente a aminoglucósidos, anfenicoles, β-lactámicos e inhibidores de la vía del folato, mientras que el perfil V fue resistente a todas las familias incluidas en este estudio, excepto la de nitrofuranos (figuras 4a y 5).

En Europa, las cepas fueron aisladas de animales de consumo, aves silvestres, plantas de tratamiento de aguas residuales y humanos; estas fueron multiresistentes a los antibióticos de tres a siete familias y revelaron 15 perfiles de resistencia: los dos principales fueron XII y XIII, seguidos del XXVII, XXXVII y X. El perfil X es similar al perfil XII al reemplazar quinolonas por nitrofuranos. Los datos reportados para este continente proceden de la Unión Europea y de otros cinco países de la región (figuras 4b y 5).

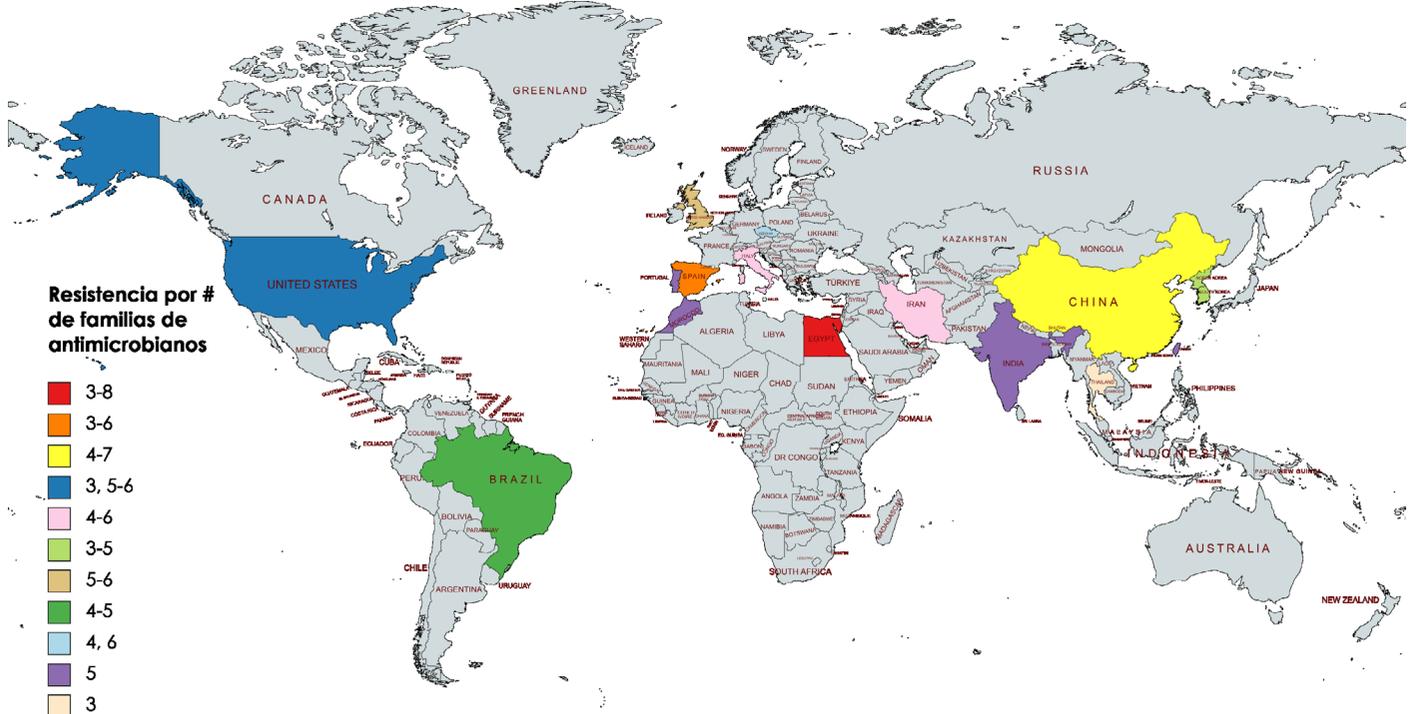


Perfil	Familias de antimicrobianos con resistencia							
	Aminoglucósidos	Anfenicoles	Betalactámicos	Inhibidores de la vía del folato	Nitrofuranos	Macrólidos	Quinolonas	Tetraciclinas
III	X	X	X	X	-	-	-	-
V	X	X	X	X	-	X	X	X
X	X	X	X	X	X	-	-	X
XII*	X	X	X	X	-	-	X	X
XIII*	X	X	X	X	-	-	X	X
XVIII	X	X	-	X	-	-	X	X
XXVI*	X	-	X	X	-	-	X	X
XXVII*	X	-	X	X	-	-	-	X
XXVIII	X	-	X	-	-	-	X	X
XXXI*	X	-	-	X	-	-	-	X
XXXVII	-	X	X	X	-	-	-	X

**Figura 3.** Distribución de aislamientos de Typhimurium multiresistente con integrones entre los principales perfiles de resistencia. La revisión de literatura mostró 42 perfiles diferentes de resistencia en aislamientos de Typhimurium. Se designaron con la nomenclatura en números romanos del I al XLII. En la gráfica se muestra la distribución de los 11 principales perfiles de resistencia en los diferentes años de estudio encontrados en los manuscritos revisados. Se observan dos grupos de datos, el primero conformado por un solo año y el segundo conformado por intervalos de años, este dato corresponde a las fechas de recuperación de los aislamientos reportados por los manuscritos incluidos en este estudio. En la tabla se muestra el respectivo perfil con su código de colores, y en las columnas las familias a las cuales presentan resistencia, en donde "X" es igual a resistente y "-" es igual a sensible. Los perfiles marcados con asteriscos corresponden a los cinco predominantes incluyendo el perfil XII (rojo) y XIII (azul).



**Figura 4.** Principales perfiles de resistencia por familias de antimicrobianos en aislamientos de *Typhimurium* multiresistentes portadores de integrones publicados entre el 2012 y el 2020, por continente. En la gráfica se muestra el número de aislamientos encontrados por cada perfil de resistencia. Para este resultado solo se tuvieron en cuenta los principales perfiles por continente: (A) siete perfiles de África, (B) siete perfiles de Europa, (C) seis perfiles en Asia y (D) cuatro perfiles en América.



**Figura 5.** Número de resistencias por familias de antibióticos en países de cuatro continentes publicados entre el 2012 y el 2020 (elaborado con MapChart <https://mapchart.net/world.html>). El color de cada país indica el número de las resistencias por familias de antibióticos en los aislamientos de *Typhimurium* multiresistente portadores de integrones.

