I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 39, No. 1 - Marzo de 2019
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



Portada: Informes de la gripe española en los periódicos locales de la época
Tomado de: Dáguer C. Vigilantes de la salud, un siglo de historia del Instituto Nacional de Salud. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2018. p. 20.

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 39, No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Marzo de 2019

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 Ardila
Bogotá, D.C., Colombia

José Moreno-Montoya
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS
Bogotá, D.C., Colombia

Julián Alfredo Fernández-Niño
Universidad del Norte
Barranquilla, Colombia

Miguel A. Guzmán
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

Leonard Munstermann
Yale University School of Medicine
New Haven, CT, Estados Unidos

Omar Segura
Federación Médica Colombiana
Bogotá, D.C., Colombia

Orlando Torres-Fernández
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

Raúl Pardo
Instituto Nacional de Salud
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 Texas
El Paso, TX, 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 Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza

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
Centers for Disease Control and
Prevention, Regional Office for
Central America and Panama,
CDC-CAP
Ciudad de Guatemala, Guatemala

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

Álvaro Moncayo
Universidad de los Andes
Bogotá, D.C., Colombia

Ricardo Negroni
Hospital de Infecciosas
Francisco Javier Muñiz
Buenos Aires, Argentina

María Teresa Ochoa
University of California Los Ángeles
Los Ángeles, CA, Estados Unidos

Juan P. Olano
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

Blanca Restrepo
University of Texas
Brownsville, TX, Estados Unidos

Gerzaín Rodríguez
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad de la Sabana
Bogotá, D.C., Colombia

Víctor E. Reyes
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

Gustavo C. Román
Methodist Neurological Institute
Houston, TX, Estados Unidos

Pedro Romero
Ludwig Center for Cancer Research
University of Lausanne
Lausana, Suiza

Álvaro Ruiz
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, D.C., Colombia

Gioconda San Blas
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas
Caracas, Venezuela

Álvaro Sanabria
Hospital Pablo Tobón Uribe
Medellín, Colombia
Universidad de la Sabana
Chía, Colombia

Ricardo Sánchez
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

Nancy Gore Saravia
Centro Internacional de
Entrenamiento e Investigaciones
Médicas
Cali, Colombia

Robert Tesh
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

Bruno Travi
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

Gustavo Valbuena
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

Juan Miguel Villalobos
Universidade Federal de Rondônia
Porto Velho, Brasil

Moisés Wasserman
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

Carlos Arturo Hernández — Edición y corrección de estilo
Linda Grace Molano — Asistencia editorial
Martha Renza — Corrección de estilo
Elizabeth Guzmán — Mercadeo digital
Luz Ángela Salgado — Diagramación

© Instituto Nacional de Salud

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

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

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

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

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

Contenido

Editorial

Influenza: avances y retos cien años después de la pandemia
José Moreno Montoya, Fernando De la Hoz 5

Reseña histórica

La encefalitis letárgica de von Economo y la pandemia de la gripe española en Bogotá y Medellín: reseña histórica cien años después
Carlos Santiago Uribe, Adolfo L. González, Paulina González 8

Comentario editorial

Un siglo después de la 'gripe española': contribución de la Gran Guerra y conocimiento del genoma como herramienta para el control de la influenza
Laura Gómez, Luis Alberto Gómez 17

Presentación de caso

Un caso de síndrome de embolia grasa: tratamiento y rehabilitación neurológica y cognitiva
José Daniel Villegas, María Camila Zapata, María Camila Jaramillo, Estefanía Orozco, Juan Camilo Suárez 22

Artículo original

Propiedades psicométricas y validez de la escala de depresión del *Center for Epidemiological Studies* (CES-D) en personas atendidas en una clínica de HIV en Cali, Colombia
Héctor Mueses-Marín, David Montaño, Jaime Galindo, Beatriz Alvarado-Llano, Jorge Martínez-Cajas 33

Factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico en Cali, Colombia (2013): estudio de casos y controles
Sayda Milena Pico, Gustavo Bergonzoli, Adolfo Contreras 46

Construcción de puentes entre la medicina y las humanidades: papel del soporte y la articulación en el aprendizaje en cirugía
Luis Carlos Domínguez, Valentín Vega, Álvaro Sanabria, Jorge Restrepo 55

Técnicas visuales en la tamización del cáncer de cuello uterino
Óscar Gamboa, Mauricio González, Jairo Bonilla, Joaquín Luna, Raúl Murillo, INC Cervical Cancer Screening Study Group 65

Costos de la otitis media aguda en niños de una ciudad de la costa caribe colombiana
Wilfrido Coronell-Rodríguez, Cindy Arteta-Acosta, Nelson J. Alvis-Zakzuk, Nelson R. Alvis-Guzmán 75

Evaluación de las variantes en los genes *IL6R, TLR3* y *DC-SIGN* asociadas con dengue en una muestra de población colombiana
Efrén Avendaño-Tamayo, Alex Rúa, María Victoria Parra-Marín, Winston Rojas, Omer Campo, Juan Chacón-Duque, Piedad Agudelo-Flórez, Carlos F. Narváez, Doris M. Salgado, Bertha Nelly Restrepo, Gabriel Bedoya 88

Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015
Judith L. Ortiz-Mayorga, Ivonne G. Pineda-Rodríguez, Rodolfo J. Dennis, AlexandraPorras 102

Propiedades psicométricas de la escala EMUN-AR determinadas mediante el análisis de Rasch
Mauricio Rivera, Óscar Cano, Jorge Rodríguez-Losada, Ricardo Sánchez 113

Bioética y políticas públicas de tamización neonatal en los Estados Unidos, el Reino Unido y Colombia
Ricardo A. Cifuentes 132

Vivencias de los padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o con malformaciones anorrectales, bajo seguimiento después de la cirugía
Luis Mauricio Figueroa, Mercy Soto, Jaime Martínez 147

Asociación de sialometría, fosfato y calcio en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival con caries dental en escolares
Nesby Velásquez, Luis Pérez-Ybarra, Carmen J. Urdaneta, Mariela Pérez-Domínguez 157

Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia
Diana María Caicedo, Andrés Camilo Méndez, José Rafael Tovar, Lyda Osorio 170

Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud
Mónica María Lopera, Yesly Lemos 186

Comunicación breve

Polimorfismos y haplotipos del gen LEPR en pacientes mexicanos con cáncercolorrectal
Miriam Partida, Melva Gutiérrez, María de la Luz Ayala, Nelly Margarita Macías, Carlos Rogelio Alvizo, Jorge Peregrina 205

Revisión de tema

Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular
Diego Fernández-Lázaro, Joseba Díaz, Alberto Caballero, Alfredo Córdova 212

Cartas al editor 221

Contents

Editorial

Influenza: Advances and challenges one hundred years after the pandemics
José Moreno Montoya, Fernando De la Hoz 5

Historical review

Von Economo's encephalitis lethargica and the Spanish flu pandemic in Bogotá and Medellín (Colombia): An historic review one hundred years after
Carlos Santiago Uribe, Adolfo L. González, Paulina González 8

Editorial comment

A century after the 'Spanish flu': Role of the Great War and the knowledge about the genome as a tool for the control of influenza
Laura Gómez, Luis Alberto Gómez 17

Case presentation

A case report of fat embolism syndrome: Treatment and neurological and cognitive rehabilitation
José Daniel Villegas, María Camila Zapata, María Camila Jaramillo, Estefanía Orozco, Juan Camilo Suárez 22

Original articles

Psychometric properties and validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a population attending an HIV clinic in Cali, Colombia una clínica de HIV en Cali, Colombia
Héctor Mueses-Marín, David Montaño, Jaime Galindo, Beatriz Alvarado-Llano, Jorge Martínez-Cajas 33

Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): A case-control study
Sayda Milena Pico, Gustavo Bergonzoli, Adolfo Contreras 46

Building bridges between medicine and the humanities: The role of scaffolds and articulation in surgical learning
Luis Carlos Domínguez, Valentín Vega, Álvaro Sanabria, Jorge Restrepo 55

Visual techniques for cervical cancer screening in Colombia
Óscar Gamboa, Mauricio González, Jairo Bonilla, Joaquín Luna, Raúl Murillo, INC Cervical Cancer Screening Study Group 65

Costs of acute otitis media in children in a city of the Colombian Caribbean coast
Wilfrido Coronell-Rodríguez, Cindy Arteta-Acosta, Nelson J. Alvis-Zakzuk, Nelson R. Alvis-Guzmán 75

Evaluation of variants in *IL6R, TLR3*, and *DC-SIGN* genes associated with dengue in a sampled Colombian population
Efrén Avendaño-Tamayo, Alex Rúa, María Victoria Parra-Marín, Winston Rojas, Omer Campo, Juan Chacón-Duque, Piedad Agudelo-Flórez, Carlos F. Narváez, Doris M. Salgado, Bertha Nelly Restrepo, Gabriel Bedoya 88

Attributed costs of health care-associated infections in a Colombian hospital, 2011-2015
Judith L. Ortiz-Mayorga, Ivonne G. Pineda-Rodríguez, Rodolfo J. Dennis, AlexandraPorras 102

Psychometric variables of the EMUN-AR scale using Rasch analysis
Mauricio Rivera, Óscar Cano, Jorge Rodríguez-Losada, Ricardo Sánchez 113

Bioethics and public policies in neonatal screening in the United States, United Kingdom, and Colombia
Ricardo A. Cifuentes 132

Experiences of parents and/or caretakers of children with Hirschsprung's disease or anorectal malformations during follow-up after pediatric surgery
Luis Mauricio Figueroa, Mercy Soto, Jaime Martínez 147

Sialometry and concentration of phosphate and calcium in stimulated whole saliva and gingival crevicular fluid and its association with dental caries in schoolchildren
Nesby Velásquez, Luis Pérez-Ybarra, Carmen J. Urdaneta, Mariela Pérez-Domínguez 157

Development of clinical algorithms for the diagnosis of dengue in Colombia
Diana María Caicedo, Andrés Camilo Méndez, José Rafael Tovar, Lyda Osorio 170

Prevalence of opportunistic infections in insured patients with HIV and their association with socioeconomic and clinical factors in Colombia, 2012
Mónica María Lopera, Yesly Lemos 186

Brief communication

LEPR polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with colorectal cancer
Miriam Partida, Melva Gutiérrez, María de la Luz Ayala, Nelly Margarita Macías, Carlos Rogelio Alvizo, Jorge Peregrina 205

Topic review

The training of strength-resistance in hypoxia: effect on muscle hypertrophy
Diego Fernández-Lázaro, Joseba Díaz, Alberto Caballero, Alfredo Córdova 212

Letters to the editor 221

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 39, No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Marzo de 2019

Editorial

Influenza: avances y retos cien años después de la pandemia

En 1918 una misteriosa y mortal enfermedad, coloquialmente conocida como la 'gripe española', se extendió por todo el mundo en tres oleadas temporales consecutivas ocurridas durante la primavera y el otoño de 1918 y el invierno de 1918-19 (1). La pandemia, que hoy se sabe fue causada por el virus de la influenza A H_1N_1, infectó a más de un tercio de la población mundial, terminó con la vida de 50 millones de personas, aproximadamente, y se presentó con manifestaciones clínicas inusualmente graves en adultos jóvenes sanos. Se ha confirmado que el brote se originó en la zona medio-oriental de los Estados Unidos, desde donde se dispersó gracias a los grupos de soldados desplazados a Europa por vía marítima para participar en la Primera Guerra Mundial (2). Desde la perspectiva epidemiológica, es razonable suponer que los campamentos militares constituyeron el caldo de cultivo perfecto para el surgimiento de esta calamidad sanitaria, dada su alta densidad de población, cercanía al ganado, gran movilidad y la presumible prevalencia de afecciones pulmonares preexistentes por la exposición a los gases tóxicos en las trincheras,

Hoy, pese a los enormes y continuos esfuerzos por controlar la enfermedad a nivel mundial, la influenza continúa siendo una amenaza para la salud pública, especialmente durante los brotes estacionales, cuando se produce un aumento importante de la carga económica de la enfermedad por el aumento de la mortalidad, las hospitalizaciones y la atención de los casos en los servicios de salud. A pesar de los avances en su diagnóstico y su tratamiento, persisten brechas y desafíos significativos para lograr una preparación adecuada frente a una pandemia global o a epidemias focalizadas. Las prioridades en la atención de la influenza incluyen el acceso a la atención básica, el rastreo de los contactos, los procedimientos de cuarentena y aislamiento y un manejo que trascienda el sector de la salud para incluir la coordinación mundial y la respuesta en el plano económico y político. Estos desafíos son especialmente evidentes en entornos con recursos limitados, como ocurre en la mayoría de los países en desarrollo y de bajos ingresos.

La última pandemia, que empezó en México en el 2009, nos dejó algunas lecciones, entre otras, que la adecuada atención del problema pandémico debe tomar en cuenta su imprevisibilidad y gravedad, especialmente, entre los grupos poblacionales de alto riesgo: las mujeres embarazadas, los niños de 6 a 59 meses de edad, los adultos mayores, los individuos con enfermedades crónicas específicas y los trabajadores de la salud. Asimismo, los planes pandémicos y las reservas de medicamentos antivirales son parte de las estrategias para enfrentar y mitigar el impacto de la infección; sin embargo, en el momento de la epidemia, las vacunas contra el H_1N_1 disponibles no coincidían con la caracterización antigénicadel virus circulante.

Citación:
Moreno-Montoya J, De la Hoz F. Influenza: avances y retos cien años después de la pandemia. Biomédica. 2019;39:5-7

Además, hubo menos casos graves y muertes de lo previsto en varios estudios basados en proyecciones a partir de las simulaciones matemáticas. El impacto sobre la carga de enfermedad, inferior a la vaticinada por la Organización Mundial de la Salud, ha originado una percepción equivocada sobre la amenaza de una eventual pandemia de influenza, ya que el público percibe la gripe como una enfermedad de bajo impacto. Naturalmente, la forma óptima de comunicar la propagación de una pandemia y su gravedad sin causar pánico global sigue siendo un desafío.

La vigilancia clínica y virológica para determinar tempranamente la presencia de las epidemias de influenza, constituye una de las bases fundamentales de la prevención. El seguimiento temporal y geográfico es clave para prever el comportamiento estacional de la enfermedad y relacionarla con factores que propician su aparición, como el clima. Sin embargo, la mera recolección sistemática de datos no es suficiente para la caracterización completa del evento epidémico. También es fundamental el papel del laboratorio clínico, aunque en muchos países en desarrollo no se cuenta con laboratorios equipados suficientemente para cumplir con dicha función. Dada la gran capacidad infecciosa de la influenza, se requiere un sistema de vigilancia que combine diferentes tipos de fuentes de información sobre casos graves y leves para amortiguar el impacto de la infección en las poblaciones propensas.

En cuanto a la vacunación, esta constituye una de las medidas preventivas más importantes. Sin embargo, las vacunas actuales no proveen protección completa ni a largo plazo y deben modificarse cada año, seis meses antes de los picos de circulación; además, con frecuencia, las cepas virales no son exactamente iguales a las que circulan. En consecuencia, las vacunas no estarían disponibles para controlar las primeras oleadas de una eventual pandemia. Por ello, es necesario seguir invirtiendo recursos en nuevas tecnologías para el desarrollo de vacunas que extiendan su protección más allá de unas pocas temporadas. En este sentido, los principales desafíos incluyen el diseño de medios de inmunización de fácil administración, libres de agujas, termoestables, y cuyo almacenamiento sea posible en zonas donde los picos estacionales puedan ser prolongados, como es el caso de los países tropicales.

Con respecto al manejo de los casos, los medicamentos antivirales siguen siendo una herramienta de primera línea contra las cepas, incluso las pandémicas, pero su disponibilidad en cantidades adecuadas y oportunas es un reto para los países de pocos recursos. El uso de fármacos antivirales como monoterapia requiere particular atención por el riesgo de que aumenten la resistencia del virus. Durante las temporadas de influenza ocurridas en el periodo de 2007 a 2009, se presentaron y propagaron cepas de virus de influenza H_1N_1 naturalmente resistentes, lo que evidenció la necesidad urgente de disponer de nuevos fármacos y recurrir a los tratamientos combinados.

Se han planteado otras alternativas de control y prevención, como la erradicación de los animales que sirven de reservorios, pues los genes que confieren resistencia a la influenza –que probablemente son muchos (3)– podrían terminar insertándose en huéspedes propensos. Sin embargo, la implementación práctica de estas iniciativas es problemática en el futuro próximo, especialmente, en contextos en los que la actividad investigativa y los recursos económicos son limitados.

En conclusión, para reducir el impacto de los picos estacionales de infección por el virus de la influenza en el corto plazo, los países deben fortalecer su capacidad para detectar tempranamente la circulación del virus y los cambios en las cepas circulantes, para lo cual deben reforzarse las capacidades de diagnóstico en los hospitales y en los laboratorios de salud pública nacionales y locales, tarea que sigue pendiente en muchos países, incluido Colombia. Además, debe evaluarse si la acumulación de medicamentos antivirales y su administración son medidas efectivas para reducir la carga de la enfermedad grave. A largo plazo, los esfuerzos deben dirigirse a desarrollar mejores vacunas con protección más duradera.

José Moreno-Montoya
Comité Editorial, revista *Biomédica*
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS

Fernando De la Hoz
Universidad Nacional de Colombia

Referencias

1. **Johnson NPAS, Mueller J.** Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med. 2002;76:105-15.

2. **Patterson KD, Pyle GF.** The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. Bull Hist Med. 1991;65:4-21.