En Asia, los aislamientos se obtuvieron de animales de consumo, animales silvestres, alimentos y humanos, y provenían en su mayoría de China, seguida de Corea del Sur, Irán y otros tres países de la región; fueron multirresistentes a antibióticos de tres a siete familias y evidenciaron 17 perfiles de resistencia, entre los que sobresalieron el XII y el XIII, seguidos del XVIII, el XXXVIII y el XXVI (figuras 4c y 5).

En América, las cepas fueron aisladas de animales de consumo y de humanos. Los aislamientos fueron multirresistentes a antibióticos de tres a seis familias diferentes y presentaron cinco perfiles de resistencia, con el perfil XIII como predominante, seguido del XXXI, el XXVI y el XII. Los datos registrados provienen de Brasil y Estados Unidos entre 2016 y 2020 (figuras 4d y 5).

El surgimiento y la diseminación de cepas de Typhimurium multirresistentes a antibióticos de tres o más familias, provenientes de países de cuatro continentes, se evidenció durante los 16 años de recolección que abarcó esta revisión.

### Identificación de integrones presentes en cepas de Typhimurium multirresistentes a antibióticos

En los 38 artículos seleccionados, publicados entre el 2012 y el 2020, se reportaron 421 aislamientos portadores de 615 integrones de clase 1, con 38 arreglos de genes diferentes en su región variable; y 14 aislamientos con 17 integrones de clase 2 que tienen 7 arreglos de genes en su región variable. En ninguno de los 435 aislamientos multirresistentes de Typhimurium se encontraron integrones de clase 3, ni presencia simultánea de integrones de clase 1 y 2 (cuadro suplementario 1).

Entre los integrones de clase 1, los genes más frecuentes en la región variable fueron *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 162), *aadA2* (n = 142) y *aadA* (n = 68) como casetes independientes y, los arreglos *bla*<sub>OXA-1</sub>-*aadA1* (n = 55) y *dfrA12-orfF-aadA2* (n = 35), como grupos de genes en casetes. Se observó que la mayoría de las cepas resistentes de Typhimurium contenían integrones de clase 1 (96,8 %; n = 421/435), conformados por regiones variables dispuestas en arreglos—de uno a cuatro casetes de genes— en un mismo aislamiento. En el cuadro 1 se muestran los genes encontrados en los cinco perfiles de resistencia más sobresalientes de los integrones de clase 1.

Se identificaron 117 aislamientos que portaban dos integrones independientes de clase 1: uno con el gen de resistencia *aadA2* y otro con el *bla*<sub>PSE-1</sub>. Las metodologías empleadas para la identificación de genes y el fenotipo de pentarresistencia ACSSuT sugieren que, de estas cepas, 70 probablemente estén asociadas con la isla genómica SGI1 (de localización cromosómica) y sean representantes del clon multirresistente DT104 de Typhimurium. La mayor parte de estas cepas exhibieron los perfiles de resistencia más abundantes (XIII, n = 48; y XII, n = 20). Un análisis posterior de estos aislamientos por WGS (*Whole Genome Sequencing*) confirmó la presencia de la SGI1 y su constante circulación a nivel global.

El análisis de la relación de los integrones de clase 1 con los perfiles de resistencia, mostró que, en el perfil XIII, los genes imperantes fueron *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 140), *aadA2* (n = 100), *aadA* (n = 44) y *bla*<sub>OXA-1</sub>-*aadA1* (n = 36); para el perfil XII, fueron *dfrA12-orfF-aadA2* (n = 27), *aadA2* (n = 25) y *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 19); en el perfil XXXI, el gen más frecuente fue de la familia *aadA*; y en el perfil XXVI, el arreglo imperante fue *dfrA12-orfF-aadA27* (n = 12), mientras

que, en el perfil XXVII, se destacaron los genes de la familia *dfrA1* (n = 4) (cuadro 1) (figura 1b).

Entre los integrones de clase 2, se encontraron siete arreglos de genes y *dfrA1-sat2-aadA30* fue el más frecuente (cuadro 2) (figura 1d).

Los resultados obtenidos sugieren que las resistencias descritas de tres a ocho familias de antibióticos en los perfiles predominantes podrían estar codificadas por los genes contenidos en los integrones de tipo 1 y 2 (cuadros 1 y 2).

Esto concuerda con los estudios que reportan a los genes de tipo *aadAs* como responsables de generar resistencia específica a estreptomycin (de la familia de los aminoglucósidos), pues los valores de concentración inhibitoria mínima se incrementan de 16 a 128 veces. Asimismo, el gen *bla<sub>OXA-1</sub>* confiere resistencia a amoxicilina (β-lactámicos), los genes *dfrA* proporcionan altos niveles de resistencia a trimetoprima (inhibidor de la vía del folato) y los genes *catB* conceden resistencia a cloranfenicol (anfenicoles).

**Cuadro 1.** Integrones de clase 1 descritos en aislamientos de Typhimurium multirresistente en los cinco perfiles de resistencia predominantes

RV-Int1 (5'-3')	Perfil de resistencia					Total Int1
	XII	XIII	XXVI	XXVII	XXXI	
<i>aac(6')-lb-cr-blaOXA-1-catB3-arr3</i>			2			2
<i>aadA</i>			44		24	68
<i>aadA1</i>	1				1	2
<i>aadA1-like-aadA2-dfrA12</i>	1	6			1	8
<i>aadA2</i>	25	100	1		1	127
<i>aadA23</i>		12				12
<i>aadA2-blaPSE-1</i>	1	2				3
<i>aadA6-orfD</i>	3					3
<i>aadA7-aac(3)-ld</i>			3			3
<i>aadA-dfrA12</i>	3	2				5
<i>aadB-catB3</i>		8				8
<i>blaOXA-1-aadA1</i>	9	36				45
<i>blaPSE-1</i>	19	140				159
<i>dfrA1</i>				4		4
<i>dfrA12-aadA2</i>	1					1
<i>dfrA12-aadA2-cmlA1-aadA1</i>	2	5				7
<i>dfrA12-orfF-aadA2</i>	27	3	4	1		35
<i>dfrA12-orfF-aadA27</i>		2	12			14
<i>dfrA12-orfF-aadA2-cmlA1-aadA1</i>		1				1
<i>dfrA15</i>		4		1		5
<i>dfrA15b-cm1A4-aadA2</i>	1					1
<i>dfrA17-aadA5</i>	4					4
<i>dfrA1-aadA1</i>	1	5	1	1		8
<i>drf12-orfF-aadA2</i>		3				3
<i>estX-psp-aadA2-cmlA1-aadA1</i>		1				1

Int1: integrón de clase 1; RV: región variable

En la tabla se muestran los cinco perfiles de resistencia predominantes y la región variable de los integrones de clase 1 (Int1). El número total de Int1 es superior al número de aislamientos reportados debido a que algunos aislamientos portan entre 2 y 4 integrones.

**Cuadro 2.** Integrones de clase 2 descritos en aislamientos de Typhimurium multirresistente

RV-Int2 (5'-3')	Perfil de resistencia										Total Int2
	IV	VI	VII	XI	XII	XIII	XXIII	XXVII	XXXIV	XXXVI	
<i>catB2</i>									1	1	2
<i>dfrA14-isp</i>				1							1
<i>dfrA1-sat2</i>								1			1
<i>dfrA1-sat2-aadA1</i>					2	1					3
<i>dfrA1-sat2-aadA30</i>	1	1	2					1	1	1	7
<i>estX-sat2-aadA1</i>								2			2
<i>sat2-aadA1</i>									1		1

Int2: integrón de clase 2; RV: región variable

En la tabla se muestran los perfiles de resistencia y la región variable de los integrones de clase 2 (Int2). El número total de Int2 es superior al número de aislamientos reportados debido a que dos aislamientos portan más de 1 integrón.

La relación de la expresión de estas resistencias con los genes mencionados, así como con otros de las mismas familias, ha sido reportada por otros autores (21,22). La resistencia a tetraciclinas, nitrofuranos y macrólidos, por lo general, no está asociada con integrones, sino con transposones o plásmidos conjugativos; por esta razón, no se discute su relación con los perfiles de resistencia (23,24).

En esta revisión se observó que los genes presentes en los integrones más frecuentes pertenecían principalmente a las familias *aadA* y *dfrA*, lo cual concuerda con la mayoría de los estudios sobre integrones de Enterobacteriaceae de hace varias décadas (25,26). Entre los 615 integrones descritos, solo se encontraron 38 arreglos diferentes, lo cual concuerda con estudios genómicos recientes que demuestran una diversidad relativamente escasa de integrones en *Salmonella* (27).

El perfil de resistencia no siempre está dado por el mismo integrón; por esto, los perfiles XII y XIII tienen un mayor número de arreglos de integrones de clase 1 y comparten los genes predominantes, mientras que los perfiles XXVI, XXVII y XXXI presentan genes y arreglos diferentes.

En cuanto a los integrones de clase 2, se observó que los perfiles preponderantes XII, XIII y XXVII se deben también a arreglos genéticos, pero presentes en menor proporción que en los integrones de clase 1. Cabe mencionar que no se observó ninguna relación destacable entre los arreglos y los perfiles de resistencia. Similar a lo observado en los integrones de clase 1, la mayoría de los genes fueron de las familias *dfrA*, *sat* y *aadA*. La mayoría de los integrones de clase 2 se describieron en aislamientos africanos ( $n = 12$ ), distribuidos en nueve perfiles de resistencia, entre los que se sobresalen los perfiles XXXIV ( $n = 3$ ) y XXXVI ( $n = 2$ ) por reunir mayor número de aislamientos portadores de estos integrones; en los perfiles restantes, por cada uno solo se reportó un aislamiento con integrones de clase 2. Solo dos aislamientos con integrones de clase 2 se reportaron en Asia ( $n = 1$ ) y Europa ( $n = 1$ ). Esto contrasta con lo observado en los integrones de clase 1, donde el mayor número de aislamientos se reportó en Europa ( $n = 163$ ), seguida de Asia ( $n = 106$ ), América ( $n = 101$ ) y África ( $n = 65$ ). Además, se resalta que en África es donde se describen más integrones de clase 1 ( $n = 19$ ), seguida de Asia ( $n = 17$ ), Europa ( $n = 14$ ) y América ( $n = 6$ ) (cuadro suplementario 1).

La serovariedad Typhimurium es uno de los principales agentes causantes de salmonelosis en humanos y animales a nivel global (28,29). Actualmente, las cepas multiresistentes de Typhimurium se consideran un problema de salud pública, ya que su transmisión mediante la cadena alimentaria ocasiona brotes de intoxicación de difícil tratamiento. Por esta razón, se considera una problemática que debe abordarse desde el enfoque de Una salud (*One health*) (30,31). Desde que, en 1968, Anderson (32) registró la diseminación del clon multiresistente de Typhimurium DT29 en el Reino Unido hasta la posterior diseminación global de DT104, se ha evidenciado que la presencia de integrones de clase 1 es clave en la propagación exitosa de estos clones (6,32,33). Actualmente, son los elementos genéticos móviles predominantes de esta serovariedad (27).

Desde entonces, numerosos reportes han evidenciado la presencia de integrones en *Salmonella* spp., insertados en el cromosoma o presentes en plásmidos, recuperados de diversas fuentes a lo largo de la cadena alimentaria y en diferentes países, lo que resalta la importancia de estudiar y documentar estos mecanismos.

En el presente trabajo, el análisis de los datos obtenidos de 38 artículos, provenientes de cuatro continentes, 15 países y la Unión Europea, permitió caracterizar la resistencia a antibióticos asociada con integrones en cepas multirresistentes de Typhimurium y su desarrollo a lo largo de nueve años de divulgación científica.

Los resultados de esta revisión muestran principalmente la presencia de integrones de clase 1 y, en menor medida, de integrones de clase 2, portadores de diversos genes de resistencia en el 52 % ( $n = 449 / 864$ ) de los aislamientos multirresistentes de Typhimurium, recuperados de diversas fuentes, como animales de consumo y silvestres, alimentos, muestras clínicas de humanos y aguas residuales de plantas de tratamiento, lo que muestra su amplia dispersión (cuadro suplementario 1).

Los datos recopilados en esta revisión muestran que, tanto la multirresistencia a los antibióticos como la presencia de integrones, se han incrementado mundialmente en Typhimurium con el paso de los años. Así, entre el 2002 y el 2004, las cepas aisladas solo describen dos perfiles de resistencia, mientras que las recolectadas en años posteriores muestran más: 11 perfiles en los aislamientos del 2004 al 2006, cinco en los del 2007 al 2011, 14 perfiles identificados entre el 2015 y el 2016, y nueve en las cepas del 2016 y el 2017. Durante los periodos de recolección, se evidenció resistencia constante a aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas (cuadro suplementario 1).

Aunque no está vinculada con integrones, es importante el registro de resistencia a quinolonas que reportan algunos autores en varios de los perfiles predominantes en África, Asia y las Américas, lo que concuerda con la alerta por la emergencia y la diseminación de estos genes en el género *Salmonella* (34,35).

Estas observaciones sugieren dos posibles escenarios: que existe una circulación global de aislamientos con determinados genes de resistencia o que hay un recambio de genes de resistencia en los aislamientos de cada región geográfica. La secuenciación del genoma completo en estas cepas sería una excelente herramienta para estudiar el trasfondo genético en el que interactúan los factores determinantes de resistencia y para analizar posibles relaciones filogenéticas.