3. **Barber MR, Aldridge JR Jr, Webster RG, Magor KE.** Association of RIG-I with innate immunity of ducks to influenza. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:5913-8. https://doi.org/10.1073/pnas.1001755107

Biomédica 2019;39:9-16
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4677

RESEÑA HISTÓRICA

La encefalitis letárgica de von Economo y la pandemia de la gripe española en Bogotá y Medellín: reseña histórica cien años después

Carlos Santiago Uribe[1], Adolfo L. González[2], Paulina González[3]

[1] Servicio de Neurología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Grupo de Historia de la Medicina Antioqueña, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[3] Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

La encefalitis letárgica de von Economo es un trastorno neuropsiquiátrico de posible origen autoinmunitario, en el cual se afectan los ganglios basales. Esta reacción puede ocurrir luego de una infección aguda por diversos agentes virales o bacterianos. Dado que aparece cuando ya se ha resuelto el cuadro agudo, se ha propuesto el mecanismo del mimetismo molecular para explicar la lesión autoinmunitaria. Se han reportado diversos casos a lo largo del tiempo, pero fue con la pandemia de influenza de 1918, conocida como la gripe española, que la encefalitis letárgica alcanzó niveles de epidemia, con casos reportados hasta 1923 en diversos países.
La pandemia de la gripe española se extendió a Colombia durante los últimos meses de 1918 y afectó varias ciudades, principalmente Bogotá, donde se reportó el mayor número de enfermos y muertos. Con este trabajo se busca rememorar, cien años después, el ingreso de la gripe española a nuestro país y sus principales complicaciones, entre las que se describieron algunos casos de encefalitis letárgica.

Palabras clave: encefalitis; autoinmunidad; ganglios basales; influenza pandémica, 1918-1919.

Von Economo's encephalitis lethargica and the Spanish flu pandemic in Bogotá and Medellín (Colombia): An historic review one hundred years after

Von Economo's encephalitis is a neuropsychiatric disorder of possible autoimmune origin, which affects basal ganglia. This reaction may occur secondary to infection by different viral or bacterial agents. Given that it appears after the acute episode has disappeared, molecular mimetism has been proposed to explain the autoimmune lesion. Several cases have been reported through time, but it was with the 1918 flu pandemic, known as the Spanish flu, that lethargic encephalitis reached epidemic levels with cases reported until 1923 in various countries.
The Spanish flu pandemic appeared in Colombia at the end of 1918 in several cities but it affected especially Bogotá where the highest number of patients and deaths was reported. Our purpose with the present work was to commemorate the arrival of the Spanish flu to our country after one hundred years, as well as to reflect on its main complications, which included some lethargic encepahilitis cases.

Key words: Encephalitis; autoimmunity; basal ganglia; influenza pandemic, 1918-1919.

La encefalitis letárgica de von Economo es un trastorno neuropsiquiátrico, en el cual probablemente ocurre una reacción autoinmunitaria anormal dirigida contra antígenos de los ganglios de la base. Al igual que otras encefalitis autoinmunitarias mediadas por anticuerpos (1), suele presentarse luego de una infección aguda causada por agentes virales (influenza) o bacterianos (estreptococo) y manifestarse con una gran variedad de síntomas, entre los cuales los más comunes son trastornos del sueño, movimientos anormales (especialmente, parkinsonismo) y alteraciones neuropsiquiátricas (1).

Si bien previamente se habían descrito casos de pacientes con cuadros similares, fue en 1917 cuando Constantin von Economo describió y definió esta condición que lleva su epónimo (2) y que, en el 2017, cumplió 100 años (3).

Recibido: 20/08/18
Aceptado: 31/01/19
Publicado: 04/02/19

Citación:
Uribe CS, González AL, González P. La encefalitis letárgica de von Economo y la pandemia de la gripe española en Bogotá y Medellín: reseña histórica cien años después. Biomédica. 2019;39: 8-16
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4677

Correspondencia:
Carlos Santiago Uribe, Departamento de Neurología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Sala de Neurología Clínica, Calle 64 N°51 D-154, bloque 6, Medellín, Colombia
Teléfono: (0574) 219 2435
curibe35@yahoo.com

Contribución de los autores:
Carlos Santiago Uribe y Paulina González: búsqueda y revisión bibliográfica, redacción y revisión final
Adolfo León González: consulta de fuentes primarias, redacción y revisión final

Financiación:
No se recibió ningún tipo de financiación por el desarrollo de este artículo.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

En el transcurso de la pandemia de influenza de 1918, conocida como la gripe española, se incrementaron los casos de pacientes con esta encefalitis. A partir de ese momento y durante varios años más (1923-1927), se reportaron decenas de miles de personas afectadas en todo el mundo por diversas formas de encefalitis, hasta el punto de alcanzar niveles de epidemia en Europa y Estados Unidos. En este último país, el pico de la enfermedad se registró en 1923, cuando se reportaron 200 muertes por encefalitis letárgica de von Economo (4). Después de la década de 1920, la incidencia de la enfermedad disminuyó sustancialmente, aunque hoy siguen reportándose casos esporádicamente sin alcanzar nunca las cifras de la epidemia de 1918.

Actualmente, autores como Dale, *et al*., la consideran una forma de encefalitis autoinmunitaria posinfecciosa (1) probablemente relacionada con la presencia de autoanticuerpos reactivos contra antígenos de los ganglios de la base (1). Por su parte, Dourmashkin, *et al.* (5), han propuesto otras etiologías, como las infecciones por enterovirus, pero, aunque las hipótesis son varias, la verdadera etiología, según Hoffman, *et al.,* sigue sin conocerse (6). La relación entre la encefalitis letárgica de von Economo y el parkinsonismo posencefalítico es compleja, según Vilensky, *et al*. (7), y puede haber otras causas diferentes al parkinsonismo.

La pandemia de la gripe española se extendió durante los últimos meses de 1918 en varias ciudades de Colombia, principalmente Bogotá, donde se reportó el mayor número de enfermos y muertes. En el 2018, se conmemoraron los cien años de la pandemia de la gripe española, que llevó a la muerte, aproximadamente, a 40 millones de personas en todo el mundo.

El propósito de esta revisión narrativa fue conmemorar la pandemia de la gripe española en el centenario de su aparición, intentar definir el impacto que tuvo en nuestro país, en especial en Bogotá y Medellín, y comprender el contexto y las condiciones económicas, sociales, higiénicas y de salud del momento, con el fin de conocer y analizar las medidas que se tomaron para tratar a los enfermos y controlar la propagación de la epidemia, así como determinar la presencia o ausencia de casos de encefalitis letárgica.

Von Economo y la descripción de la encefalitis letárgica

Constantino von Economo (1876-1931), médico rumano, comunicó en 1917 a la Sociedad Vienesa de Psiquiatría y Neurología, su descripción de la encefalitis letárgica. Su comunicación suscitó una gran polémica, pues, por una parte, Jean Renée Cruchet reclamó la autoría con base en las observaciones que había realizado en 1915 en el frente de guerra de Verdún, en tanto que otros argumentaron que lo descrito por von Economo eran las secuelas de las manifestaciones encefálicas de la gripe española (8).

Von Economo describió tres formas clínicas de la que él denominó encefalitis letárgica: 1) una forma somnolienta-oftalmopléjica (epidemia de Viena), que se inicia con un cuadro gripal, pero que posteriormente se caracteriza por somnolencia excesiva y confusión progresiva hasta que el paciente llega a un estado de estupor y entra en coma. En el examen neurológico pueden encontrarse, además, oftalmoplejía externa e interna, crisis oculógiras, nistagmo, discinesias y signos cerebelosos o piramidales; 2) una forma acinética y muda (epidemia de Londres), o de parkinsonismo agudo acompañado a veces por catatonia, estupor y mutismo, y 3) una forma hipercinética (epidemia de Rumania), caracterizada por inquietud permanente, discinesias, manía y alucinaciones visuales, que con frecuencia se confunde con un síndrome catatónico secundario a un trastorno psicótico (esquizofrenia).

Entre 1918 y 1927, se reportó una gran cantidad de pacientes con manifestaciones encefalíticas asociadas con la pandemia de gripe española.

Encefalitis letárgica después de la gripe española

Después de la década de 1920, disminuyó sustancialmente el número de pacientes con cuadros encefalíticos, aunque continuaron reportándose de manera esporádica (1).

En años recientes, se han planteado diversas hipótesis fisiopatológicas para explicar la encefalitis letárgica de von Economo.

Reid, *et al*., revisaron la descripción original de von Economo y escogieron ciertos hallazgos que ayudan a diferenciar esta condición de otras encefalitis con manifestaciones extrapiramidales (9), como las del parkinsonismo agudo, o después de meses o años (crisis oculógiras, excluidas las inducidas por neurolépticos o levodopa; alteraciones del sueño y vigilia; cambios pupilares; otros movimientos involuntarios como ladistonía o las mioclonías; cambios mentales; signos piramidales, y trastornos respiratorios).

Por su parte, Howard, *et al*., agregaron a estos criterios clínicos las anormalidades en el líquido cefalorraquídeo (aumento de leucocitos, hiperproteinorraquia y presencia de bandas oligoclonales), y la presencia de ondas lentas y alteración en los potenciales evocados en el electroencefalograma (10).

Blunt, *et al*., describieron dos casos, uno de ellos tratado con 1 g diario de metilprednisolona intravenosa durante tres días, con lo cual se logró la mejoría. Ambos casos cumplían con los criterios de la enfermedad, aunque el primero correspondía al fenotipo acinético con mutismo y requirió, además, levodopa. Los dos pacientes descritos fueron tratados inicialmente con aciclovir, sin mejoría alguna (11).

En el estudio de Dale, *et al*., se describen 20 pacientes con cuadros clínicos sugestivos de encefalitis letárgica de von Economo, muy similar a las descripciones históricamente conocidas, con trastornos del sueño, letargia, signos de parkinsonismo, discinesias y alteraciones neuropsiquiátricas (1). En este trabajo, los autores mencionan que, si bien previamente se consideraba que la pandemia del virus de la influenza de 1918 era la responsable de la encefalitis letárgica de von Economo, no ha sido posible corroborar esta hipótesis.

En algunos estudios de detección del virus de la influenza mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos provenientes de pacientes fallecidos durante la epidemia de gripe española, no se evidenció la presencia del virus en el encéfalo ni en las vías respiratorias. Sin embargo, se detectaron bandas oligoclonales y anticuerpos contra los ganglios basales en un gran porcentaje de pacientes (8,11,12).

También es interesante anotar que se documentó la presencia de anticuerpos contra el estreptococo beta-hemolítico en 65 % de los pacientes, lo cual sugiere un mecanismo de mimetismo molecular que termina generando un daño mediado por el sistema inmunitario activado contra los ganglios de la base, como ocurre en la corea de Sydenham y en el grupo de trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios asociados con infecciones por estreptococo, denominado PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsichiatry Association with Streptococus*) (8).

La respuesta de algunos pacientes –como los descritos por Blunt, *et al.*– a las altas dosis de esteroides, apoyaría la teoría del origen autoinmunitario de esta encefalitis (11). En 1987, Howard, *et al.,* presentaron cuatro pacientes con una encefalitis idéntica a la descrita por von Economo, pero cuyos potenciales evocados en el electroencefalograma y sus autopsias evidenciaban un compromiso cortical mucho más extenso que el descrito previamente (10).

Las pruebas serológicas y los cultivos virales practicados en estos pacientes, no revelaron el agente infeccioso, pero la presencia de bandas oligoclonales IgG en el líquido cefalorraquídeo de tres de ellos durante la fase aguda de la enfermedad, hacen pensar en una etiología viral. Y, aunque no ha sido posible confirmar esta teoría, dado que no se ha hallado virus ni en el encéfalo ni en las vías respiratorias, otros autores señalan las limitaciones técnicas de las pruebas en muestras provenientes de cadáveres, ya que se reduce su sensibilidad. Además, se requeriría un estudio mucho más exhaustivo para excluir los diferentes tipos de virus de influenza y de otros, como los enterovirus, el virus de Coxsackie, el de la encefalitis japonesa, el de la fiebre del oeste del Nilo, el de San Luis y el HIV (4).

Hoy puede afirmarse que no hay evidencia que sustente el origen viral de la enfermedad. De todas maneras, resulta interesante que esta encefalitis corresponda a una reacción posinfecciosa mediada por la reacción autoinmunitaria, al igual que sucede en PANDAS y en otras encefalitis autoinmunitarias.

En cuanto a las secuelas y el pronóstico de esta enfermedad, Duncan describió los déficits neurológicos persistentes, los cuales incluían compromiso de las funciones mentales, parkinsonismo, parálisis de los nervios craneales III, IV, VI y VII, así como trastornos motores como hemiparesia, monoparesia y monoplejía (13).

Oliver Sacks, neurólogo fallecido en el 2015, describió en su libro “Despertares” las historias de 20 de sus pacientes, sobrevivientes de la gran epidemia de encefalitis letárgica de von Economo con parkinsonismo posencefalítico, y del asombroso ‘despertar’ que experimentaron cuarenta años más tarde cuando les administró un medicamento de reciente aparición en el mercado: la levodopa.

> “[…] entré en contacto con los notables pacientes postencefalíticos que estaban ingresados desde la gran epidemia de enfermedad del sueño, o encefalitis letárgica, que se desencadenó justo después de la Primera Guerra Mundial. Von Economo, que había descrito la encefalitis letárgica medio siglo antes, calificó a los pacientes más gravemente afectados por ella de “volcanes extinguidos”. En la primavera de 1969, de un modo que von Economo no habría podido imaginar, de un modo que, de hecho, nadie habría podido imaginar o predecir, aquellos “volcanes extinguidos” volvieron a la vida […]” (14).

En Colombia hubo casos de esta encefalitis, como lo demuestra el informe de Roberto Franco en el *Repertorio de Medicina y Cirugía*, del cual se hablará más adelante. Como dato anecdótico, aunque de evidencia dudosa (8), Lieberman atribuye el parkinsonismo de Hitler y sus trastornos psiquiátricos al hecho de haber sufrido en su juventud la encefalitis de von Economo (15).

Gripe española en Colombia

La pandemia afectó varias ciudades del país en los últimos meses de 1918, principalmente en octubre y noviembre. Aunque algunos autores han

considerado que la primera y principal ciudad afectada fue Bogotá, hay registros en los que aparecen casos fatales a partir de septiembre en Cartagena:

> "[…] La Gaceta Médica en Cartagena registró 23 muertes por gripa, 21 en noviembre, 1 en diciembre y 1 en septiembre. Este último sería el primer caso reportado en las fuentes primarias consultadas, lo que indica que fue la Costa Caribe el lugar de ingreso de la pandemia de 1918 y no Bogotá, como hasta ahora se ha afirmado […]" (16).

Si bien se ha debatido sobre cuál fue el punto de ingreso de la pandemia al país, no hay duda de que la capital fue la más afectada en términos de morbilidad y mortalidad. En 1918, Bogotá contaba con 141.639 habitantes, la mayoría de ellos sometidos a condiciones económicas e higiénicas precarias. Se estima que entre el 60 y el 80 % de la población enfermó de gripa (alrededor de 100.000 habitantes) (16) y que hubo cerca de 1.500 personas fallecidas:

> "[…] Datos oficiales señalan que del 1 al 20 de octubre se presentaron 250 muertes, y durante los días 21 al 31 de octubre, 1.150 más, todas ellas atribuibles a la epidemia de gripa, siendo estas fechas las de mayor tasa de mortalidad reportada […]" (17).

Se postula que la altitud –Cundinamarca y Boyacá se encuentran ubicadas entre los 2.600 y los 3.000 metros sobre el nivel del mar– y las condiciones climáticas (temperatura media de 14 °C en Bogotá), favorecieron la mayor incidencia de la enfermedad y de complicaciones.

Prevención y tratamiento

La Junta Central de Higiene, máxima autoridad de higiene pública en Colombia en aquel entonces, presentó las siguientes apreciaciones el 23 de octubre de 1918:

> "[…] Tratándose de una enfermedad que se propaga con gran rapidez, favorecida por las condiciones climatéricas especiales y todavía no bien determinadas, la higiene no dispone, como en otras epidemias, de medios eficaces para detener su propagación y, por consiguiente, no se puede confiar en medidas administrativas para dominar la epidemia y solamente pueden aconsejarse prescripciones individuales, no para detener la epidemia sino para disminuir su gravedad y prevenir las complicaciones. Estas medidas aconsejadas por la ciencia, son:
>
> 1) Aislar, en cuanto fuere posible, los ancianos, niños y personas que sufren de enfermedades del aparato respiratorio, por ser más susceptibles al contagio.
> 2) Debe procurarse no estar cerca de un enfermo de gripa, pues las mucosidades de la nariz y de los bronquios que se desprenden de la tos y el estornudo llevan al contagio.
> 3) Los esputos y demás secreciones mucosas del enfermo deben recibirse en una vasija que contenga un líquido desinfectante, como una solución de formol al cinco por ciento, o carbonato de soda en la misma proporción.
> 4) Los enfermos de gripa deben estar abrigados y evitar los cambios de temperatura.
> 5) Todo enfermo de gripa, tanto para destruir el germen de su propio organismo y para impedir la contaminación, debe lavarse la boca y las fosas nasales con una solución antiséptica tibia, tales como solución boricada al cinco por ciento, agua oxigenada muy diluida, una parte de agua oxigenada por dos de agua hervida, u ocho gotas de tintura de yodo en un vaso de agua hervida,
> 6) Tanto para tratar la enfermedad como para prevenirla, está aconsejado el sulfato de quinina en dosis pequeñas, de veinte a treinta centigramos por la mañana y por la tarde,

> 7) Está igualmente indicado hacer uso de bebidas calientes, como infusiones de té, de tilo, etc. con una cucharada de Espíritu de Minderero […]" (18).

En lo referente a la prevención y el tratamiento de la gripa, llama la atención la recomendación médica de los enjuagues, por su gran capacidad germicida frente al agente de la enfermedad. Es por eso que los médicos en Medellín recomendaron utilizar como desinfectante de la nariz y la garganta, la siguiente fórmula magistral, como lo consigna el diario El Espectador en su edicición del 9 de noviembre de 1918:

> "[…] Mentol 2 gramos, Eucaliptol 10 gramos, Alcohol: 100 gramos. Rotular para inhalaciones. Todo individuo puede mantener en el bolsillo un frasquito de boca ancha con un poco de esta preparación para aspirarla frecuentemente; también puede usarla en el pañuelo […]".

En cuanto al empleo de sulfato de quinina, este aparece a finales del siglo XIX y en las primeras décadas del XX como una verdadera panacea para el tratamiento de muchas enfermedades: se utilizaba como analgésico, contra las fiebres, el paludismo, las caquexias de variada etiología y como tonificante, entre otros usos (19).

Complicaciones graves de la gripa y la encefalitis letárgica de von Economo en Bogotá

El 7 diciembre de 1918, el médico Marcelino Arango, quien era el presidente de la Junta Nacional Organizadora de la Lucha Antituberculosa, informaba que:

> "[…] Acaba de pasar la terrible epidemia de gripa que había causado numerosas víctimas, no sólo en esta Capital, sino en varias ciudades y poblaciones del país. Su acción devastadora se ha extendido a todas las capas sociales, sin respetar a las personas que gozaban de comodidades, ni a las que carecían de ellas. Todos por igual hemos sufrido su influencia y por lo mismo a todos nos incumbe trabajar porque (sic) no se repita y por atenuar sus funestas consecuencias. Sabido es que las complicaciones más graves de la gripa se presentan en el aparato respiratorio, y en la epidemia que pasó se pudo comprobar que las defunciones fueron producidas casi en su totalidad, por neumonías y bronconeumonías. Y si a esto se agrega que la enfermedad produce una acción depresiva sobre el sistema nervioso, es de suponer que muchos de los enfermos que escaparon de la muerte, han quedado notablemente debilitados y en condiciones propicias para adquirir varias enfermedades y, especialmente, la tuberculosis […]" (20).

Si bien esta mención de efectos depresivos sobre el sistema nervioso es inespecífica, no puede despreciarse, sobre todo teniendo en cuenta las variantes fenotípicas de la enfermedad mencionadas previamente, las cuales incluyen somnolencia y parkinsonismo e, incluso, síndromes catatónicos que podrían considerarse como síntomas o efectos "depresivos" o "debilitantes".

Roberto Franco reportó pacientes con encefalitis letárgica de von Economo (21) con amplia referencia a los diferentes cuadros clínicos. Uno de estos pacientes presentó la forma mesencefálica con compromiso del sueño (narcolepsia), del hipotálamo y de la hidratación (diaforesis, poliuria), así como disartria, disfagia y trastornos psíquicos, descripción que recuerda la forma somnolienta-oftalmopléjica descrita por von Economo.

Llama la atención que, en su artículo "Encefalitis Letárgica en Bogotá", aparecido en 1943 en la *Revista de Medicina y Cirugía*, J. Hernando Ordóñez

describe que se han presentado varios casos de esta encefalitis desde 1923: el primero, descrito por Roberto Franco, ya fue mencionado, y otros 15 casos más objeto de las observaciones clínicas del doctor Ordoñez, la mayoría de la forma somnolienta-oftalmopléjica de von Economo, de los cuales cinco pacientes murieron, es decir, el 33,3 %. No se describieron secuelas. Hasta donde se sabe, en Medellín no se reportaron casos de encefalitis letárgica de von Economo (22).

Epidemia de la gripa en Medellín

En Medellín, con condiciones de altitud y clima diferentes a las de Bogotá (una altitud de 1.538 metros sobre el nivel del mar y una temperatura media de 22 °C, con variaciones extremas de 8 grados hacia arriba y hacia abajo), no hay estaciones propiamente dichas, al igual que en toda la zona tórrida, y se alternan épocas de lluvia y de sequedad cada tres meses. En 1918, la ciudad contaba con 79.146 habitantes, 51.951 de los cuales vivían en la cabecera del municipio y 27.195 en sus seis fracciones (23).

En octubre de 1918, la Comisión Sanitaria del Municipio de Medellín, máxima autoridad sanitaria de la ciudad, al informarse de los terribles estragos producidos por la epidemia de gripa en la capital de la República y conociendo la imposibilidad de evitar su entrada a la ciudad, comenzó a tomar medidas preventivas en conjunto con la Dirección Departamental de Higiene y de la Gobernación del Departamento de Antioquia, con el fin de prevenir en cuanto fuere posible la repetición de las escenas de abandono, sufrimiento y muerte que tan frecuentemente se estaban dando en Bogotá.

A fines de ese mes, comenzaron a presentarse los primeros casos aislados de gripa en Medellín, por lo cual se dividió el casco de la ciudad en seis zonas con el ánimo de controlar la epidemia, entre ellas, El Poblado, La América, Belén y San Cristóbal. Para asistir a los enfermos hospitalizados, se solicitó el concurso de las Hermanas de la Caridad de la Presentación. Una de las primeras acciones de la Gobernación de Antioquia fue clausurar de manera inmediata los establecimientos de educación; también, consiguió que la Dirección de Instrucción Pública cediera el edificio de la Escuela Modelo (ubicada en la actual carrera Bolívar con calle La Paz) para abrir un 'hospital de gripa', el cual fue dotado en menos de 24 horas con todos los elementos necesarios para la atención de los enfermos. Este hospital se puso al servicio con 130 camas y su sala de hombres fue dirigida y atendida por el médico bacteriólogo Gabriel Toro Villa.

Sin embargo, el Hospital de la Escuela Modelo pronto se quedó corto ante el avance de la epidemia: durante los diez primeros días de noviembre de 1918, se incrementó de tal manera el número de enfermos, que fue necesario fundar otros dos hospitales, uno en la desocupada Plaza de Flórez y otro localizado en la calle de Pichincha. Se nombraron, entonces, nuevos médicos, enfermeros, vigilantes y agentes de policía, aunque se reportaron varias irregularidades en la atención en estos hospitales debidas al contagio de varios médicos y enfermeras con la enfermedad. Además, se contrató el despacho permanente de fórmulas con las boticas de Peña, Moderna, Fernández Quevedo, Junín, San José y Escobar.

A todos los médicos y practicantes que trabajaron en los tres hospitales, se les exigieron registros con los nombres de los enfermos asistidos en los que debían señalarse las complicaciones y defunciones. Cuando la epidemia estaba terminando, se trasladaron 39 enfermos de los tres hospitales de griposos al Hospital de San Juan de Dios de Medellín.

Para los primeros días de diciembre, la epidemia estaba controlada en esta ciudad y, una vez se dio por terminada, los tres edificios que se habían acondicionado como hospitales fueron rigurosamente desinfectados.

En los sesenta días que duró la epidemia en Medellín, se registraron 18.088 enfermos, de los cuales 56 fallecieron. Las complicaciones más frecuentes fueron hemorragia (sobre todo epistaxis, gastrorragias, enterorragias y metrorragias), bronconeumonía, otitis, algunos abortos y muchas enteritis (24).

En el informe del director de la Comisión Sanitaria de Medellín, no se especificó la etiología de las complicaciones de los enfermos fallecidos, pero llama la atención que las más frecuentes fueron de orden hemorrágico. Tampoco se registraron pacientes con "acciones depresivas sobre el sistema nervioso", como sí sucedió en Bogotá.

Conclusiones

La encefalitis letárgica de von Economo recibe su nombre de Constantino von Economo, quien hizo la primera descripción y caracterización clínica de la enfermedad en 1917. A partir de entonces, se han seguido describiendo casos de manera esporádica y se ha profundizado en el conocimiento de la etiología y la patología de esta complicación neuropsiquiátrica, que hoy se considera de origen autoinmunitario postinfeccioso. Dicha enfermedad alcanzó niveles de epidemia por su asociación con la gripe española, la cual afectó a miles de personas en diversos países, entre ellos Colombia, donde se reportaron los primeros casos de enfermos y muertos en 1918.

A los 100 años del ingreso de la gripe española al país, puede afirmarse que, según las fuentes investigadas, Bogotá fue la ciudad más afectada, probablemente por sus condiciones climáticas. En la capital se reportaron varias complicaciones graves e, incluso, algunos pacientes con encefalitis letárgica de von Economo, principalmente con la forma somnolienta-oftalmopléjica. En Medellín, no se reportaron casos de esta encefalitis.

Referencias

1. **Dale R, Church AJ, Surtees R, Lees A, Adcock JE, Harding B, *et al.*** Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. Brain. 2004;127:21-33. https://doi.org/10.1093/brain/awh008
2. **Kay Y, Uysal H, Akkoyunlu G, Sarikcioglu L.** Constantin von Economo (1876-1931) and his legacy to neuroscience. Childs Nerv Syst. 2016;32:217-20. https://doi.org//10.1007/s00381-015-2647-0
3. **Lutters B, Foley P, Kohler P.** The centennial lesson of encephalitis lethargica. Neurology. 2018;90:563-7. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005176
4. **Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK.** Experimenting on the past: The enigma of von Economo's encephalitis lethargica. J Neuropathol Exp Neurol. 2001;60:663-70. https://doi.org/10.1093/jnen/60.7.663
5. **Dourmashkin R, Dunn G, Castano V, Sherman McCall.** Evidence for an enterovirus as the cause of encephalitis lethargica. BMC Infect Dis. 2012;12:136-56. https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-136
6. **Hoffman LA, Vilensky JA**. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. Brain. 2017;140:2246-51. https://doi.org/10.1093/brain/awx177
7. **Vilensky JA, Gilman S, McCall S.** A historical analysis of the relationship between encephalitis lethargica and postencephalitic Parkinsonism: A complex rather than a direct relationship. Mov Disord. 2010;25:1116-23. https://doi.org//10.1002/mds.22908
8. **Salamano R.** Encefalitis de Von Economo (encefalitis letárgica o epidémica). Una enfermedad misteriosa. Arch Med Int. 2015;38:1135-44.

9. **Reid D, Scholtz C, Swash M.** Post-encephalitic Parkinsonism: Current experience. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981;44:670-6. https://doi.org/10.1136/jnnp.44.8.670
10. **Howard RS, Lees AJ.** Encephalitis lethargica. Brain. 1987;110:19-33
11. **Blunt SB, Lane RJM, Turyanski N, Perkin GD.** Clinical features and management of two cases of encephalitis lethargica. Mov Disord. 1997;12:354-9. https://doi.org/10.1002/mds.870120314
12. **Holt WL Jr.** Epidemic encephalitis: A follow up of 266 cases. Archives of Neurology & Psychiatry. 1937;38:1135-44.
13. **Duncan AG**. The sequelae of encephalitis lethargica. Brain. 1924;47:76-95.
14. **Sacks O.** Despertares. Barcelona: Editorial Anagrama, S.A.; 2005. p. 598.
15. **Lieberman A.** Adolf Hitler had post-encephalitic Parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 1996;2:95-103. https://doi.org/10.1016/1353-8020(96)00005-3
16. **Manrique F, Martínez A, Meléndez B, Ospina J.** La pandemia de gripe de 1918-1919 en Bogotá y Boyacá, 91 años después. Dynamis. 2009;13:287-307.
17. **Martínez M, AF, Manrique F, Meléndez B.** La pandemia de gripa de 1918 en Bogotá. Dynamis 2007;27:287-307.
18. **Lobo-Manuel N.** Oficio enviado al Sr. Gobernador de Cundinamarca por el Presidente de la Junta Central de Higiene el Bogotá 23 de octubre de 1918. Antioquia Gaceta Departamental. 1918;1466:10642.
19. **Del Baño R.** Historia de la tónica II, sulfato de quinina. Fecha de consulta: 26 de febrero de 2018. Disponible en: http://www.elclubdelgintonic.com/la-historia-de-la-tonica-ii/
20. **Arango M.** Circular Bogotá del 7 de diciembre de 1918. Antioquia Gaceta Departamental. 1919;1516:232.
21. **Franco RE.** Encefalitis letárgica. Repertorio de Medicina y Cirugía. 1923;15:19-28.
22. **Ordóñez JH.** Encefalitis letárgica en Bogotá. Presentación de casos clínicos. Repertorio de Medicina y Cirugía. 1943;2:233-57.
23. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Medellín en cifras, ciudad tricentenaria (1675- 1975). Bogota: La Regional; 1976. p. 33-4.
24. **Duque JM.** Informe correspondiente al mes de diciembre de 1915 enviado al Sr. Presidente del H. Concejo Municipal. Crónica Municipal de Medellín. 1919;242:1923-5.

Biomédica 2019;39:17-21
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4884

COMENTARIO EDITORIAL

Un siglo después de la ‘gripe española’: contribución de la Gran Guerra y conocimiento del genoma como herramienta para el control de la influenza

Laura Gómez[1], Luis Alberto Gómez[2]

[1] Escuela Colombiana de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Grupo de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia; Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

En el 2018 se cumplieron cien años de la pandemia de influenza de 1918. Ya es una costumbre referirse a esta pandemia como la ‘gripe española’, lo cual es impreciso, ya que en realidad se generó en los Estados Unidos de América, aunque causó millones de muertes en todo el mundo. Un siglo después de su aparición, y 10 años después de haberse superado la emergencia por la influenza H_1N_1 del 2009 iniciada en México, vale la pena que la comunidad científica, en especial la comunidad dedicada a la salud pública en el mundo, discuta sobre los factores determinantes de la aparición de una pandemia por influenza y sobre algunas herramientas indispensables para prepararse ante una emergencia de tal magnitud.

Aunque son muchos los factores sociales, económicos, demográficos, políticos, culturales, genéticos e inmunológicos que pueden determinar el surgimiento de una pandemia, y diversas las herramientas con las que contamos actualmente para enfrentar este tipo de emergencias, cuya revisión completa escapa al propósito de este manuscrito, nuestro objetivo es, en primer lugar, señalar que la pandemia de 1918 surgió como resultado de las condiciones sociopolíticas, económicas, de hacinamiento y de miseria propiciadas por la Primera Guerra Mundial y, en segundo lugar, señalar cómo el conocimiento de la biología molecular sobre los virus de influenza circulantes, que hoy se detectan y caracterizan mediante reacciones de amplificación, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y de secuenciación del genoma, contribuye de manera esencial al diagnóstico y a la vigilancia oportuna de la enfermedad que causan, así como a una mayor comprensión de la evolución molecular del virus de la gripe y el diseño de vacunas y modalidades terapéuticas, lo que, sin duda, ayudará a enfrentar de manera más eficaz una potencial epidemia de gripe mortal.

En 1917, los Estados Unidos de América entraron a participar en la Primera Guerra Mundial como aliados de Francia, unión que se fortaleció con el reclutamiento y la participación de tropas españolas y de otras partes del mundo (1,2). Con base en algunas fuentes primarias y secundarias de información y en la investigación realizada por la socióloga Beatriz Echeverri Dávila, es posible afirmar que la llamada ‘gripe española’ tuvo su verdadero origen en el campamento Funston en Kansas (3). Allí se concentraron cerca de 2.200 voluntarios españoles que lucharon en la Legión Extranjera francesa, de los cuales 954 eran jóvenes originarios de Cataluña (2). Asimismo, trabajadores portugueses y españoles se desplazaron a los países vecinos para abastecer temporalmente la demanda de los trabajadores nativos que habían ido a combate (3). Estos hechos históricos son parte de la información que permite entender algunas de las causas del carácter

Recibido: 20/08/18
Aceptado: 31/01/19
Publicado: 12/02/19

Citación:
Gómez L, Gómez LA. Un siglo después de la ‘gripe española’: contribución de la Gran Guerra y conocimiento del genoma como herramienta para el control de la influenza. Biomédica. 2019;39:17-21
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4884

Correspondencia:
Luis Alberto Gómez, Grupo de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 No 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 220 7700, extensión 1483
lgomez@ins.gov.co

expansivo de la influenza en aquella época. Con la participación de las tropas de Estados Unidos en la guerra, la 'gripe española' llegó a los centros de intercambio de información del ejército en el norte de Francia en 1917 (4) para, de allí, pasar a España, donde hubo cerca de ocho millones de enfermos en Madrid (5) a solo dos meses de haberse presentado en Estados Unidos y un mes después de afectar a Francia (3).

Fue tal el avance de la gripe que, aproximadamente, 18.900 soldados alemanes se infectaron (3), y pronto se extendió a China y Japón (5), como queda evidenciado en un informe firmado por el médico militar Cachie el 13 de mayo de 1918, en el cual señaló el inicio de la pandemia el 30 de abril entre los soldados indochinos (6), en tanto que, ya en abril de 1918, había llegado a México (Soto RA. Temporal and spatial distribution of the 1918 Spanish influenza in México. En: Academy C. (Ed.). Historical influenza pandemics: Lessons learned. Meeting and workshop abstracts. Copenhagen, Denmark; 2010. p. 24.).

En este contexto, la expansión de la gripe española en las distintas regiones y ciudades podría explicarse no solo a partir de la interacción y participación de los distintos cuerpos militares en la guerra, sino también por su ubicación geográfica (5), lo cual constituye un elemento clave de las estrategias de combate, refugio y cuidado de los soldados. En uno de los artículos de *El Heraldo* de Madrid, titulado "La enfermedad de Madrid", se hizo alusión a la importancia que adquirió la aglomeración y el hacinamiento de las personas para la rápida diseminación y el elevado nivel de contagio que adquirió la influenza, haciendo especial referencia a los soldados heridos que permanecían por largos periodos en condiciones precarias en los centros médicos de atención (2). En el artículo se sugería, además, que en Francia se localizaba un posible foco de infección e, incluso, el lugar de inicio de la pandemia, específicamente en la base del ejército en Étaples (campo de tránsito principal), pues allí se daban las condiciones ideales para la incubación del virus de la influenza debido a la reunión y acúmulo de personas, y a su convivencia con aves de granja o migratorias y con cerdos (4,5).