El surgimiento y la diseminación de aislamientos de Typhimurium multirresistentes a antibióticos en países de diferentes continentes, se han evidenciado por más de 30 años (36-38). Tal es el caso de las cepas relacionadas con los genes predominantes  $bla_{PSE-1}$ , *aadA2*, *aadA*,  $bla_{OXA-1}$ -*aadA1* y *dfrA12-orfF-aadA2*, o con los menos frecuentes, como *cmIA1* y *catB4*, que confieren resistencia a un grupo limitado de familias de antibióticos, como  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, inhibidores de la vía del folato y anfenicoles. En el 2009, Partridge *et al.* revisaron 130 casetes de integrones reportados en el GenBank del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), y resaltaron a los genes *aacA4* y *aadB* por su papel en la resistencia a aminoglucósidos (*aacA4* a gentamicina y amikacina; *aadB* a gentamicina) (39). Estos datos indican que los casetes de genes descritos pueden estar compartidos en el acervo genético de varias especies de enterobacterias, incluida Typhimurium.

Los resultados de esta revisión sugieren que los países africanos y europeos tienen más interés en este tipo de estudios, al encontrar un mayor

número de publicaciones provenientes de estos continentes, mientras que en América los datos son limitados. Al respecto, solo un estudio de Brasil y dos de Estados Unidos, relacionados con aislamientos de Typhimurium y su multirresistencia asociada con integrones, cumplieron con los criterios de inclusión descritos en los métodos.

En Colombia, existen reportes de cepas de *Salmonella* spp. Resistentes, al menos, a un antibiótico; estas fueron aisladas a partir de heces de porcinos previamente recolectadas de camiones de transporte y corrales. (40). También, se ha hecho seguimiento a aislamientos humanos de *Salmonella* spp. de origen clínico, mediante vigilancia –por pruebas de laboratorio– desarrollada en forma pasiva y voluntaria por entidades prestadoras de servicios de salud, como los laboratorios de salud pública departamental y el Instituto Nacional de Salud.

En estos esfuerzos aislados, se ha descrito que el serovar Typhimurium presenta los porcentajes más altos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos, anfenícolos, tetraciclinas e inhibidores de la vía del folato, con una tendencia en aumento a lo largo del tiempo (14). Sin embargo, no se identificaron estudios entre el 2012 y el 2020 con la descripción de integrones, lo que sugiere que su estudio en Colombia y en otros países de la región no fue considerado de relevancia para el conocimiento, manejo y control de la resistencia en este serovar.

No obstante, en un estudio del 2006 en Colombia, se encontraron cepas multirresistentes de Typhimurium con integrones de clase 1 en el 39 % (n = 153 / 392) de los aislamientos clínicos y el 22 % (n = 11 / 50) de los porcinos. Se identificaron 12 casetes con genes diferentes, con el arreglo *dfr7-aac*(secuencia parcial)-*bla*<sub>OXA-2</sub> como el más frecuente. Este integrón había sido previamente reportado en Colombia (41) como portador de genes que confieren resistencia a inhibidores de la vía del folato, aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos.

En el estudio de Flórez-Delgado *et al.*, se reportó la presencia de este integrón en el 75,2 % (n = 115 / 153) de los aislamientos clínicos con integrones de clase 1 y que ha circulado en el país por 20 años (1997-2017) (42). La comparación de estos resultados con los obtenidos de la revisión de la literatura reciente destaca dos características distintivas de los integrones encontrados en Colombia:

- i. los genes *dfr7* y *bla*<sub>OXA-2</sub> no son comunes en otros aislamientos del serovar Typhimurium, y
- ii. el gen *bla*<sub>OXA-2</sub> se ubica en el extremo 3', mientras que la posición más común para el gen *bla*<sub>OXA-1</sub> es en el extremo 5' o en la mitad de la región variable.

La posición del gen en el casete del integrón podría estar influenciada por el fenotipo de resistencia que confiere y la presión selectiva ejercida por las actividades humanas, como el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de granja o para el tratamiento de casos clínicos (39).

Es interesante que el integrón predominante en aislamientos colombianos de Typhimurium desde hace 20 años esté compuesto por genes con una distribución poco común en esta serovariedad, lo que puede sugerir que se ha mantenido en la población de manera endémica. Estudios complementarios de integrones en otras especies bacterianas o de aislamientos más antiguos, podrían ayudar a descifrar el origen de este integrón.

Los hallazgos descritos muestran la importancia de conocer las características principales de los integrones que circulan en Colombia y su relación con la expresión de resistencia. Esta información podría considerarse en el diseño de acciones de control de la resistencia antibiótica en diferentes ambientes y fuentes.

La aparición de cepas resistentes y multirresistentes de *Salmonella* spp., tiene muchas consecuencias clínicas y en salud pública, asociadas con la falla terapéutica, lo que limita la elección del tratamiento y aumenta los brotes, la carga de la enfermedad y, posiblemente, la virulencia de las cepas, sin contar con el aumento de la mortalidad y la morbilidad, el alza en los costos del tratamiento, el incremento de la permanencia en los hospitales—y el riesgo de adquisición de infecciones intrahospitalarias—, así como el aumento de la transmisión de cepas multirresistentes de *Salmonella* spp. (21,43).

Por esta razón, se ha seleccionado a *Salmonella* spp. como uno de los agentes patógenos principales que se deben vigilar en el enfoque “Una salud” (*One health*), ya que su diseminación permite hacer seguimiento de la transmisión, en la cadena agroalimentaria hasta el humano, del microorganismo y de los factores determinantes de la resistencia.

Por todo lo anterior, en el mundo se han emitido normas que regulan el uso de los agentes antimicrobianos de importancia crítica en el área veterinaria, la producción de alimentos y la salud pública, prohibiendo usos diferentes a los registrados en la etiqueta del medicamento (21,43). También, se han establecido programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos, algunos de los cuales integran los resultados de aislamientos de origen humano, animal y alimentario, como el *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS)* en los Estados Unidos de América y el *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)* en Dinamarca. Con programas en colaboración con los CDC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Food and Drug Administration (FDA)* de los Estados Unidos, se ha rastreado la incidencia de la resistencia, especialmente de agentes patógenos relacionados con brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en el mundo, para que las entidades competentes adopten estrategias, medidas de vigilancia y control, decisiones legales, sociales y financieras, en pro de combatir la amenaza que representa la resistencia a antibióticos en patógenos de interés en salud pública (21).

Debido a la importancia que los integrones de clases 1 y 2 juegan en la multirresistencia de *Salmonella* spp. a antibióticos, el conocimiento de estos mecanismos genéticos puede aportar información que apoye las acciones de vigilancia y control necesarias para evitar su diseminación.