Otro aspecto estrechamente relacionado con el carácter pandémico que adquirió la influenza hace cien años, fue el aumento exponencial de la pobreza conforme progresaba la guerra, lo que afectó no solo a los militares sino también a la población civil, circunstancia que desencadenó problemas sanitarios por la falta de higiene de las personas. En esa época las medidas de prevención se enfocaron en la limpieza oral, nasal y de las manos; sin embargo, estas eran muy difíciles de llevar a cabo para quienes se encontraban en batalla o carecían de los recursos básicos. Todos estos factores socioeconómicos contribuyeron a la pandemia. Debido a la guerra, durante la primavera no hubo evidencia oficial de la presencia de la influenza en la mayoría de las naciones en combate, por lo que España, afectada por el contagio masivo de la gripe, fue uno de los primeros países que notificó la enfermedad, razón por la cual se adoptó el nombre de 'gripe española' (3).

No solo las condiciones de miseria, hacinamiento, desnutrición y viviendas inadecuadas contribuyeron y dieron pábulo a la enfermedad y a los focos de propagación, sino que también las características infecciosas y virulentas del virus de la influenza H_1N_1 circulante favorecieron su diseminación. Las pandemias de influenza son causadas por la introducción de virus que, generalmente, son subtipos nuevos para la población humana, que causan enfermedad y contra los cuales no se tiene inmunidad, o muy poca, y que se transmiten eficientemente de persona a persona y de un país a otro (7).

Estos nuevos virus surgen por dos mecanismos que no son mutuamente excluyentes: el reordenamiento de los segmentos genéticos y la transmisión entre especies. Los genomas de los virus de la influenza son cambiantes debido a su alta tasa de mutación y capacidad de reordenarse (2,8).

Los virus de la influenza pertenecen a la familia Ortomixoviridae. Contienen un genoma compuesto de ocho segmentos de ARN de cadena sencilla de sentido negativo y cada segmento codifica una o dos proteínas. Según la capacidad antigénica de sus moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), estos virus se clasifican en 16 subtipos HA (H_1-H_{16}) y nueve subtipos NA (N_1-N_9). La proteína HA es crítica para la unión del virus a los receptores celulares y para su fusión con las membranas del endosoma. La proteína NA es importante para la liberación del virus de las células infectadas, que luego pasa a infectar otras (8,9) y es, además, el blanco de acción de algunos medicamentos antivirales, como el oseltamivir y el sanamivir, entre otros.

Generalmente, las cepas de los virus pandémicos se originan de la asociación de genes de los virus de la influenza de las aves, de los cerdos y de los humanos, es decir, se trata de virus completamente nuevos que no han sido detectados anteriormente en la especie humana y se caracterizan por su gran capacidad para transmitirse entre personas, por lo cual se diseminan globalmente a la mayoría de los países e infectan a un considerable número de personas, especialmente a niños, adultos jóvenes y adultos mayores. La tasa de mortalidad por estos virus es variable (8,9). Debido a estas características, es necesario emplear pruebas moleculares sensibles y específicas para el diagnóstico y la confirmación del tipo de virus causante, las cuales constituyen herramientas poderosas y precisas para enfrentar este tipo de pandemias.

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) se considera la prueba de referencia para la detección molecular de virus de la influenza, debido a que es muy sensible y específica y, conjuntamente con la secuenciación (contenido y orden de nucleótidos) del genoma del virus, son herramientas moleculares esenciales para detectar e identificar los virus nuevos en las vías respiratorias de pacientes con el cuadro clínico y el nexo epidemiológico propios de la infección. Por lo general, se amplifican fragmentos específicos de los genes que codifican para la HA y la NA del virus de la influenza A en muestras de hisopado faríngeo y de tejido pulmonar, mediante RT-PCR convencional. La especificidad de los productos amplificados se confirma mediante análisis de secuencia (10,11).

Tanto las epidemias como las pandemias tienen impactos económicos sustanciales debido a los altos costos de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, así como a los originados por el ausentismo laboral, la atención médica y las hospitalizaciones. Por lo tanto, un diagnóstico rápido y un detallado conocimiento de los mecanismos que determinan la patogenia y la transmisión entre las especies y dentro de ellas, combinados con medidas preventivas y terapéuticas, son elementos críticos para el control de las infecciones por el virus de la influenza (10).

Una potencial limitación de los métodos basados en la PCR es que pueden arrojar falsos negativos debido a eventuales cambios en la secuencia del genoma viral, lo que es particularmente relevante para la detección de virus nuevos. Por lo tanto, el uso de diferentes metodologías, como la construcción de bibliotecas y la secuenciación parcial o total del genoma del virus, permite confirmar los casos sospechosos, así como tipificar las muestras de virus de la influenza de tipo A que no sean detectables con los estuches diagnósticos comerciales basados en la PCR (11).

El análisis de las secuencias del genoma viral es importante por varias razones. Desde la perspectiva de la prevención y el control de la influenza, se requiere de una cuidadosa vigilancia de la circulación del virus, así como de eventuales cambios a formas más o menos virulentas. Desde una perspectiva científica, la oportunidad de observar la evolución viral en tiempo real, lo cual es posible con la secuenciación, puede proporcionar información oportuna para detectar los factores que determinan su patogenia y transmisibilidad.

Asimismo, esta información es importante para deducir y vigilar si hay cambios en la secuencia que aporten información para entender las adaptaciones virales en los humanos, así como para el desarrollo y mejoramiento de los medicamentos antivirales, el estudio de la potencial resistencia a los medicamentos y el desarrollo de vacunas para el control de este tipo de pandemias.

Por lo tanto, deben vigilarse los cambios en la secuencia que puedan estar asociados con una mayor patogenia y capacidad infecciosa, y con la constitución de segmentos del genoma de diferentes linajes (porcino, aviario y estacional, entre otros) (9); esto podría usarse cuando hay coinfección y un posible reordenamiento de dos tipos de virus para subtipificar las cepas individuales y los potenciales reordenamientos de los diversos serotipos resultantes de otros más complejos (9). Ello plantea la necesidad de continuar desarrollando herramientas moleculares que faciliten la detección de este tipo de cambios, como los microarreglos, la PCR múltiple, la secuenciación de nueva generación y los ensayos de proteómica, entre otros (Gómez LA. Genoma humano y salud pública. En: Malagón-Londoño G, Moncayo-Medina A, editores. Salud pública. Perspectivas. Tercera edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2019. En prensa).

Entre las lecciones aprendidas de este tipo de pandemias está el conocimiento de algunos factores que contribuyen a la diseminación del virus de la influenza, así como la utilidad de la biología molecular para detectar y caracterizar de manera oportuna y rápida los virus circulantes. El análisis de los factores determinantes mencionados y el uso de las herramientas moleculares disponibles son acciones esenciales porque generan la información necesaria que, al ser compartida nacional e internacionalmente, contribuye a estar mejor preparados para la atención y el control oportunos de tales pandemias.

Referencias

1. **Ferro M.** La Gran Guerra 1914-1918. Madrid: Alianza Editorial; 2014. p. 9.
2. **Gallo MI.** La prensa madrileña de información general ante la epidemia de gripe de 1918-19. Medicina & Historia: Revista de Estudios Históricos de las Ciencias M*édicas*. 1995, número 57, p. 1-16.
3. **Dávila BE.** La gripe española. La pandemia de 1918-1919. Madrid, España: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1993. Número 132, p. 102
4. **Milne I.** Professor John Oxford on the 1918-1919 influenza pandemic (May 17, 2010). Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2018. Disponible en: https://puesoccurrences.wordpress.com/2010/05/17/professor-john-oxford-on-the-1918-1919-influenza-pandemic/
5. **Ansart S, Pelat C, Boelle PY, Carrat F, Flahault A, Valleron AJ.** Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe. Influenza Other Respir Viruses. 2009;3:99-106. https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00080.x
6. **Erkoreka A.** Origins of the Spanish influenza pandemic (1918-1920) and its relation to the First World War. J Mol Genet Med. 2009:3:190-4.
7. **Ayora-Talavera G.** Influenza: historia de una enfermedad. Revista Biomédica. 1999;10:57-61.

8. **Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y.** Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev. 1992;56:152-79.

9. **Jang J, Bae SE.** Comparative co-evolution analysis between the HA and NA genes of influenza A virus. Virology (Auckl). 2018;9:1178122X18788328. https://doi.org/10.1177/1178122X18788328

10. **Ghedin E, Sengamalay NA, Shumway M, Zaborsky J, Feldblyum T, Subbu V, *et al*.** Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. Nature. 2005;437:1162-6.

11. **Richt JA, Lager KM, Clouser DF, Spackman E, Suárez DL,Yoon KJ.** Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assays for the detection and differentiation of North American swine influenza viruses. J Vet Diagn Invest. 2004;6:367-73. https://doi.org/10.1177/104063870401600501

Biomédica 2019;39:22-32
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4438

PRESENTACIÓN DE CASO

Un caso de síndrome de embolia grasa: tratamiento y rehabilitación neurológica y cognitiva

José Daniel Villegas, María Camila Zapata, María Camila Jaramillo, Estefanía Orozco, Juan Camilo Suárez

Línea de Investigación en Discapacidad, Grupo de Investigación en Salud Pública, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Se reporta el proceso de recuperación y rehabilitación neurológica y cognitiva de una mujer joven que desarrolló un síndrome de embolia grasa con repercusiones neurológicas, después de sufrir un politraumatismo.
La paciente era una mujer de 21 años de edad con fractura cerrada de húmero y fémur izquierdos, que presentó un síndrome de embolia grasa, neumotórax izquierdo e hipertensión pulmonar, en las primeras 24 horas después de un accidente. Estuvo hospitalizada un mes y quedó con varios déficits neurológicos centrales, como infartos 'lacunares' y necrosis cortical laminar occipital, así como limitaciones en la bipedestación, la marcha, la visión y las funciones cognitivas.
A partir del primer mes después del alta hospitalaria, se comenzó un proceso integral de rehabilitación neurológica y cognitiva en casa, y posteriormente, en una unidad médica de rehabilitación. Durante los primeros dos años después del accidente, la paciente recibió estimulación sensorial, sensoperceptiva y motora, así como rehabilitación motora y visual intensiva. Una vez se recuperó físicamente, se inició un proceso de rehabilitación neuropsicológica. Seis años después del accidente, la paciente terminó sus estudios universitarios y hoy está laboralmente activa.
El proceso de rehabilitación neurológica es complejo, individual y difícil, aunque no imposible, y no se puede estandarizar un patrón de recuperación para todos los pacientes. Si bien existe la recuperación espontánea, la cual se da en los primeros seis meses, el caso aquí reportado demuestra que, en la fase crónica, la recuperación se puede lograr, pero requiere de evaluaciones y técnicas coordinadas de rehabilitación neurológica.

Palabras clave: fracturas del fémur; manifestaciones neurológicas; embolia grasa; recuperación de la función; rehabilitación neurológica; salud de la persona con discapacidad.

A case report of fat embolism syndrome: Treatment and neurological and cognitive rehabilitation

We report the neurological and cognitive recovery and rehabilitation process in a young woman who developed a fat embolism syndrome with neurological repercussions secondary to multiple trauma.
The patient was a 21-year-old woman with a closed fracture of the left humerus and femur. She developed fat embolism syndrome, left pneumothorax and pulmonary hypertension in the first 24 hours after the accident. After one month of hospitalization, the patient had several central neurological deficits such as lacunar infarcts and occipital laminar cortical necrosis, as well as limitations in standing, walking, vision, and cognitive functions.
An integral process of neurological and cognitive rehabilitation--first at home and later in a medical rehabilitation unit-- was carried out from the first month after being released from the hospital. During the first two years after the accident, the patient received sensory and motor stimulation, motor rehabilitation, and intensive visual rehabilitation. Once recovered physically, a process of neuropsychological rehabilitation began. Six years after the accident, the patient finished her university studies and she is working actively.
The neurological rehabilitation process is complex, individual and difficult, but not impossible, and a recovery pattern cannot be standardized for all patients. Although there is spontaneous recovery, which occurs in the first six months, the case here reported shows that in the chronic phase recovery can be achieved but requires evaluations and coordinated techniques of neurological rehabilitation.

Key words: Femoral fractures; neurologic manifestations; fat embolism; recovery of function; neurological rehabilitation; health services for persons with disabilities.

Recibido: 02/04/18
Aceptado: 18/06/18
Publicado: 18/06/18

Citación:
Villegas JD, Zapata MC, Jaramillo MC, Orozco E, Suárez JC. Un caso de síndrome de embolia grasa: tratamiento y rehabilitación neurológica y cognitiva. Biomédica. 2019;39: 22-32
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4438

Correspondencia:
Juan Camilo Suárez, calle 78 B Nº 72 A-109, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 448 8388, extensión 19332
juanca.suarez@upb.edu.co

Contribución de los autores:
Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del manuscrito, el análisis e interpretación de los datos de la paciente, y la redacción del manuscrito.

Financiación:
Línea de Investigación en Discapacidad, Grupo de Investigación en Salud Pública, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El síndrome de embolia grasa es la alteración que se produce en uno o más órganos por el desplazamiento de partículas grasas después de la fractura de uno o más huesos largos del esqueleto apendicular. Generalmente, compromete la microcirculación pulmonar produciendo bloqueo vascular, puede afectar otros órganos como el cerebro, la retina y la piel, y ocurre en las primeras 24 horas de la lesión (1). En términos sencillos, la embolia grasa es la presencia de partículas de grasa en la microcirculación, con consecuencias clínicas o sin ellas (2), y el síndrome de embolia grasa es la manifestación grave y sistémica de los émbolos grasos en la microcirculación (3). Este síndrome se asocia, principalmente, con el traumatismo ortopédico (3), pero se ha reportado también en casos de trasplante de médula ósea, osteomielitis, liposucción, pancreatitis e hígado graso por alcohol (4).

El síndrome de embolia grasa fue descrito por Zenkeren en 1862 en un paciente que sufrió una lesión por aplastamiento grave (3,5). En 1865 Wagner atribuyó el contenido de grasa en los pulmones a la médula ósea y asoció el síndrome de embolia grasa con las fracturas (6). La caracterización clínica del síndrome se atribuye a von Bergmann en 1873 (7). En 1914 Tanton propuso la primera medida para prevenirlo: la inmovilización adecuada de las fracturas (5). Entre 1970 y 1974, se establecieron los criterios clínicos de Gurd y Wilson (4,8).

La incidencia del síndrome de embolia grasa es variable debido a la ausencia de criterios uniformes y reproducibles en el campo asistencial. Se reportan incidencias de 0,25 % y hasta de 35 % de síndrome de embolia grasa postraumático (6,9,10). En un estudio en Estados Unidos, en el cual se revisaron 928 millones de registros clínicos de pacientes dados de alta tras hospitalizaciones cortas, se reportó una prevalencia de 0,004 % (11), y en 21 millones de pacientes que presentaron fracturas aisladas de fémur (excepto cuello), tibia, peroné, pelvis, costillas, húmero, radio y cúbito, la incidencia de este síndrome fue de 0,12 % (11). Los pacientes con fracturas múltiples del fémur (excluido el cuello) presentaron una incidencia mayor en comparación con quienes sufrieron fracturas aisladas de fémur (1,29 *Vs*. 0,54 %) (11).

Se ha reportado que el síndrome de embolia grasa es más frecuente en pacientes jóvenes, entre los 10 y los 40 años de edad, que en pacientes mayores de 40 años (11,12). Sin embargo, algunos autores señalan que su incidencia en menores de 10 años es hasta cien veces menor que en adultos (13,14).

Las tasas reportadas de mortalidad por síndrome de embolia grasa se encuentran entre 7, 15 y 20 % (14-16). Colombia y Latinoamérica carecen de cifras estadísticas sobre este síndrome. El pronóstico de la embolia grasa cerebral es favorable, la mortalidad fluctúa entre el 5 y el 15 %, y se ha reportado la recuperación cognitiva completa a los cuatro meses (17).

La fisiopatología del síndrome de embolia grasa sigue siendo estudiada, y para explicarla se barajan dos hipótesis (3,6): la mecánica y la bioquímica. La hipótesis mecánica postula que el trauma induce una liberación de partículas grasas derivadas de la médula ósea, que tienen potencial protrombótico y proinflamatorio. La obstrucción sistémica, predominantemente en el lecho pulmonar, genera un incremento de la agregación plaquetaria y de la formación de fibrina, lo que lleva a la disfunción pulmonar, compromete el proceso de respiración y perfusión, produce hipoxia o hipoxemia e, incluso, infartos en el parénquima pulmonar.

Por otra parte, la hipótesis bioquímica propone que la liberación de ácidos grasos mediada por la ciclasa del adenilato induce la activación de la lipasa de lipoproteínas que hidroliza triglicéridos, y forma glicerol y ácidos grasos libres. Estos últimos producen daño directo en los neumocitos y en las células endoteliales pulmonares, generando como reacción un incremento en la permeabilidad y la inactivación del surfactante, así como la activación de múltiples cascadas bioquímicas (factor activador de plaquetas, fosfolipasa A2, serotonina y óxido nítrico) que, en última instancia, resulta en dificultad respiratoria.