## Conclusiones

La emergencia de la resistencia a los antibióticos en *Salmonella* spp. es multifactorial (condiciones externas y genéticas) y entre los elementos que influyen en su desarrollo se encuentra el uso de antibióticos que puedan ejercer una presión selectiva positiva hacia cepas bacterianas mejor adaptadas para sobrevivir a factores ambientales cambiantes. Esto, junto con la transferencia de genes de resistencia a serovariedades como Typhimurium, ha contribuido al surgimiento y propagación de la multirresistencia a los antibióticos y, por ende, al incremento de los costos en la salud pública y la práctica clínica por la ineficacia de los tratamientos disponibles.

En el presente trabajo, se han compilado los estudios que han identificado aislamientos multirresistentes de Typhimurium en diferentes países, recuperados de diferentes fuentes humanas, animales y ambientales, sus perfiles de resistencia a los antibióticos y sus integrones asociados. La resistencia a cinco familias de antibióticos –aminoglucósidos, anfenicoles,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas– se mantiene en el tiempo y tiene una circulación mundial.

Se confirmó que, en cepas multirresistentes de Typhimurium, aún no se reporta la presencia de integrones de clase 3; sin embargo, los integrones de clase 1 son los más frecuentes y no se reportan aislamientos que contengan a la vez integrones de clase 1 y 2. Los integrones encontrados explican en gran medida, mas no en su totalidad, los perfiles de resistencia de los aislamientos y se pudo evidenciar que diferentes integrones pueden proporcionar un mismo perfil de resistencia (cuadro suplementario 1).

### Recomendaciones

Al considerar que constantemente surgen cepas multirresistentes de Typhimurium que se diseminan en las regiones y el mundo, es necesario profundizar en el estudio de los elementos genéticos que aportan al incremento y movilización de los factores determinantes de resistencia en *Salmonella* y otras especies bacterianas de importancia en salud pública. Esta información puede ser utilizada en estrategias regionales y globales enfocadas en el control y en la disminución de la resistencia bacteriana en los ecosistemas silvestres, rurales, y urbanos, la producción animal y alimentaria, y en la salud humana. Estas acciones deben ser conjuntas, pues las iniciativas individuales no generan el impacto esperado a largo plazo para controlar este problema de interés en salud pública.

Una estrategia importante por aplicar es el control eficaz del manejo y uso de antibióticos de importancia crítica para la medicina humana –como los carbapenémicos, las quinolonas y otros (44)– en la cría, la producción de alimentos y la salud animal. Se recomienda realizar pruebas piloto en las que se elimine el uso de algunos de estos antibióticos y se mida –a corto, mediano y largo plazo– el impacto de estas medidas sobre la resistencia a los agentes antibacterianos en el ambiente y los animales. Estas directrices podrían contribuir al control y la reducción de la multirresistencia y, por ende, favorecer la eficacia de los antibióticos disponibles para el tratamiento de bacterias resistentes que afecten la salud humana.

Aunque en la medicina humana existen medidas de control que regulan el uso de los antibióticos, es necesario reforzar las estrategias de educación para concientizar a la población de la importancia de no automedicarse, y de usar los antibióticos en la forma y dosis correctas para el tratamiento de las enfermedades. Otro aspecto por considerar es la revisión adecuada, eficaz y actualizada de la administración de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades bacterianas en los hospitales, las clínicas ambulatorias, los centros médicos y la comunidad en general, para que esté en concordancia con los datos actualizados de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la salud humana, animal y ambiental.

En esta revisión, se buscaron artículos publicados sobre la resistencia a antibióticos y su asociación con la presencia de integrones en aislamientos multirresistentes de Typhimurium y se filtraron, con base en cuatro criterios, para obtener información detallada y comparable entre ellos. Llama la

atención que solo el 0,3 % de las publicaciones cumplieron con la inclusión de los datos del origen, la fecha, el perfil de resistencia a antibióticos, la presencia de integrones y la descripción de los casetes de genes.

Por todo lo anterior, se invita a los investigadores de esta área a hacer un esfuerzo para incluir la mayor cantidad de información sobre el origen de los aislamientos (metadatos), así como las características fenotípicas y genotípicas de las resistencias, para promover la compilación de mayor conocimiento de la resistencia a los antibióticos en este serovar.

### Limitaciones

En primer lugar, la fecha de publicación de los artículos incluidos en esta investigación es posterior a la obtención de los aislamientos. Esta discrepancia temporal podría afectar la interpretación de los resultados, ya que los hallazgos no reflejarían la situación del momento exacto de la recolección de las muestras.

Otra limitación relevante se relaciona con el reporte de las fechas de obtención de los aislamientos. En muchos casos, estas fechas se agrupan en bloques o no se presentan de manera individual con su respectivo registro. Esta falta de detalle dificulta un análisis exhaustivo de los integrones y su persistencia a lo largo del tiempo.

Aunque existen numerosos estudios sobre integrones en diferentes partes del mundo, no todos cumplen con los criterios de inclusión establecidos en esta revisión. Algunas publicaciones carecen de una descripción minuciosa de los integrones o no especifican el origen de los aislamientos. Esta omisión resulta en una pérdida de datos valiosos que podrían ser relevantes para el estudio de los integrones. Por lo tanto, se alienta a los investigadores a incluir una matriz de datos primarios más completa en sus futuros trabajos.

### Referencias

1. Center for Disease Control and Prevention. CDC yellow book 2020: Health information for international travel. Brunette GW, Nemhauser JB, editors. New York: Oxford University Press; 2019. <https://doi.org/10.1093/med/9780190928933.001.0001>
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. INFOSAN activity report 2018-2019. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 76.
3. McQuiston JR, Herrera-Leon S, Wertheim BC, Doyle J, Fields PI, Tauxe RV, *et al.* Molecular phylogeny of the salmonellae: Relationships among *Salmonella* species and subspecies determined from four housekeeping genes and evidence of lateral gene transfer events. *J Bacteriol.* 2008;190:7060-7. <https://doi.org/10.1128/JB.01552-07>
4. Organización Mundial de la Salud. Salmonella (no tifoidea). 2018. Fecha de consulta: 21 de agosto de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-%28non-typhoidal%29>
5. Rabsch W, Andrews HL, Kingsley RA, Prager R, Tschäpe H, Adams LG, *et al.* *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and its host-adapted variants. *Infect Immun.* 2002;70:2249-55. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.5.2249-2255.2002>
6. Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS, Le Hello S, Weill F-X, Baggesen DL, Jun S-R, *et al.* Global genomic epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82:2516-26. <https://doi.org/10.1128/AEM.03821-15>
7. Kingsley RA, Msefula CL, Thomson NR, Kariuki S, Holt KE, Gordon MA, *et al.* Epidemic multiple drug resistant *Salmonella* Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype. *Genome Res.* 2009;19:2279-87. <https://doi.org/10.1101/gr.091017.109>