La presentación clásica de este síndrome cursa con la tríada de hipoxia, petequias y alteración del estado mental (18). El síndrome de dificultad respiratoria es su característica más importante y, a menudo, la única, en tanto que las petequias se observan predominantemente en la región torácica, axilar y en la conjuntiva ocular (19). En el cerebro, las embolias de pequeñas y múltiples partículas de grasa causan hemorragias petequiales extensas e infartos 'lacunares' que comprometen la sustancia blanca y la gris y, en algunos casos, logran producir infartos más grandes. Sin embargo, los síntomas neurológicos que se presentan suelen ser transitorios y van desde los focales hasta la encefalopatía global (20). Las complicaciones neurológicas del síndrome de embolia grasa pueden llegar, incluso, hasta el coma con signos de convulsión focal o sin estos.

El diagnóstico del síndrome de embolia grasa es clínico, puesto que no existen exploraciones que permitan otro tipo de diagnóstico más certero. En este sentido, en las últimas décadas se han planteado diversos criterios diagnósticos, siendo los de Gurd y Wilson (8) los más aceptados (21) desde la década de 1970.

Se reporta el caso de una mujer joven que presentó un síndrome de embolia grasa con repercusiones cognitivas y neurológicas (motoras y sensoriales) después de sufrir politraumatismo por fractura del fémur y el húmero izquierdos. La paciente se recuperó tras un largo proceso de rehabilitación neurológica. Si bien en muchos de los artículos especializados se plantea que el pronóstico general es favorable (20,22), la información disponible no es suficiente en cuanto al pronóstico y la recuperación de los déficits neurológicos producidos por este síndrome.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 21 años de edad, deportista de alto rendimiento sin antecedentes médicos de importancia, que sufrió un accidente de tránsito cuando conducía bicicleta en el área rural del departamento de Antioquia, Colombia. La paciente no perdió la conciencia tras el accidente y presentó trauma en el brazo, el antebrazo, la pelvis y el muslo izquierdos. Fue trasladada a un centro de salud de primer nivel, en donde se reportó una puntuación de 15/15 en la escala de coma de Glasgow, deformidad en el brazo y el muslo izquierdos, e impresión diagnóstica de fractura de fémur y húmero. Se le administró morfina, tramadol y metoclopramida, y no se hizo una adecuada inmovilización femoral. Posteriormente, fue remitida a un hospital de tercer nivel de Medellín, al cual ingresó en malas condiciones generales, con 4/15 en la escala de Glasgow, disminución de la saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO_2) de 87 % y relativa estabilidad hemodinámica (frecuencia cardiaca: 93 latidos por minuto; presión arterial: 120/83 mm Hg; frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto). Requirió intubación traqueal y fue internada de urgencia en la unidad de cuidados intensivos por broncoaspiración aguda.

A las dos horas del ingreso a esta unidad, se le hizo una tomografía computarizada (TC) de cráneo, la cual no reveló alteraciones; en la TC de abdomen, se observó fractura del polo inferior del riñón izquierdo con hematoma encapsulado y en los rayos X de las extremidades, se evidenció una fractura cerrada del fémur y del húmero izquierdos, sin compromiso articular.

La paciente fue sometida a cirugía urgente para suturar el polo renal izquierdo y colocar un tutor en su miembro inferior izquierdo. Los resultados de los exámenes de laboratorio evidenciaron leucocitosis con neutrofilia, bandemia mayor de 13 %, proteína C reactiva de 3,4 mg/L, pruebas de coagulación normales, fibrinógeno de 489 mg/dl, ácido láctico de 2,6 mmol/L y creatinina de 0,6 mg/dl; los gases arteriales revelaron una acidosis metabólica y requirió fármacos vasopresores.

En el primer día en la unidad de cuidados intensivos, la paciente presentó neumotórax izquierdo con enfisema subcutáneo y, 18 horas más tarde, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y aumento de los reactantes de la fase aguda, por lo que requirió tratamiento antibiótico. Se le diagnosticó hipertensión pulmonar grave con presión sistólica de la arteria pulmonar de 81 mm Hg, la cual persistió durante toda la hospitalización. En los días siguientes la paciente presentó inestabilidad respiratoria a pesar de la asistencia respiratoria mecánica. En los rayos X de seguimiento se detectaron infiltrados en los cuatro cuadrantes pulmonares, con saturación de oxígeno de hasta 25 %, coagulopatía con trombocitopenia (plaquetas: 49.000 x 10^9/L), y anemia (hemoglobina de 6,5 g/dl) que requirió transfusión de glóbulos rojos y aféresis de plaquetas. Durante la primera semana en la unidad de cuidados intensivos se contempló la posibilidad de suspender la asistencia respiratoria mecánica, pero la familia insistió en que se mantuviera.

En el día 14 de hospitalización los resultados de los exámenes neurológicos evidenciaron reflejo corneano del lado derecho mas no en el izquierdo, ausencia del reflejo de la tos y de movilidad en las extremidades ante el estímulo, reflejo plantar flexor bilateral neutro, taquicardia, hipertensión arterial y midriasis que no respondió al bolo de fentanilo ni al de manitol, por lo que se sospechó una posible embolia grasa masiva. Se hizo una segunda TC de cráneo que evidenció cambios cerebrales indicativos de embolia grasa y no de encefalopatía hipóxica isquémica.

En el día 19 de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, la condición neurológica y los parámetros respiratorios de la paciente comenzaron a mejorar lentamente, pero de forma notable. En el electroencefalograma de superficie, se observaron ondas alfa y delta sugestivas de encefalopatía hipóxica isquémica. En el día 29 la paciente abrió los ojos de manera espontánea y se inició el tratamiento con oxígeno nebulizado hasta el momento en que ya no requirió asistencia respiratoria mecánica. Fue trasladada a una sala de atención general donde permaneció un mes y diez días, momento en el que se le dio de alta.

En el momento del egreso la paciente solo presentaba respuestas básicas, como la risa social, su nivel de conciencia era mínimo, su lenguaje no era expresivo, podía hacer seguimiento visual pero no podía mover las extremidades de forma voluntaria, y se mantenían la traqueostomía y la gastrostomía.

Pasado el primer mes tras el alta, la paciente fue evaluada medicamente para iniciar el proceso de rehabilitación neurológica y se reportó que permanecía postrada en cama, su interacción con el medio era limitada, seguía sin movimiento voluntario en las extremidades, abría los ojos de

forma espontánea y no podía hablar. Se le hizo una resonancia magnética cerebral que sugirió la presencia de daño axonal difuso, pero el hallazgo no fue concluyente dado que fue necesario utilizar secuencias rápidas por las condiciones de la paciente (figura 1).

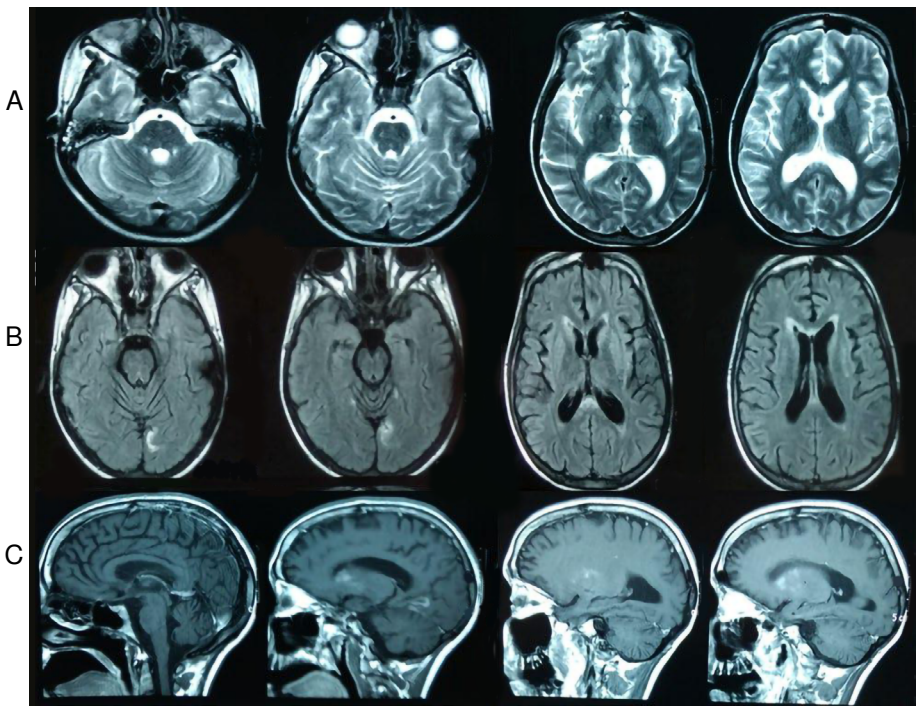


Figura 1. Resonancia magnética posterior a la hospitalización

A. De izquierda a derecha: resolución de edema cerebral, infartos 'lacunares' en puente, núcleos de la base y tálamos. **B.** De izquierda a derecha: necrosis cortical laminar bilateral en corteza occipital (mayor compromiso izquierdo) y cambios en la señal del esplenio del cuerpo calloso (con gandolinio). **C.** De izquierda a derecha: infartos 'lacunares' en ganglios de la base y necrosis cortical laminar de predominio occipital izquierdo (con contraste)

Con el apoyo de la familia, de los terapeutas y de los médicos, se inició desde ese momento estimulación sensorial, sensoperceptiva y motora durante dos meses en casa, con lo cual se logró dar comienzo a un proceso de rehabilitación intensivo (cinco horas diarias de lunes a viernes, durante un mes) en un centro de rehabilitación de Medellín, donde se utilizaron técnicas de neurorrehabilitación motora y sensorial a cargo de un equipo interdisciplinario de terapeutas y médicos. Con ellas, la paciente logró recuperar la marcha entre el tercer y el cuarto mes después del egreso hospitalario.

En este primer proceso se utilizaron el entrenamiento conductual, la manipulación de estímulos y la repetición para estimular el cerebro de la paciente de manera que volviera a aprender varias tareas (23). Además, se emplearon tratamientos no farmacológicos, como estimulación periférica y terapia de movimiento inducido por restricción (*Constraint-Induced Movement Therapy*, CIMT) (24,25). Entre el cuarto mes, cuando la paciente comenzó a caminar nuevamente, y el año a partir del alta hospitalaria, recibió dos ciclos de CIMT con un intervalo de, por lo menos, seis meses. Cada ciclo de CIMT consistió en la restricción mediante un chaleco especial del movimiento voluntario de la extremidad superior derecha (mano, antebrazo y brazo) durante 90 % del tiempo de vigilia a lo largo de 14 días y en una rutina intensiva, supervisada y repetitiva de práctica concentrada de entrenamiento físico y actividades con el lado del cuerpo más afectado, es decir, la extremidad superior izquierda, durante cinco horas al día, por lo menos (24).

Durante el primer año de recuperación, además de la rehabilitación motora, se comenzó la rehabilitación visual intensiva, ya que se detectó compromiso neurológico de la visión. Se empleó la técnica de oclusión óptico-funcional (26), la cual consiste en la utilización de un parche ocular de restricción en el ojo con mejor visión durante 14 días y 50 horas de estimulación visual intensiva y supervisada en el ojo afectado. Con dicho proceso, la paciente mejoró la percepción y la agudeza visuales, así como la coordinación viso-espacial hasta lograr una agudeza visual de cerca de 20/125 con corrección en el ojo izquierdo y de 20/500 en el ojo derecho.

Un año y dos meses después del alta hospitalaria se le hizo una prueba neuropsicológica, la cual evidenció disfunción ejecutiva, trastorno en el almacenamiento y evocación de la información verbal, trastorno de atención (selectiva, visual, auditiva y alternante), apraxia constructiva y alteración viso-perceptual. Además, la paciente presentaba apatía, anosognosia parcial, irritabilidad y limitada capacidad de juicio.

Se iniciaron, entonces, la terapia de rehabilitación neuropsicológica para el déficit cognitivo y la terapia fonoaudiológica centrada en el habla y el lenguaje, y se continuó con las fisioterapias motora y sensorial de soporte. En las sesiones de rehabilitación neuropsicológica, se emplearon rehabilitación viso-espacial, la terapia cognitivo-lingüística, corrección de apraxias, y entrenamiento de la memoria y las habilidades de atención. En la figura 2 se presenta la resonancia magnética de seguimiento.

En el examen físico de la paciente, realizado seis años después del accidente, los especialistas en rehabilitación neurológica reportaron una persona consciente, orientada en las tres esferas, con lenguaje comprensivo y coherente. En la evaluación cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) su puntaje fue de 25. Presentaba integridad de los 12 nervios craneales, una leve alteración en la marcha, con dificultad para la movilidad de la extremidad inferior izquierda, aunque sin necesidad de apoyo para caminar, una fuerza de 5/5 en las extremidades superiores y de 4+/5 en las inferiores, así como coordinación, sensibilidad y tono normales, reflejo rotuliano exaltado, reacción plantar neutra bilateral y el fijador de Hoffman se había retirado. La paciente presentaba clonus agotable en la extremidad inferior izquierda, y ya había logrado terminar una carrera tecnológica.

Ocho años después del accidente la paciente fue sometida a evaluaciones de neurología clínica y rehabilitación neurológica, y los resultados indicaron que tenía autonomía para las actividades básicas, aunque requería ayuda para algunas actividades instrumentales (por ejemplo, manejar el computador). Hoy trabaja en el negocio familiar. Su puntaje en el *Mini-Mental State Examination* es de 29 sobre 30, y de 26 en el MoCA. Persistía un defecto pupilar aferente en el ojo derecho por atrofia óptica de predominio derecho, y su agudeza visual de lejos en el ojo derecho era de 20/400 y de 20/80 con corrección en el izquierdo. Su fuerza en miembros inferiores continuaba siendo de 4+/5 (paraparesia espástica leve de predominio izquierdo), y presentaba hiperreflexia rotuliana y clonus agotable en el pie izquierdo, pero sin temblor en acción ni en reposo. Su coordinación bimanual era normal y no tenía contracturas musculares ni patrón flexor en las extremidades. La paciente lograba caminar en puntas y talones, presentaba taquilalia y disartria central moderadas y, a nivel cognitivo, predominaba una amnesia anterógrada de evocación de la información y un trastorno de leve a moderado de la función ejecutiva.

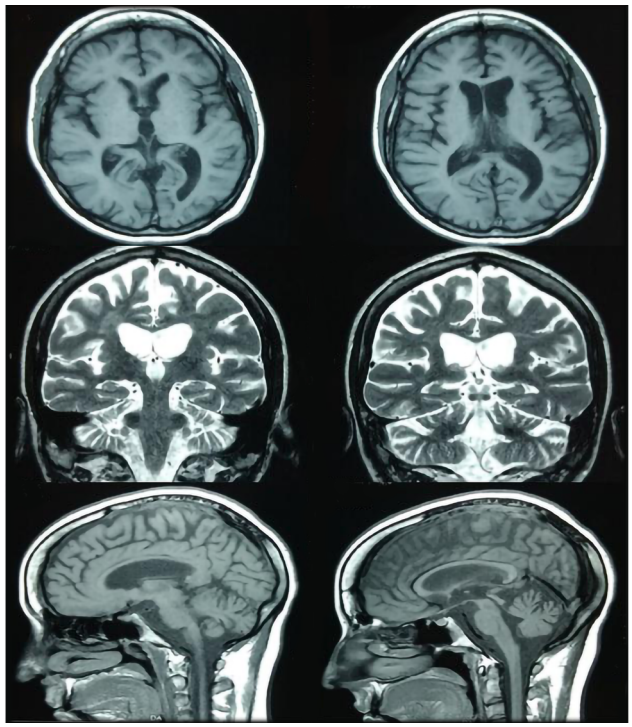


Figura 2. Resonancia magnética de control cinco años después del síndrome de embolia grasa. Se observan cambios retráctiles difusos en el parénquima encefálico, ventriculomegalia compensatoria y malacia occipital izquierda con gliosis.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación y la autorización de la paciente para publicar su caso.

Discusión y conclusiones

El síndrome de embolia grasa es una condición clínica potencialmente mortal que se presenta usualmente entre las 24 y las 72 horas después del trauma (18). En el presente caso fue de rápida aparición (menos de 12 horas).

La enfermedad ocurre generalmente por el efecto oclusivo de los émbolos grasos en las arteriolas de la circulación cerebral y el efecto citotóxico de los ácidos grasos libres que aumentan la permeabilidad capilar. Ambos mecanismos provocan microinfartos que se acompañan con edema y microhemorragias (27). Este síndrome debe sospecharse sobre todo en adultos jóvenes que han sufrido fractura de pelvis o de huesos largos, con un deterioro neurológico rápido en ausencia de trauma craneoencefálico, aunque las lesiones o traumas craneales no descartan esta condición (22).

Se han descrito varios factores de riesgo para el síndrome de embolia grasa (6,11,18): ser de sexo masculino, tener entre 10 y 39 años, haber sufrido fracturas múltiples, cerradas y de origen traumático no tratadas quirúrgicamente o tratadas con demora (en especial, en los miembros inferiores), presentar hipovolemia con el trauma, disminución de la reserva cardiopulmonar, fractura bilateral de fémur, fracturas de diáfisis femorales, lesión pulmonar asociada, fractura femoral reducida con clavo intramedular fresado y no fresado, procedimientos quirúrgicos bilaterales o reemplazo articular con prótesis de gran tamaño.

La paciente de este caso presentó algunos de los factores de riesgo para el síndrome de embolia grasa, pues tenía 21 años, presentaba fracturas múltiples (fractura cerrada de humero y fémur izquierdos sin compromiso articular) y fractura cerrada de origen traumático en miembros inferiores (fractura de diáfisis femoral izquierda). Llama la atención que la paciente no

presentó un estado postraumático hipovolémico inicial hasta que fue recibida en el hospital de tercer nivel. Debe señalarse que tenía una elevada reserva cardiopulmonar, pues se trataba de una deportista de alto rendimiento, y el traumatismo inicial no comprometió los pulmones, pero sí el polo renal inferior izquierdo, con un hematoma encapsulado. No obstante, ninguno de los factores de riesgo relacionados con la cirugía se cumplía en la paciente.

La búsqueda de artículos sobre otros casos similares, en especial en mujeres deportistas de alto rendimiento que presentaran fractura renal y fractura femoral unilateral cerrada, no arrojó resultados. En la literatura revisada, tampoco se encontraron datos o explicaciones sobre el posible efecto de los medicamentos recibidos en pacientes con fractura de hueso largo y síndrome de embolia grasa con compromiso neurológico, cuestión pertinente, ya que la paciente recibió morfina, tramadol y metoclopramida.

El diagnóstico del síndrome de embolia grasa es clínico y se ha descrito una tríada clásica de disfunción neurológica, petequias y dificultad respiratoria que no se presenta en todos los pacientes, por lo que su ausencia no lo descarta. La paciente de este caso solo presentó dos de los tres elementos de la tríada (compromiso neurológico y respiratorio). En cuanto al compromiso cerebral debido al síndrome de embolia grasa, este ocurre en 0,9 a 2,2 % de los casos (28). La resonancia magnética es de gran utilidad para ayudar a confirmar el diagnóstico de síndrome de embolia grasa cerebral y para descartar otras causas de deterioro neurológico; los hallazgos se caracterizan por manchas brillantes en un campo oscuro, el llamado 'patrón en campo de estrellas' (22).

La paciente se mantuvo consciente desde el momento del accidente hasta el inicio del compromiso neurológico (Glasgow de 4/15 al ingresar al hospital de tercer nivel). La historia del inicio de los síntomas es crítica para diferenciar entre una lesión axonal difusa (deterioro inmediato en el nivel de conciencia después del trauma) y una embolia grasa cerebral (disfunción neurológica después de un intervalo de lucidez), más si se trata de pacientes con politraumatismos en quienes es difícil la extubación, y que presentan taquicardia y fiebre persistentes (20). Si bien en el caso reportado la primera resonancia magnética cerebral se tomó en el momento del alta hospitalaria, la literatura médica señala que en la embolia grasa las imágenes muestran inicialmente hemorragias petequiales más extensas y muy pequeñas ubicadas difusamente en la sustancia blanca, la corteza, los ganglios basales y el cerebelo (20).

El tratamiento del síndrome de embolia grasa es principalmente de soporte y, antes de considerar la suspensión de dichas medidas, debe esperarse un mes a partir del momento en que se presenta la lesión y a que en la resonancia magnética cerebral no se observen signos de mejoría (29). Este tiempo no es un criterio único para decidir la terminación del tratamiento, dado que en algunos casos se ha requerido asistencia respiratoria durante un periodo mayor y los pacientes se han recuperado completamente (18).

Es fundamental el reconocimiento temprano de este síndrome, puesto que, a pesar de la gravedad que entraña, el pronóstico es favorable con cuidados intensivos y rehabilitación (22). La prevención secundaria del daño neurológico debido a la hipoxia es fundamental durante el manejo en la unidad de cuidados intensivos para evitar déficits permanentes (22). No se encontró información contundente sobre los índices de recuperación visual, cognitiva, motora y psicológica después del síndrome de embolia grasa.

En algunos reportes de caso, se han descrito déficits neurológicos como disartria, alteración de la memoria y la concentración, déficit visual leve, escotoma central, parálisis facial, espasticidad, debilidad muscular e hiperreflexia (18,22,29).

En contraste con otros casos reportados, este fue excepcional en el sentido de que la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue prolongada, se consideró desconectar a la paciente durante la primera semana dada su indiscutible gravedad, y las imágenes diagnósticas evidenciaron un espectro de déficits neurológicos centrales, desde infartos 'lacunares' y necrosis cortical laminar hasta cambios retráctiles y gliosis del parénquima cerebral. El tiempo de recuperación y de rehabilitación fue mayor de un año, lo que contrasta con lo descrito en otros informes de caso, en los que los procesos se extendieron durante varias semanas y hasta seis meses (20,22,29).

Si bien no hay un protocolo estándar de rehabilitación neurológica y cognitiva para pacientes con síndrome de embolia grasa, el equipo responsable del proceso de recuperación de la paciente empleó varias estrategias de neurorrehabilitación intensiva, rehabilitación motora y visual, utilizando técnicas de restricción e intensidad masiva (como la CIMT y la oclusión óptico-funcional) (24,26), de estimulación sensorial periférica, fonoaudiológica y neuropsicológica basadas en principios de intensidad y progresión (30), como la CIMT (31), y de seguimiento continuo de las reacciones del paciente (30). Se emplearon varias técnicas de rehabilitación neurológica no farmacológica (25) orientadas a promover los mecanismos de sustitución cerebral en la fase crónica (seis meses después del síndrome de embolia grasa), los cuales dependen de la práctica, de la reactivación de las redes cognitivas, visuales y propioceptivas, y de los cambios en la eficacia sináptica y la plasticidad reorganizacional con un costo compensatorio físico y mental (32).

Todavía no se entiende cabalmente cómo el sistema nervioso central reacciona ante las lesiones, y los pacientes vuelven a adquirir conductas perdidas mediante el entrenamiento y las nuevas terapias de neurorrehabilitación (33). En este sentido, debe promoverse un cambio del paradigma: dejar de concebir la recuperación neurológica como algo estático e, incluso, imposible.

El tratamiento y la rehabilitación multidisciplinaria mejoran las posibilidades de recuperación neurológica, cognitiva y física en este tipo de pacientes (18) que, a pesar del pronóstico inicial ominoso, pueden recuperar parcial o completamente sus funciones. En este sentido, hoy la rehabilitación neurológica agrupa todas las evaluaciones y prácticas que incluyen cada aspecto del cuidado de los pacientes con déficits neurológicos agudos o crónicos, con el fin de disminuir las deficiencias y discapacidades, aumentando la capacidad funcional.

Referencias

1. **Levy D.** The fat embolism syndrome. A review. Clin Orthop Relat Res. 1990;261:281-6.
2. **Turillazzi E, Riezzo I, Neri M, Pomara C, Cecchi R, Fineschi V.** The diagnosis of fatal pulmonary fat embolism using quantitative morphometry and confocal laser scanning microscopy. Pathol Res Pract. 2008;204:259-66. https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.12.010
3. **Kwiatt ME, Seamon MJ.** Fat embolism syndrome. Int J Crit Illn Inj Sci. 2013;3:64-8. https://doi.org/10.4103/2229-5151.109426
4. **Gurd AR.** Fat embolism: An aid to diagnosis. J Bone Joint Surg Br. 1970;52:732-7.
5. **Talbot M, Schemitsch EH.** Fat embolism syndrome: History, definition, epidemiology. Injury. 2006;37(Suppl.4):S3-7. https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.08.035

6. **Akhtar S.** Fat embolism. Anesthesiol Clin. 2009;27:533-50. https://doi.org/10.1016/j.anclin.2009.07.018
7. **Taviloglu K, Yanar H.** Fat embolism syndrome. Surg Today. 2007;37:5-8. https://doi.org/10.1007/s00595-006-3307-5
8. **Gurd AR, Wilson RI.** The fat embolism syndrome. J Bone Joint Surg Br. 1974;56B:408-16.
9. **Peltier LF.** Fat embolism. A current concept. Clin Orthop Relat Res. 1969;66:241-53.
10. **Riska EB, Myllynen P.** Fat embolism in patients with multiple injuries. J Trauma. 1982;22:891-4.
11. **Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Kleerekoper M.** Fat embolism syndrome. Am J Med Sci. 2008;336:472-7. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318172f5d2
12. **Mokkhavesa S, Shim SS, Patterson FP.** Fat embolism: Clinical and experimental studies with emphasis on therapeutic aspects. J Trauma. 1969;9:39-48.
13. **Gossling HR, Pellegrini VD.** Fat embolism syndrome: A review of the pathophysiology and physiological basis of treatment. Clin Orthop Relat Res. 1982;165:68-82.
14. **Moreau JP.** Fat embolism: A review and report of 100 cases. Can J Surg. 1974;17:196-9.
15. **Bulger EM, Smith DG, Maier RV, Jurkovich GJ.** Fat embolism syndrome. A 10-year review. Arch Surg Chic 1997;132:435-9. https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430280109019
16. **Peltier LF, Collins JA, Evarts CM, Sevitt S.** A panel by correspondence. Fat embolism. Arch Surg. 1974;109:12-6. https://doi.org/10.1001/archsurg.1974.01360010004002
17. **Mijalski C, Lovett A, Mahajan R, Sundararajan S, Silverman S, Feske S.** Cerebral fat embolism: A case of rapid-onset coma. Stroke. 2015;46:e251-3. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011440
18. **DeFroda SF, Klinge SA.** Fat embolism syndrome with cerebral fat embolism associated with long-bone fracture. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2016;45:E515-21.
19. **Kosova E, Bergmark B, Piazza G.** Fat embolism syndrome. Circulation. 2015;131:317-20. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010835
20. **Malgapo KKL, Osman C, Prevett M.** Cerebral fat embolism: The value of susceptibility-weighted imaging. Pract Neurol. 2018. https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001916
21. **Campo-López C, Flors-Villaverde P, Calabuig-Alborch JR.** Síndrome de embolia grasa tras fractura ósea. Rev Clin Esp. 2012;212:482-7. https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.06.011
22. **Srikanth K, Sundararajan S, Rajasekaran S.** Late recovery in cerebral fat embolism. Indian J Orthop. 2014;48:100-3. https://doi.org/10.4103/0019-5413.125527
23. **Stein DG, Hoffman SW.** Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. J Head Trauma Rehabil. 2003;18:317-41.
24. **Taub E, Uswatte G, Pidikiti R.** Constraint-Induced Movement Therapy: A new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. J Rehabil Res Dev. 1999;36:237-51.
25. **Dombovy ML.** Introduction: The evolving field of neurorehabilitation. Contin Minneap Minn. 2011;17:443-8. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000399065.23826.f0
26. **Suárez-Escudero JC, Atehortúa M, Molina M, Muñoz M, Ochoa JF, Jiménez JI.** Mejoría de la visión en una serie de pacientes con déficit visual de origen neurológico. Medicina. 2014;36:22-39.
27. **Sethi D, Kajal S, Saxena A.** Neuroimaging findings in a case of cerebral fat embolism syndrome with delayed recovery. Indian J Crit Care Med. 2015;19:674-7. https://doi.org/10.4103/0972-5229.169350.
28. **Eguia P, Medina A, García-Monco JC, Martin V, Monton FI.** The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of cerebral fat embolism. J Neuroimaging. 2007;17:78-80. https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00068.x
29. **Meyer N, Pennington WT, Dewitt D, Schmeling GJ.** Isolated cerebral fat emboli syndrome in multiply injured patients: A review of three cases and the literature. J Trauma. 2007;63:1395-402.https://doi.org/10.1097/01.ta.0000223953.05151.96
30. **Bowden MG, Woodbury ML, Duncan PW.** Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: Future directions for rehabilitation clinical trials. Curr Opin Neurol. 2013;26:37-42. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5ba0

31. **Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al.** Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The EXCITE randomized clinical trial. JAMA. 2006;296:2095-104. https://doi.org/10.1001/jama.296.17.2095

32. **Dobkin B, Carmichael T.** Principles of recovery after stroke. En: Barnes M, Dobkin B, Bogousslavsky J, editors. Recovery after Stroke. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 47-66.

33. **Taub E, Uswatte G, Elbert T.** New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. Nat Rev Neurosci. 2002;3:228-36. https://doi.org/10.1038/nrn754

Biomédica 2019;39:33-45
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3843

ARTÍCULO ORIGINAL

Psychometric properties and validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a population attending an HIV clinic in Cali, Colombia

Héctor Mueses-Marín[1], David Montaño[1], Jaime Galindo[1], Beatriz Alvarado-Llano[1,2], Jorge Martínez-Cajas[1,2]

[1] Grupo de Educación y Salud en VIH/SIDA, Corporación de Lucha contra el Sida, Cali, Colombia
[2] Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Canada

Introduction: Depression in people living with HIV/AIDS is associated with poor health outcomes. Despite this, assessment of depressive symptoms is not a routine clinical practice in the care of people with HIV in Colombia. One reason could be the lack of validated depression screening scales for this population.
Objective: To test the reliability and construct validity of the 20- and 10-item-Center for Epidemiological Studies Depression Scale in patients attending an HIV clinic in Cali, Colombia.
Materials and methods: A non-random sample of 105 adults was enrolled. The 20 item-CES-D (CES-D-20) scale was administered twice: At baseline and 2-4 weeks later. We calculated the Cronbach's alpha coefficient and the intraclass correlation coefficient. In addition, we used an exploratory and confirmatory factorial analysis, as well as the item response theory to assess the validity of the scale.
Results: Most participants were men (73%), with a mean age of 40 years, 53% of whom had not completed high school. Cronbach's coefficients were 0.92 and 0.94 at baseline and at the second interview, respectively. The intraclass correlation was 0.81 (95% CI: 0.72-0.88). Although all 20 items loaded distinctly in 4 factors, 5 items did not load as expected. The structure factor of the CES-D-20 was not confirmed, as 4 items had poor goodness of fit. The CES-D-10 appeared to perform better in this population.
Conclusions: These results support the reliability and validity of the CES-D-10 instrument to screen for depressive symptoms in people living with HIV in Colombia.

Key words: Psychometrics; depression; reproducibility of results; HIV; acquired immunodeficiency syndrome; adult; Colombia.

Propiedades psicométricas y validez de la escala de depresión del *Center for Epidemiological Studies* (CES-D) en personas atendidas en una clínica de HIV en Cali, Colombia

Introducción. La depresión en personas con HIV/sida se asocia con resultados negativos para la salud. La evaluación de los síntomas depresivos no es una práctica clínica rutinaria en el cuidado de personas con HIV/sida en Colombia, lo cual puede deberse a la carencia de escalas validadas para la tamización de la depresión en esta población.
Objetivo. Evaluar la reproducibilidad y validez de constructo de dos versiones de la escala de depresión del *Center for Epidemiological Studies* (CES-D), la de 20 ítems y la de 10 ítems, en personas con HIV/sida atendidas en una clínica de Cali, Colombia.
Materiales y métodos. Se seleccionó una muestra no probabilística de 105 adultos con HIV/sida. La escala CES-D se utilizó dos veces (línea basal y 2 a 4 semanas después). La consistencia interna fue evaluada con el coeficiente alfa de Cronbach. La reproducibilidad se evaluó con el coeficiente de correlación intraclase. Para verificar la validez del constructo se utilizó un análisis factorial exploratorio y la teoría de respuesta al ítem.
Resultados. El 73 % de la muestra correspondía a hombres, la edad promedio fue de 40 años y el 53 % tenía baja escolaridad. El coeficiente alfa de Cronbach fue de 0,92 (línea basal) y de 0,94 (segunda entrevista). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,81 ($IC_{95\%}$ 0,72-0,88). Aunque en cuatro de los factores en la escala de 20 ítems claramente hubo carga factorial, cinco de los ítems no tuvieron un ajuste adecuado. La CES-D de 10 ítems parece funcionar mejor en esta población.
Conclusiones. Los resultados respaldaron la reproducibilidad y la validez de la escala CES-D para la tamización de síntomas depresivos en personas con HIV/sida en Colombia.

Palabras clave: psicometría; depresión; reproducibilidad de los resultados; VIH; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; adulto; Colombia.

Received: 05/04/17
Accepted: 15/06/18
Published: 19/06/18

Citation:
Mueses-Marin H, Montano D, Galindo J, Alvarado-Llano B, Martinez-Cajas J. Psychometric properties and validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a population attending an HIV clinic in Cali, Colombia. Biomédica. 2019;39: 33-45
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3843

Corresponding author:
Héctor F. Mueses-Marín, Carrera 56 N° 2-120, Cali, Colombia
Telephone: (572) 513 6152, extension 113
centroinvestigaciones@cls.org.co

Author contributions:
Héctor Mueses-Marín and Beatriz Alvarado-Llano: Conception and design of the study, and analysis and interpretation of data.
David Montaño: Design, acquisition and interpretation of data.
Jaime Galindo and Jorge Martínez-Cajas: Design and interpretation of data.
All authors participated in the drafting of the article and its critical revision.

Financial support:
The study was funded by Queens University Principal funds (PI: Beatriz Alvarado).

Conflicts of interest:
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Depression has emerged as a significant mental health issue worldwide (1-3), and people living with HIV/AIDS are not an exception. People living with HIV/AIDS are disproportionally affected by depression with a 5 to 10 times higher prevalence than in the general population (4). In North America, approximately half of the people living with HIV/AIDS have significant depressive symptoms and 20 to 25% of them meet diagnostic criteria for a depressive disorder (5,6) while in low and middle-income countries depression among people living with HIV/AIDS ranges from 10% to 68% (7-10). Moreover, depression in people living with HIV/AIDS is a strong predictor of low levels of treatment adherence, poor virologic response, and increased risk of other chronic conditions (6,11). Depression is associated with increased HIV-specific morbidity and earlier mortality despite access to adequate antiretroviral therapy (12-14), and with overall lower quality of life as measured by a decreased concentration span, poor sleep quality, decreased memory, lower motivation, and increased stress (11,15-19). On this basis, the assessment and treatment of depression are essential in the care of people living with HIV/AIDS. Despite its importance, screening for depression is not consistently performed in the routine clinical care of people living with HIV/AIDS in Colombia. This may be due in part to the lack of validated scales to screen for depression in this population.