8. Wang X, Biswas S, Paudyal N, Pan H, Li X, Fang W, *et al.* Antibiotic resistance in *Salmonella* Typhimurium isolates recovered from the food chain through national antimicrobial resistance monitoring system between 1996 and 2016. *Front Microbiol.* 2019;10:985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00985>
9. Deng Y, Bao X, Ji L, Chen L, Liu J, Miao J, *et al.* Resistance integrons: Class 1, 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:45. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0100-6>
10. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
11. Okoro CK, Kingsley RA, Connor TR, Harris SR, Parry CM, Al-Mashhadani MN, *et al.* Intracontinental spread of human invasive *Salmonella* Typhimurium pathovariants in sub-Saharan Africa. *Nat Genet.* 2012;44:1215-21. <https://doi.org/10.1038/ng.2423>
12. Monte DFM, Sellera FP, Lopes R, Keelara S, Landgraf M, Greene S, *et al.* Class 1 integron-borne cassettes harboring blaCARB-2 gene in multidrug-resistant and virulent *Salmonella* Typhimurium ST19 strains recovered from clinical human stool samples, United States. *PLoS ONE.* 2020;15:e0240978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240978>
13. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, Sierra P, Robledo CG, Robledo J, *et al.* Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y municipios del Área Metropolitana entre 2007-2012: resultados de seis años de vigilancia. *Biomédica.* 2014;34:433-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1658>
14. Instituto Nacional de Salud. Informe de Vigilancia por Laboratorio de *Salmonella* spp.: "Colombia 1997-2018." Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2019. p. 25.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Respuesta a la resistencia a los antimicrobianos. Plan estratégico. Bogotá: Minsalud; 2018.
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
17. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13:141-6. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
18. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance | NARMS | CDC [Internet]. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS). 2019. Fecha de consulta: 29 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html>
19. Rodríguez EC, Díaz-Guevara P, Moreno J, Bautista A, Montaña L, Realpe ME, *et al.* Laboratory surveillance of *Salmonella* enterica from human clinical cases in Colombia 2005-2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:417-25. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.023>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
21. Akinyemi KO, Ajoseh SO. Factors contributing to the emergence and spread of antibiotics resistance in salmonella species. In: Mares M, editor. *Current topics in salmonella and salmonellosis.* InTech; 2017. <https://doi.org/10.5772/67701>
22. Dessie HK, Bae DH, Lee YJ. Characterization of integrons and their cassettes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from poultry in Korea. *Poult Sci.* 2013;92:3036-43. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03312>
23. Roberts MC, Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: Importance for agriculture, the environment, and humans. *J Environ Qual.* 2016;45:576-92. <https://doi.org/10.2134/jeq2015.04.0207>
24. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: Mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev.* 1996;19:1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
25. White PA, McIver CJ, Rawlinson WD. Integrons and gene cassettes in the enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2658-61. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.9.2658-2661.2001>
26. Leverstein-van Hall MA, Blok HEM, Donders RT, Paauw A, Fluit AC, Verhoef J. Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated with the presence of integrons and is independent of species or isolate origin. *J Infect Dis.* 2003;187:251-9. <https://doi.org/10.1086/345880>

27. Jia C, Wang Z, Huang C, Teng L, Zhou H, An H, *et al.* Mobilome-driven partitions of the resistome in *Salmonella*. *mSystems*. 2023;e0088323. <https://doi.org/10.1128/msystems.00883-23>
28. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2019 zoonoses report. *EFSA J*. 2021;19:e06406. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>
29. Simpson KMJ, Hill-Cawthorne GA, Ward MP, Mor SM. Diversity of *Salmonella* serotypes from humans, food, domestic animals and wildlife in New South Wales, Australia. *BMC Infect Dis*. 2018;18:623. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3563-1>
30. Lammie SL, Hughes JM. Antimicrobial resistance, food safety, and one health: The need for convergence. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:287-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033251>
31. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2017-2018. Geneva: World Health Organization; 2018. p. 164.
32. Anderson ES. Drug resistance in *Salmonella* Typhimurium and its implications. *BMJ*. 1968;3:333-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5614.333>
33. Huyan J, Tian Z, Zhang Y, Zhang H, Shi Y, Gillings MR, *et al.* Dynamics of class 1 integrons in aerobic biofilm reactors spiked with antibiotics. *Environ Int*. 2020;140:105816. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105816>
34. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 5th rev. Geneva: World Health Organization; 2017.
35. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019.
36. Guerra B, Soto S, Cal S, Mendoza MC. Antimicrobial resistance and spread of class 1 integrons among *Salmonella* serotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2166-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.8.2166-2169.2000>
37. Madec JY, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase blaCTX-M-1 gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:942-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr014>
38. Gallardo F, Ruiz J, Soto SM, Jiménez de Anta MT, Vila J. Distintos mecanismos de resistencia asociados a integrones en aislamientos clínicos de *Salmonella* Typhimurium. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:398-402.
39. Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, Iredell JR. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev*. 2009;33:757-84. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00175.x>
40. Pulecio-Santos S, Bermúdez-Duarte P, Suárez Alfonso MC. Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Salmonella enterica* obtenidos del pre-beneficio y de porcinos en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2015;17:106-19. <https://doi.org/10.15446/rsap.v17n1.45716>
41. O'Mahony R, Quinn T, Drudy D, Walsh C, Whyte P, Mattar S, *et al.* Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* from food sources in Colombia: Evidence for an unusual plasmid-localized class 1 integron in serotypes Typhimurium and Anatum. *Microb Drug Resist*. 2006;12:269-77. <https://doi.org/10.1089/mdr.2006.12.269>
42. Flórez-Delgado NY, Ubillus EN, Pérez-Sepúlveda B, Ospina-Ríos EL, Carrascal-Camacho AK, Chamorro-Tobar IC, *et al.* Class 1 integrons in clinical and swine industry isolates of *Salmonella* Typhimurium from Colombia, dating 1997 to 2017. *J Med Microbiol*. 2023;72. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001704>
43. Balsalobre LC, Dropa M, Matté MH. An overview of antimicrobial resistance and its public health significance. *Braz J Microbiol*. 2014;45:1-5. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014005000033>
44. Organización Mundial de la Salud. Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (lista OMS de AIC). Geneva: OMS; 2019. p. 2.

Cartas al editor

Lima, 19 de marzo de 2024

Señores  
Comité Editorial  
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Hemos leído con gran interés el artículo de Puerto *et al.* "Tuberculosis multirresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles", publicado en la revista *Biomédica* Volumen 43, N°4, diciembre de 2023. El estudio presenta un análisis de patrones de comportamiento y factores de riesgo, fundamental para desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento. Los hallazgos refuerzan la importancia de abordar las desigualdades en el acceso a la atención médica y el fortalecimiento de los sistemas de salud al ofrecer evidencia sólida que fortalece políticas y programas de salud pública.