The Depression Scale of the Center for Epidemiologic Studies (CES-D) is a widely used screening scale for depression which has been demonstrated to hold construct and concurrent validity in Colombian adolescents and adults (20-22). In the general population, the CES-D original cut-off point for depression was ≥16 points, although in Colombian populations a better trade-off of sensitivity and specificity was found to be ≥20 points (21). The reliability of the original English language scale had alpha coefficients ranging from 0.85 to 0.9 (20-23). In people living with HIV/AIDS, the CES-D preserved its validity in multiple settings (24-27). A cut-off point of ≥16 points has been found to have a sensitivity ranging from 72.7% to 79.8% and a specificity ranging from 78.5% to 83.0% in different studies (25-28). Shorter CES-D scales have also been validated with the 10-item version working as efficiently as the 20-item one (29).

However, inconsistent results have been found for somatic and positive affect items of the CES-D in people living with HIV/AIDS (30-32). This lack of consistency of the scale in several people living with HIV/AIDS populations emphasizes the need for its cross-cultural validation (33). Thus, we tested the reliability and construct validity of the 20-item and the 10-item versions of the CES-D (proposed by Zhang, *et al*.) (29).

Materials and methods

Study population

People living with HIV/AIDS followed in an HIV clinic in Cali (*Corporación de Lucha contra el Sida*) were invited to participate in a validation study of depression, stigma and adherence scales. The *Corporación de Lucha contra el Sida* clinic is a non-profit organization that provides comprehensive care to people living with HIV/AIDS in Cali and nearby cities in the south-western part of Colombia.

Participants were invited if they were 18 years of age or older, were able to provide informed consent, and could be on or off antiretroviral therapy. Potential participants were approached at the clinic during regular appointments and a non-random sample of participants was recruited.

One hundred and nine patients were invited to participate of whom 105 accepted. All participants were asked to attend two visits, two to four weeks apart. Eighty-four of them completed the follow-up at 2 to 4 weeks. The sample size was calculated to obtain 60 participants in each of three groups: One group of participants naïve to antiretroviral therapy (ART), one with less than one year of ART, and the last one with participants with more than one year of ART. After 6 months of recruitment, we were unable to recruit participants to the first group and, thus, recruitment was halted before completing the sample of 180.

Data collection

An interviewer conducted face-to-face interviews with each participant. Interviews lasted from 30 minutes to an hour and took place at the *Corporación de Lucha contra el Sida* in a room that ensured privacy and confidentiality. The baseline questionnaire included data on age (years), sex at birth, sexual orientation (homosexual, bisexual, heterosexual), ethnicity, civil status (married/living with a partner or not), education level, work status, number of dependent children, level of satisfaction with the place of residence, history of incarceration, and lifestyle characteristics such as regular exercise, smoking, frequency of alcohol and drug use, sexual health (sexually active, condom use, etc.). In addition, clinical factors were extracted from the participants' charts: The viral load and T lymphocyte subpopulation levels including CD4/CD8 ratios.

Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

The CES-D is a 20-item scale (23). Each item is scored on a 4-point scale ranging from 0 (rarely/none of the time) to 3 (most/all of the time). Scores on the CES-D range from 0 to 60 with greater scores indicating a greater degree of depressive symptoms. The scale is composed of four dimensions as per the original development: negative affect (items 3, 6, 9, 14, 17, and 18); positive affect (items 4, 8, 10, 12, and 16); somatic (items 1, 2, 5, 7, 11, and 20), and interpersonal (items 13, 15, and 19) manifestations of depressive illness.

We used a Spanish translation of the CES-D scale that other authors had previously tested for validity and reliability in different populations (22,34). The cut-off points of 16 and 20 were used to define the presence of depression since previous studies have suggested that such thresholds were discerning for the presence of depression (21,22,24,25,27,34,35). It should be pointed that the 10-item version proposed by Zhang, *et al.* (29), has demonstrated to have a sensitivity of 91% and a specificity of 92%, with a cut-off of ≥10 in people living with HIV/AIDS. This version includes items 1, 5, 6, 7, 8, 10,11,12,14, and 20.

Ethical aspects

The participation in the study was voluntary. We obtained written informed consent from each participant. This study was reviewed and approved by the Research Ethics Boards of both the *Corporación de Lucha contra el Sida* and Queen's University.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarise the social and clinical characteristics of the sample. The internal consistency reliability was tested using Cronbach's coefficient. Test-retest reliability was assessed using the intraclass correlation coefficient. Construct validity was established using exploratory factorial analysis and confirmatory factor analysis.

In interpreting the factor pattern, a factor loading ≥0.40 was considered good. In confirmatory factor analysis, model fit was defined as a comparative fit index and a Tucker-Lewis index of 0.95 while the root mean square error of approximation and the standardized root mean square residual were <0.08 (36). We further performed an item response theory analysis to establish items with poor fit and to identify the discriminative capacity of the CES-D items (37).

Finally, we examined the construct validity of the scale by comparing social and clinical characteristics of those with 1) CES-D scores <16 with those with CES-D scores ≥16; 2) CES-D scores <20 with those with CES-D scores ≥20, and 3) those with ≥10 points in the shorten version vs <10 points. Group comparisons were conducted using t-tests for continuous variables and contingency table chi-square tests for categorical data and the Mann-Whitney test. All analyses were done with Stata/IC version 12, and R, version 3.3.3.

Table 1. Characteristics of people living with HIV/AIDS participating in the study (n=105)

	n	%
Age (years)		
20-29	17	16
30-39	33	31
40-49	40	38
≥50	15	14
Sex		
Men	76	72
Educational level		
None or primary	38	37
Secondary	38	36
Technical education	14	13
University (incomplete/complete)	13	13
No data	2	2
Employment status		
Work	32	30
Housekeepers	11	10
Other	22	21
Unemployed	37	35
No data	3	3
Marital status		
Single	66	63
Married/common law marriage	26	25
Widow, separated or divorced	11	11
No data	2	2
Life styles		
Current smoker	24	23
Recreational drugs in the last three months (yes)	12	11
Any consumption of alcohol in the last 30 days (yes)	44	42
Tattoos (yes)	28	27
Ever been arrested (yes)	22	21
Regular exercise or any physical activity 3 or more times a week (yes)	43	43

	Median	Interquartile range (Q25-Q75)
CD4 levels (cell/mm3)	369	220-555
Viral load (copies/ml)	0	0-1303
CD8 levels (cell/mm3)	850	574-1151
CD4/CD8 ratio	0.35	0.23-0.69

Results

The baseline demographic characteristics of the 105 participants are shown in table 1. Most participants were men (73%) with an average age of 40 years (range: 21-71 years). Participants had low education levels, with 73% not having completed high school. In addition, 63% reported being single and 35% unemployed.

Exploratory factor analysis and reliability

The Cronbach's alpha coefficients for the CES-D-20 were 0.92 and 0.94 for baseline and second interview, respectively, and these values did not change when excluding an item. The intraclass correlation coefficient was 0.81 (95% CI: 0.72-0.88). Exploratory factorial analysis revealed four factors (table 2). The first factor explained 42.5% of the variance; the second, 9%; the third, 7%, and the fourth, 5%. With the exception of item 2 ("I did not feel like eating, my appetite was poor"), all items loaded distinctly with factor loadings in the range of 0.50-0.80. Five items did not load in the same dimension as in the original scale: items 7, 11, and 20, which are somatic dimensions, item 12, related to positive affect, and item 13, related to interpersonal dimension. The Cronbach's alpha was good for factor 1 but was <0.8 for the other three factors. The exploratory factor analysis for the CES-D-10 revealed that one factor explained 50% of the variance, and the second factor, 11%. The second factor only included item 8; the Cronbach's alpha was 0.89 for the first factor with the nine items.

Table 2. Rotated factor loadings for 20- and 10-item CES-D scale versions (pattern matrix)

	CES-D 20				CES-D 10	
Item	**Factor I**	**Factor II**	**Factor III**	**Factor IV**	**Factor I**	**Factor II**
1. I was bothered by things that do not usually bother me. (S) Me molestaron cosas que usualmente no me molestan			0.62*		0.56	
2. I did not feel like eating; my appetite was poor. (S) No me sentía con ganas de comer; tenía mal apetito.	0.35					
3. I felt that I could not shake off the blues even with the help of my family and friends. (D) Me sentía que no podía quitarme de encima la tristeza, aun con la ayuda de mi familia o amigos.	0.80*					
4. I felt that I was just as good as other people. (P) Sentía que yo era tan bueno(a) como cualquier otra persona.				0.85*		
5. I had trouble keeping my mind on what I was doing. (S) Tenía dificultad en concentrarme en lo que estaba haciendo.			0.50*		0.70	
6. I felt depressed. (D) Me sentía deprimido(a).	0.85*				0.83	
7. I felt that everything I did was an effort. (S) Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo.	0.65				0.78	
8. I felt hopeful about the future. (P) Me sentía optimista sobre el futuro.				0.50*		0.82
9. I thought my life had been a failure. (D) Pensé que mi vida había sido un fracaso.	0.69*					
10. I felt fearful. (D) Me sentía con miedo.	0.79*				0.80	
11. My sleep was restless. (S) Mi sueño era inquieto.	0.75				0.78	
12. I was happy. (P) Estaba contento(a).	0.68				0.56	
13. I talked less than usual. (I) Hablaba menos de lo usual.			0.79			
14. I felt lonely. (D) Me sentía solo(a).	0.62*				0.72	
15. People were unfriendly. (I) La gente no era amistosa.		0.80*				
16. I enjoyed life. (P) Disfrutaba de la vida.				0.64*		
17. I had crying spells. (D) Pasaba ratos llorando.	0.61*					
18. I felt sad. (D) Me sentía triste.	0.75*					
19. I felt that people disliked me. (I) Sentía que no le caía bien a la gente		0.75*				
20. I could not get going. (S) No tenía ganas de hacer nada.	0.55	0.50			0.72	
Cronbach's alpha	0.93	0.75	0.64	0.64	0.88	

(S): Somatic; (D): Depressed; (P): Positive, and (I) Interpersonal, as per original scale method: Principal-component factors; Rotation: Orthogonal varimax. Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.8630.

* Highest factor loading consistent with the highest factor loading in the original structure

Table 3. Confirmatory factor analysis of the CES-D 20 and CES-D 10 scales

Model	Original 20-CES-D factor solution	Factor solution of table 2	Factor solution of table 2 without item 2	CES-D 10 one factor	Excluding item 8
CFI	0.827	0.84	0.85	0.95	0.96
TLI	0.799	0.81	0.83	0.94	0.95
SRMR	0.08	0.08	0.08	0.05	0.05
RMSEA	0.10	0.09	0.10	0.08	0.07

CFI Comparative fit index; TLI: Tucker-Lewis index; SRMR: Standardised root mean square residual; RMSEA: Root mean square error of approximation

Confirmatory factor analysis

Table 3 summarizes the model fit of statistics for different factor solutions. The best fit was obtained with the CES-D-10 scale, either with or without item 8. The factor solution of the CES-D-20 of table 2 and the original scale factor solution did not meet the criteria for goodness to fit of the model (table 3).

Item response analysis

Four of the items of the CES-D-20 failed the test of fit (item-fit statistics for a multidimensional model). Poorly fitting items should be expected with the significance <0.05, to diagnose where the functional form of the item response theory analysis model was incorrectly specified: 3 (p=0.040), 6 (p=0.038), 9 (p=0.036) and 13 (p=0.050). In the CES-D-10 scale, only item 5 failed to demonstrate unacceptable fit (p=0.007). Items 4, 8, and 13 in the CES-D-20 and item 8 in the CES-D-10 did not show acceptable discrimination values (how well items identify patients at different levels of depression).

Correlates of depression

Of the participants, 54.3% (95% CI: 44.6-64.0) had CES-D scores of ≥16, 44.8% (95% CI: 35.1-54.4) had CES-D scores of ≥20 with the 20 item scale, and 53.3% (95% CI: 43.6-63.0) had CES-D scores of ≥ 10 with the 10-item scale. The relationships between the exposure and the presence of depressive symptoms were consistent across the different cut-off points used (table 4). A score over the cut-off points (either ≥16 or ≥20 in the CES-D-20, or ≥10 in the CES-D-10) was more frequent among women, housewives, the unemployed, and among those with dissatisfaction regarding housing and those who did not exercise. When using the cut-off point of ≥16, we found an association with smoking which did not occur when using the other two cut-off points (table 4). A higher viral load and lower CD_4 levels were found in those with possible depression and this was consistent with all three CES-D versions (table 5).

Discussion

The adaptation and use of the CES-D scale were felt to be an important tool in the clinical assessment of people living with HIV/AIDS, a population with special social and clinical characteristics that differ from those of the general adult population in Colombia. Ours is the first study in Colombian people living with HIV/AIDS examining the validity and reliability of both the 20 item and the 10 item versions of the CES-D scale.

The application of this scale in our sample was straightforward and subjects were eager to answer all questions, which resulted in no missing data.

The long scale demonstrated high internal reliability suggesting that the 20 items measured the same underlying construct: depressive symptoms. It also showed a high construct validity as it correlated with known established

Table 4. General characteristics of participants according to CES-D scores

	CES-D (20 items) scores <16	CES-D (20 items) scores ≥16		CES-D (20 items) scores <20	CES-D (20 items) scores ≥20		CES-D (10 items) scores <10	CES-D (10 items) scores ≥10	
	%	%	p-value	%	%	p-value	%	%	p-value
Gender									
Female	24	76	0.006	31	69	0.002	28	72	0.015
Male	54	46		64	36		54	46	
Educational level									
None or primary	39	61	0.640	45	55	0.510	37	63	0.306
Secondary	53	47		61	39		50	50	
Technical education	43	57		57	43		64	36	
University	54	46		62	38		54	46	
Employment status									
Work	53	47	< 0.001	63	38	0.002	66	34	0.002
Housekeepers	9	91		18	82		9	91	
Unemployed	32	68		43	57		35	65	
Other	82	18		82	18		64	36	
Marital status									
Single	45	55	0.593	55	45	0.791	45	55	0.419
Married /common law marriage/	54	46		58	42		58	42	
Widow/separated or divorced	36	64		45	55		36	64	
Dependent children									
Yes	43	57	0.392	52	48	0.590	43	57	0.288
No	51	49		57	43		53	47	
Currently lives with:									
Alone	64	36	0.535	64	36	0.598	45	55	0.759
Relatives	43	57		52	48		46	54	
Spouse or partner and/or sons	52	48		62	38		57	43	
Friends/other	38	63		38	62		38	63	
You are satisfied with the place where you live now									
Yes	53	47	0.04	61	39	0.035	53	47	0.085
No	30	70		37	63		33	67	
Currently lives in:									
Own house/apartment	43	57	0.58	55	45	0.565	45	55	0.579
House/apartment in rent	54	46		56	44		49	51	
Other	33	67		33	67		67	33	
Sexual orientation									
Heterosexual	43	57	0.509	52	48	0.825	43	57	0.525
MSM	55	45		59	41		55	45	
Bisexual	42	58		50	50		50	50	
Have you ever been arrested									
Yes	41	59	0.546	59	41	0.616	50	50	0.797
No	48	52		53	47		47	53	
Regular exercise									
Yes	60	40	0.025	70	30	0.013	60	40	0.039
No	38	62		45	55		40	60	
Tobacco									
Never	43	57	0.032	50	50	0.252	46	54	0.576
Former smoker	70	30		70	30		57	43	
Current smoker	33	67		50	50		42	58	
Recreative drugs in the last 3 months									
Yes	50	50	0.772	67	33	0.346	58	42	0.447
No	46	54		52	48		47	53	
How often do you drink alcohol									
Never	44	56	0.126	51	49	0.238	42	58	0.270
<4/5 drinks monthly	60	40		67	33		60	40	
>4/5 drinks more than once a month	29	71		43	57		43	57	
Sexually active									
Yes	48	52	0.655	56	44	0.602	47	53	0.842
No	44	56		51	49		49	51	
Condom usage									
Not every time	25	75	0.156	25	75	0.055	25	75	0.186
Every time	52	48		61	39		50	50	

Table 5. Immunology and virology distributions by CES-D scores

	CES-D (20 items) scores <16	CES-D (20 items) scores ≥ 16		CES-D (20 items) scores <20	CES-D (20 items) scores ≥20		CES-D (10 items) scores <10	CES-D (10 items) scores ≥10	
	Median (range IQ)	Median (range IQ)	p	Median (range IQ)	Median (range IQ)	p	Median (range IQ)	Median (range IQ)	p
Age	39.5 (30-46)	40 (34-45)	0.5914	39 (30-46)	41 (34-46)	0.5551	39 (30-45)	41 (34-47)	0.1476
CD_4	425 (319-591)	324.5 (189-458)	0.0206	423 (304-589)	316 (189-434)	0.0229	434 (322-589)	316 (189-440)	0.0137
Viral load	0 (0-675564)	58.5 (0-21412)	0.0373	0 (0-328)	114 (0-21412)	0.0221	0 (0-66)	95 (0-21412)	0.0066
CD8	925 (678-1162)	766.5 (537-1113)	0.0835	918 (636-1289)	755 (537-1078)	0.0497	939 (652-1289)	778 (540-1107)	0.0772
CD_4/CD_8 ratio	0.489 (0.287-0.657)	0.323 (0.213-0.712)	0.1922	0.457 (0.280-0.657)	0.327 (0.213-0.712)	0.3285	0.518 (0.280-0.657)	0.327 (0.213-0.712)	0.1824

factors for depression, such as gender, low socio-economic status, and smoking. However, our factor analysis showed that 5 of the 20 items did not load in the original scale factor loadings. Similar findings have been reported in previous validation studies in which the original four dimensions in the CES-D scale did not hold for people living with HIV/AIDS (37). Our factor analysis failed to confirm the model fit in the factor solution of the 20 item version, and the item response theory analysis established that four items did not meet the criteria for a good fit. Thus, the usefulness of the total score of the CES-D in people living with HIV/AIDS should be approached with caution. In contrast, the CES-D-10 appeared to work better in our sample population as it showed high internal consistency and a valid factorial structure. The usefulness of this shorter CES-D scale has also been found by other studies (38).