Coincidimos con los autores en que la identificación oportuna de los casos de TB MDR es fundamental para el control de la enfermedad, siendo necesario fortalecer los sistemas de vigilancia y diagnóstico, así como mejorar el acceso al tratamiento. Sin embargo, algunas diferencias importantes entre los casos notificados y los casos estimados podrían tener implicancias para la interpretación de los resultados y la formulación de políticas.

Resalta que no cruzaron los datos obtenidos con la información demográfica de la población en regiones clave como Antioquia, Valle del Cauca, Risaralda y Bogotá, paso crucial para comprender el impacto y la distribución de la TB MDR en áreas densamente pobladas e imposibilita la comparación con otras regiones, limitando la utilidad del estudio para comprender la dinámica de la TB MDR.

La diversidad étnica y cultural colombiana es una característica distintiva que refleja desafíos en términos de acceso a la atención médica y exposición a factores de riesgo de enfermedades (2). En el estudio, el 80% de los pacientes fueron clasificados en el rubro de "otros" ignorando la etnicidad lo que impide al estudio comprender la asociación con la TB MDR y plantea cuestiones que merecieron una mayor exploración y discusión en el estudio, como comparar las tasas de TB MDR y el riesgo en las etnias, el análisis de las diferencias debido a niveles de acceso a la atención y necesidades en términos de prevención y control de la tuberculosis.

El análisis presentado muestra que el 15% de los casos y los controles están en la categoría de sobrepeso u obesidad; este hallazgo plantea consideraciones sobre la interacción entre la tuberculosis multirresistente y el estado nutricional de la población cuya relación ha sido estudiada (3). El sobrepeso aumenta el riesgo de tuberculosis e influye en la progresión y la respuesta al tratamiento de la enfermedad. En el contexto colombiano con ambos problemas de salud pública, entender la interrelación es esencial para diseñar estrategias efectivas de prevención y tratamiento. Por ello, un análisis detallado de esta asociación que incluya la comparación de las tasas de TB MDR entre personas con peso normal, sobrepeso y obesidad, análisis de posibles razones de las diferencias en las tasas de TB MDR en las diferentes categorías de peso; asociación entre el sobrepeso y obesidad con mayor

riesgo de desarrollar TB MDR o mayor gravedad de la enfermedad hubiese ayudado a comprender la existencia de relaciones de causalidad entre ellas.

El resultado de un *odds ratio* (OR) de 907.96 para la presencia de, al menos, una comorbilidad llama la atención por ser alto e indicar asociación muy fuerte entre la presencia de, al menos, una comorbilidad y la TB MDR, dato ignorado en los comentarios, existiendo varias posibles explicaciones:

- las personas con comorbilidades tienen un sistema inmunológico comprometido o debilitado que las hace más susceptibles a la infección por tuberculosis y a desarrollar formas multirresistentes;
- algunas comorbilidades tienen factores de riesgo compartidos asociados con un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis por el impacto en el sistema inmunológico, predisponiendo a formas más graves o multirresistentes de la enfermedad;
- dificultades en el manejo de múltiples condiciones de salud;
- interacciones farmacológicas;
- el tamaño de la muestra puede influir en el tamaño del OR, puede verse afectada con una mayor variabilidad en los datos cuando se trabaja con muestras pequeñas o poblaciones limitadas (4).

Finalmente, el análisis de las tasas de desnutrición, diabetes, VIH y farmacodependencia, la distribución racial y étnica, la cobertura del programa de prevención y control de la tuberculosis en las cuatro regiones comparado con el resto del país, además de robustecer los resultados, proporcionaría información valiosa para el diseño de estrategias de prevención y control de la TB MDR.

César Antonio Bonilla-Asalde

DNI: 16498481

Isabel Cristina Rivera-Lozada

DNI: 66767305

Oriana Rivera-Lozada

DNI: 48664887

## Referencias

1. Puerto GM, Castro CM, Rubio VV, Fadul S, Montes F. Tuberculosis multirresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles. *Biomédica*. 2023;43(4):447-56. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6842>
2. Murillo-Palacios OL. Conceptualización y usos de las categorías etnia y raza en el análisis de salud para población afrocolombiana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública [Internet]*. 2023;41(2):e09. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e345481>
3. Peinado J, Lecca L, Jiménez J, Calderón R, Yataco R, *et al.* Association between overweight/obesity and multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2023;40(1):59-66. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.401.12138>
4. Osada J, Zavaleta-Oliver JM, Carrillo JS. The correct use of the OR in epidemiological studies. *Medicina Interna de México*. 2023;39.6:923-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2023/mim236j.pdf>

\*\*\*

Bogotá, 5 de abril de 2024

Doctor  
Cesar Antonio Bonilla  
Lima, Perú

Estimado doctor:

Reciba un cordial saludo.

Agradecemos su interés en el artículo “Tuberculosis multirresistente en Colombia, 2013-2018: estudio de casos y controles”, publicado en la revista *Biomédica*, volumen 43, No. 4, diciembre de 2023.

Los datos analizados en el manuscrito corresponden única y exclusivamente a la información disponible y real para Colombia de los casos de TB MDR, recopilados por el Programa Nacional de Control de Tuberculosis entre los años 2013 y 2018. Se trabajó con la totalidad de los datos existentes, recolectados en el marco de la vigilancia de la tuberculosis; estos hallazgos reflejan la realidad de los casos de TB MDR bajo los parámetros establecidos por el Programa Nacional en el país en este periodo, limitándonos al análisis de datos procedentes de fuentes secundarias.

Los resultados muestran que más del 50 % de los casos TB MDR se concentraron en Antioquia y Valle del Cauca seguido de los casos TB MDR presentados en Risaralda y Bogotá. No ocurrieron casos de TB MDR en otros departamentos, por lo que no es posible hacer comparaciones de tasas de incidencia con los incluidos en este estudio. Las variables disponibles fueron analizadas.

Con respecto al análisis de etnias, sucede lo mismo. La categoría “otros” es la existente en el sistema de vigilancia epidemiológica del país; esta categoría está conformada por todas las personas que no pertenecen a las demás etnias contempladas por el sistema de vigilancia epidemiológica del país ([https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Datos\\_B%C3%A1sicos\\_2024.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Datos_B%C3%A1sicos_2024.pdf)) categorización establecida por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

Por otra parte, la variable cobertura del programa no se encuentra documentada en las bases de datos secundarias, y el levantamiento de esa información requiere trabajo de campo, el cual no formó parte de este estudio y para lo cual es necesario, de un lado, la consecución de recursos y, de otro lado, la creación del campo para la variable cobertura en el sistema de información, con dificultades de recolección retrospectiva. En todo caso, la información de la variable cobertura para el periodo 2013-2018 no existe para el país.

Para la variable “peso”, debido al bajo número de pacientes que aparecían en la base con sobrepeso y obesidad, se decidió conformar una nueva variable con las categorías descritas en los análisis de regresión. Por la misma razón, las variables “desnutrición”, “diabetes” y “farmacodependencia” se agruparon en una nueva variable llamada “factores de riesgo” con las categorías “sí”: presencia de al menos un riesgo (desnutrición, diabetes o farmacodependencia) y la categoría “no”: ausencia de riesgos. Este reagrupamiento de las categorías de las variables se realizó para que los datos fueran consistentes para correr la prueba de regresión y correlación.

Muchas gracias por las observaciones, serán tenidas en cuenta para el desarrollo de estudios futuros de TB-MDR.

Atentamente,  
Gloria Mercedes Puerto Castro

Cartas al editor

Lima, 8 de noviembre de 2023

Señores  
Comité Editorial  
Revista *Biomédica*

Bogotá, D. C., Colombia

Estimados editores:

Hemos llevado a cabo una revisión cuidadosa del artículo titulado “Colestasis intrahepática por *Treponema pallidum* en paciente inmunocompetente” de Orozco-Sebá y colaboradores (2023). El artículo presenta un caso de hepatopatía secundaria a sífilis y destaca la relevancia de las intervenciones y medidas no farmacológicas para reducir la morbimortalidad asociada con enfermedades de transmisión sexual, entre ellas, la recomendación de aplicar la vacuna contra el virus de la hepatitis C (HCV) (1).

En este contexto, realizamos una búsqueda exhaustiva en el portal “ClinicalTrials.gov” y no encontramos ningún estudio en fase IV relacionado con el desarrollo de una vacuna contra la hepatitis C. Esto sugiere que, a la fecha, no hay una vacuna aprobada en ningún país y, por lo tanto, tampoco se encontraría incluida en el calendario de vacunación de Colombia, lugar donde se documentó el caso.

A pesar de los avances en la investigación de vacunas contra la hepatitis C, se han enfrentado desafíos significativos debido a la amplia variedad de cepas del virus en todo el mundo. Se han llevado a cabo estudios de vacunación en cientos de voluntarios con un candidato de vacuna basado en la inserción de virus portadores –como el adenovirus de chimpancé (ChAd) y el virus vaccinia modificado Ankara (MVA)– con la esperanza de potenciar la respuesta inmune contra el HCV, similar a lo logrado en los estudios con animales. Sin embargo, es importante destacar que esta investigación se encuentra en la fase 1 de desarrollo y aún no se han publicado los resultados (2).

El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) de los Estados Unidos desarrolló un estudio de fase I-II con el propósito de evaluar la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de una nueva vacuna profiláctica contra la hepatitis C. Esta vacuna se basó en el uso secuencial del virus recombinante AdCh3NSmut1 (derivado de un adenovirus no replicante) y MVA-NSm. Se incluyó un grupo placebo, y usuarios de drogas inyectables no infectados por HCV. Los resultados del estudio revelaron que la vacuna profiláctica no logró prevenir la infección crónica por HVC en este grupo de población (3).

Los diferentes ensayos clínicos aún no han logrado el desarrollo de una vacuna eficaz contra el virus de la hepatitis C debido a los numerosos desafíos enfrentados durante los estudios e investigaciones en este campo.

Agradecemos el conocimiento aportado por el artículo y la oportunidad de expresar nuestro comentario con el propósito de brindar información adicional relacionada con el punto mencionado.

Alessandra Basurco, Alexandra Ñato  
Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

## Referencias

1. Orozco-Sebá BE, Viasus D, Meléndez E, Fuentes J, Tovar J, Amado EA, *et al.* Colestasis intrahepática por *Treponema pallidum* en paciente inmunocompetente. *Biomedica*. 2023;43:164-70.
2. University of Oxford. A phase-I dose-escalation study to evaluate the safety and immunogenicity of prime-boost immunizations with candidate HCV vaccines, ChAd3-hliNSMut and MVA-hliNSMut in healthy volunteers and patients previously chronically infected with HCV [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. 2023. Report No.: NCT03688061. Fecha de consulta: 31 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688061>
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A staged phase I/II study, to assess safety, efficacy and immunogenicity of a new hepatitis C prophylactic vaccine based on sequential use of AdCh3NSmut1 and MVA-NSmut. *Clinicaltrials.gov*. 2019. Report No.: NCT01436357. Fecha de consulta: 31 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01436357>

\*\*\*

Barraquilla, D. C., 19 de noviembre de 2023

Doctores

Alessandra Basurco y Alexandra Ñato  
Universidad Privada San Juan Bautista  
Lima, Perú

Estimadas doctoras:

Agradecemos a Basurco y Ñato por la carta enviada relacionada con la publicación "Colestasis intrahepática por *Treponema pallidum* en paciente inmunocompetente".

Estamos de acuerdo con los comentarios hechos: a la fecha no hay vacuna contra la hepatitis C y solo se han hecho estudios con algunos candidatos potenciales. Nuestro texto no debió haber incluido esta recomendación sobre la vacunación contra la hepatitis C.

Por otro lado, respecto a la vacunación contra la hepatitis A y B y el virus del papiloma humano, esta se debe aplicar según las indicaciones de las guías médicas locales o internacionales.

Muchas gracias

Daniela Loaiza Hernández

\*\*\*

## Enmienda

En relación con el artículo “Colestasis intrahepática por *Treponema pallidum* en paciente inmunocompetente” publicado en Biomédica. 2023;43(4):164-70, en la sección de discusión (p. 168, párrafo 2, renglones 9 y 10) se identificó un error que requiere corrección.

Dice: “[...] Además, se recomienda la vacunación contra el virus de las hepatitis A, B y C, y el virus del papiloma humano (8,14) [...]”.

Debe decir: “[...] Además, se recomienda la vacunación contra el virus de las hepatitis A y B y la del virus del papiloma humano, según las indicaciones de las guías locales o internacionales (8,14). Pese a que se han realizado estudios con algunos candidatos potenciales, a la fecha no se dispone de ninguna vacuna para la hepatitis C [...]”.

Los autores agradecen la oportunidad de corregir el error, nos disculpamos por cualquier confusión que este error pudo haber causado y aprecian la comprensión de los lectores.

Un cordial saludo,  
Beatriz E. Orozco-Sebá  
Diego Viasus  
Esperanza Meléndez  
Jairo Fuentes  
José Tovar  
Elkin A. Amado  
Daniela Loaiza