It has been documented that the CES-D scale has a factorial structure that behaves inconsistently in different populations including people living with HIV/AIDS (25,31,37). Some authors have found a different factorial structure when using the oblique rotation (24). We found that the oblique rotation was no better than that obtained with varimax (data not shown). In a clinical sample of 350 people living with HIV/AIDS, Gay, *et al.* (37) found that items 2, 4, 8, 11, and 16, which are mostly related to positive affect, were problematic and caused the scale to lose validity. In our study, we found that item 8 was also problematic. Some authors have even recommended to fully exclude positive affect items from the CES-D (31,39). Furthermore, we found four different items with poor fit: items 3, 6, 9, and 13, which mainly relate to depressive state and seem to load differently according to other reports (40). Since the CES-D-10 scale did not include items 3, 9 and 13, this may explain why in our population it held its validity.

It has been suggested that the somatic symptoms among HIV positive participants are difficult to interpret as they may overlap with medication side effects or with the effects of HIV infection itself (30). Other studies have found that those items are more likely to load in different factors (41). In fact, four of the items that did not load in the same factor as the original scale in our sample were related to somatic symptoms (items 2, 7, 11, and 20). Interestingly, items 7, 11, and 20 loaded well on the CES-D-10 scale. Even shorter versions of the scale have been found to be valid in general populations (22). One version has seven items of which five are also included in the CES-D-10 that we studied. Thus, it is possible that somatic symptoms are not as problematic in populations of people living with HIV/AIDS in Colombia.

There was a high frequency of depressive symptoms in our sample and we found that social factors such as gender, housing satisfaction, unemployment, as well as smoking, were associated with more depressive

symptoms in our sample. In addition, 60% of the women had high levels of depressive symptoms, which is consistent with a disproportionate prevalence of depression found in females living with HIV/AIDS in other studies (14,42,43) which suggest that the combination of depression with poverty, interpersonal violence, and the burden of caring for themselves and others creates numerous social challenges for women living with HIV (14,44,45).

In this regard, it is conceivable that the 'caregiver' role that many Colombian women play (household tasks and raising children) can result in a high burden of stressful experiences (46,47). The coexistence of depression and smoking is well established in people living with HIV (48,49) which calls for interventions to address both conditions simultaneously. Studies have documented the association between disease severity as measured by CD_4 counts and depressive symptoms (14,50) an aspect that was also evidenced in the small sample of people living with HIV/AIDS under study.

We have not validated the CES-D against gold standards for the diagnosis of depressive disorders. A previous study in Colombia found that the 20-point cut-off in the CES-D scale was better for depression in the general population; future studies in the country should consider confirming the factor structure and fit of the CES-D-20 scale with a more advanced item response theory analysis (51) and assess the accuracy of the full and shortened versions of this scale in people living with HIV/AIDS. Oversampling of women and transgender populations should be considered in those previous studies since one of them showed differences in item functions in those populations (37). Our sample size limited the possibility of assessing differences in item responses in such populations.

The CES-D scale has been extensively used worldwide and will likely continue to be used in future assessments of depressive symptoms in people living with HIV/AIDS. The subjective nature of this scale for the assessment of depressive symptoms may have resulted in an underestimation of the prevalence of depression due to social desirability bias. However, we believe that overestimation is more likely to occur than lack of validity in people living with HIV/AIDS given the lack of fit of some of the items reported. However, even with such overestimation, the CES-D-10 scale can be a valid tool for the screening of depression and its use may effectively help select people living with HIV/AIDS who need a more detailed assessment and, eventually, treatment for depression.

Acknowledgments

We would like to thank our participants and Dr. Louise Balfour from the University of Ottawa for her important input in the design and development of this project.

References

1. **Murray CJ, López AD.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990--2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1498-504. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2

2. **Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B.** Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. Lancet. 2007;370:851-58. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9

3. **Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, *et al.*** Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013;10:e1001547. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547

4. **Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, *et al.*** Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51:8-19. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002

5. **Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, *et al.*** Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus--infected adults in the United States. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:721-8. https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.721

6. **Williams P, Narciso L, Browne G, Roberts J, Weir R, Gafni A.** The prevalence, correlates, and costs of depression in people living with HIV/AIDS in Ontario: Implications for service directions. AIDS Educ Prev. 2005;17:119-30. https://doi.org/10.1521/aeap.17.3.119.62903

7. **Chikezie U, Otakpor A, Kuteyi O, James B.** Depression among people living with human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome in Benin City, Nigeria: A comparative study. Niger J Clin Pract. 2013;16:238-42. https://doi.org/10.4103/1119-3077.110148

8. **Silveira MP, Guttier MC, Pinheiro CA, Pereira TV, Cruzeiro AL, Moreira LB.** Depressive symptoms in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34:162-7. https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000200008

9. **Mello VA, Segurado AA, Malbergier A.** Depression in women living with HIV: Clinical and psychosocial correlates. Arch Womens Ment Health. 2010;13:193-9. https://doi.org/10.1007/s00737-009-0094-1

10. **Wu DY, Muñoz M, Espiritu B, Zeladita J, Sánchez E, Callacna M, *et al.*** Burden of depression among impoverished HIV-positive women in Perú. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48:500-4. https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817dc3e9

11. **Bouhnik AD, Préau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G, *et al.*** Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther. 2005;10:53-61.

12. **Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, *et al*.** The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. AIDS. 2007;21:1175-83. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32811ebf57

13. **Hartzell JD, Spooner K, Howard R, Wegner S, Wortmann G.** Race and mental health diagnosis are risk factors for highly active antiretroviral therapy failure in a military cohort despite equal access to care. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;44:411-6. https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31802f83a6

14. **Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RJ, *et al.*** Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: Longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. JAMA. 2001;285:1466-74. https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1466

15. **Ironson G, O'Cleirigh C, Fletcher MA, Laurenceau JP, Balbin E, Klimas N, *et al.*** Psychosocial factors predict CD4 and viral load change in men and women with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral treatment. Psychosom Med. 2005;67:1013-21. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000188569.58998.c8

16. **Trépanier LL, Rourke SB, Bayoumi AM, Halman MH, Krzyzanowski S, Power C.** The impact of neuropsychological impairment and depression on health-related quality of life in HIV-infection. J Clin Exp Neuropsychol. 2005;27:1-15. https://doi.org/10.1080/138033990513546

17. **Bayón C, Ribera E, Cabrero E, Griffa L, Burgos Á.** Prevalence of depressive and other central nervous system symptoms in HIV-infected patients treated with HAART in Spain. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2012;11:321-8. https://doi.org/10.1177/1545109712448217

18. **Villes V, Spire B, Lewden C, Perronne C, Besnier JM, Garré M, *et al.*** The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: Implications in clinical practice. Antivir Ther. 2007;12:1067-74.

19. **Nokes KM, Kendrew J.** Correlates of sleep quality in persons with HIV disease. J Assoc Nurses AIDS Care. 2001;12:17-22. https://doi.org/10.1016/S1055-3290(06)60167-2

20. **Villalobos-Galvis FH, Ortiz-Delgado L.** Características psicométricas de la escala CES-D en adolescentes de San Juan de Pasto (Colombia). Avances en Psicología Latinoamericana. 2012;30:328-40.

21. **Camacho PA, Rueda-Jaimes GE, Latorre JF, Navarro-Mancilla ÁA, Escoba M, Franco JA.** Validez y confiabilidad de la escala del *Center for Epidemiologic Studies-Depression* en estudiantes adolescentes de Colombia. Biomédica. 2009;29:260-9. https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i2.28

22. **Rueda-Jaimes GE, Díaz-Martínez LA, López-Camargo MT, Campo-Arias A.** Validación de una versión abreviada de la Escala para Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en adultos colombianos. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2009;38:513-21.

23. **Radloff LS.** The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement. 1977;1:385-401. https://doi.org/10.1177/014662167700100306

24. **Privado J, Garrido J.** Factorial structure of the Spanish center for epidemiologic studies depression scales in HIV patients. Community Ment Health J. 2013;49:492-7. https://doi.org/10.1007/s10597-013-9618-2

25. **Chishinga N, Kinyanda E, Weiss HA, Patel V, Ayles H, Seedat S.** Validation of brief screening tools for depressive and alcohol use disorders among TB and HIV patients in primary care in Zambia. BMC Psychiatry. 2011;11:75.https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-75

26. **Natamba BK, Achan J, Arbach A, Oyok TO, Ghosh S, Mehta S, *et al.*** Reliability and validity of the center for epidemiologic studies-depression scale in screening for depression among HIV-infected and -uninfected pregnant women attending antenatal services in northern Uganda: A cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2014;14:303. https://doi.org/10.1186/s12888-014-0303-y

27. **Thai TT, Jones MK, Harris LM, Heard RC.** Screening value of the Center for epidemiologic studies--depression scale among people living with HIV/AIDS in Ho Chi Minh City, Vietnam: A validation study. BMC Psychiatry. 2016;16:145. https://doi.org/10.1186/s12888-016-0860-3

28. **Akena D, Joska J, Obuku EA, Stein DJ.** Sensitivity and specificity of clinician administered screening instruments in detecting depression among HIV-positive individuals in Uganda. AIDS Care. 2013;25:1245-52. https://doi.org/10.1080/09540121.2013.764385

29. **Zhang W, O'Brien N, Forrest JI, Salters KA, Patterson TL, Montaner JS, *et al.*** Validating a shortened depression scale (10 item CES-D) among HIV-positive people in British Columbia, Canada. PloS One. 2012;7:e40793. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040793

30. **Kalichman SC, Rompa D, Cage M.** Distinguishing between overlapping somatic symptoms of depression and HIV disease in people living with HIV-AIDS. J Nerv Ment Dis. 2000;188:662-70.

31. **Stansbury JP, Ried LD, Velozo CA.** Unidimensionality and bandwidth in the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES--D) scale. J Pers Assess. 2006;86:10-22. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa8601_03

32. **Adams LM, Wilson TE, Merenstein D, Milam J, Cohen J, Golub ET, *et al.*** Using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale to assess depression in women with HIV and women at risk for HIV: Are somatic items invariant?. Psychol Assess. 2018;30:97-105. https://doi.org/10.1037%2Fpas0000456

33. **Borsa JC, Damásio BF, Bandeira DR.** Cross-cultural adaptation and validation of psychological instruments: some considerations. Paidéia (Ribeirão Preto). 2012;22:423-32. https://doi.org/10.1590/S0103-863X2012000300014

34. **Leykin Y, Torres LD, Aguilera A, Muñoz RF.** Factor structure of the CES-D in a sample of Spanish-and English-speaking smokers on the Internet. Psychiatry Res. 2011;185:269-74. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.056

35. **Bojorquez I, Salgado N.** Características psicométricas de la Escala Center for Epidemiological Studies-depression (CES-D), versiones de 20 y 10 reactivos, en mujeres de una zona rural mexicana. Salud Mental. 2009;32:299-307.

36. **Hu Lt, Bentler PM.** Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. Struct Equ Modeling. 1999;6:1-55. https://doi.org/10.1080/10705519909540118

37. **Gay CL, Kottorp A, Lerdal A, Lee KA.** Psychometric limitations of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale for assessing depressive symptoms among adults with HIV/AIDS: a Rasch analysis. Depress Res Treat. 2016;2016:2824595. https://doi.org/10.1155/2016/2824595

38. **Mohebbi M, Nguyen V, McNeil J, Woods R, Nelson M, Shah R, *et al.*** Psychometric properties of a short form of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D-10) scale for screening depressive symptoms in healthy community dwelling older adults. Gen Hosp Psychiatry. 2017;51:118-25. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.08.002

39. **Schroevers MJ, Sanderman R, van Sonderen E, Ranchor AV.** The evaluation of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale: Depressed and positive affect in cancer patients and healthy reference subjects. Qual Life Res. 2000;9:1015-29.

40. **Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJ, Welch PG, Abrams MP, Robinson T, *et al.*** The center for epidemiologic studies depression scale: A review with a theoretical and empirical examination of item content and factor structure. PloS One. 2013;8:e58067. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058067

41. **Crockett LJ, Randall BA, Shen YL, Russell ST, Driscoll AK.** Measurement equivalence of the center for epidemiological studies depression scale for Latino and Anglo adolescents: A national study. J Consult Clin Psychol. 2005;73:47-58. https://doi.org/10.1037%2F0022-006X.73.1.47

42. **Aljassem K, Raboud JM, Hart TA, Benoit A, Su D, Margolese SL, *et al.*** Gender differences in severity and correlates of depression symptoms in people living with HIV in Ontario, Canada. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2016;15:23-35. https://doi.org/10.1177/2325957414536228

43. **Cook J, Cohen M, Burke J, Grey D, Anastos K, Kirstein L, *et al.*** Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30:401-9. https://doi.org/10.1097/01.QAI.0000018280.16783.FE

44. **Vlahov D, Wientge D, Moore J, Flynn C, Schuman P, Schoenbaum E, *et al.*** Violence among women with or at risk for HIV infection. AIDS Behav. 1998;2:53-60. https://doi.org/10.1023/A:1022359307814

45. **Moore J, Schuman P, Schoenbaum E, Boland B, Solomon L, Smith D.** Severe adverse life events and depressive symptoms among women with, or at risk for, HIV infection in four cities in the United States of America. AIDS. 1999;13:2459-68.

46. **Gurung RA, Taylor SE, Kemeny M, Myers H.** "HIV is not my biggest problem": The impact of HIV and chronic burden on depression in women at risk for AIDS. J Soc Clin Psychol. 2004;23:490-511. https://doi.org/10.1521/jscp.23.4.490.40305

47. **Varela-Arévalo MT, Gómez OL, Mueses-Marín HF, Quintero-Galindo J, Tello-Bolívar IC.** Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/SIDA. Salud Uninorte. 2013;29:83-95.

48. **Vickers KS, Patten CA, Lane K, Clark MM, Croghan IT, Schroeder DR, *et al.*** Depressed versus nondepressed young adult tobacco users: Differences in coping style, weight concerns and exercise level. Health Psychol. 2003;22:498-503. https://doi.org/10.1037%2F0278-6133.22.5.498

49. **Mimiaga MJ, Reichmann WM, Safren SA, Losina E, Arbeláez C, Walensky RP.** Prevalence and correlates of clinically significant depressive symptoms in an urban hospital emergency department. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12:e1-e11. https://doi.org/10.4088/PCC.09m00817gry

50. **Kaharuza FM, Bunnell R, Moss S, Purcell DW, Bikaako-Kajura W, Wamai N, *et al.*** Depression and CD4 cell count among persons with HIV infection in Uganda. AIDS Behav. 2006;10(Suppl.):S105-S11. https://doi.org/10.1007%2Fs10461-006-9142-2

51. **Alexandrowicz RW, Jahn R, Wancata J.** Assessing the dimensionality of the CES-D using multi-dimensional multi-level Rasch models. PloS One. 2018;13:e0197908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197908

Appendix: Spanish version of the CES-D scale used in the study

Instrucciones: Las siguientes son preguntas relacionadas con su estado de ánimo. Hay una lista de maneras en la que usted pudo haberse sentido o comportado en la **última semana**. Por favor, indique con qué frecuencia se sintió de esta manera.

Durante la semana pasada…	**Raramente o ninguna vez (<1 día)**	**Una parte o un poco de tiempo (1-2 días)**	**Ocasionalmente o una cantidad moderada de tiempo (3-4 días)**	**La mayoría o todo el tiempo (5-7 días)**
1. Me molestaron cosas que usualmente no me molestan.				
2. No me sentía con ganas de comer; tenía mal apetito.				
3. Me sentía que no podía quitarme de encima la tristeza, aun con la ayuda de mi familia o amigos.				
4. Sentía que yo era tan bueno(a) como cualquier otra persona.				
5. Tenía dificultades en concentrarme en lo que estaba haciendo.				
6. Me sentía deprimido(a).				
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo.				
8. Me sentía optimista sobre el futuro.				
9. Pensé que mi vida había sido un fracaso.				
10. Me sentía con miedo.				
11. Mi sueño era inquieto.				
12. Estaba contento(a).				
13. Hablaba menos de lo usual.				
14. Me sentía solo(a).				
15. La gente no era amistosa.				
16. Disfrutaba de la vida.				
17. Pasaba ratos llorando.				
18. Me sentía triste.				
19. Sentía que no le caía bien a la gente.				
20. No tenía ganas de hacer nada.				

Biomédica 2019;39:46-54
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3935

ARTÍCULO ORIGINAL

Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): A case-control study

Sayda Milena Pico[1], Gustavo Bergonzoli[2], Adolfo Contreras[3, 4]

[1] Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontifícia Universidad Javeriana, Cali, Colombia
[2] Dirección General, Fundacion para la Producción y Gestión del Conocimiento (PROGESCO), Cali, Colombia
[3] Grupo de Medicina Periodontal, Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia
[4] Centro para el Desarrollo y Evaluación de Políticas y Tecnología en Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introduction: In 2016, the World Health Organization reported that more than 2 billion adults were overweight, of whom 600 million were obese, 347 million had diabetes mellitus type II, and people with hypertension had increased from 600 million in 1980 to 1 billion in 2010. Additionally, 20% of the world's adult population will develop metabolic syndrome during their lifespan with tremendous effects for their wellbeing and the health systems.
Objective: To identify social, biological, and behavioral factors associated with the metabolic syndrome in adults to help in the design of health policies in urban environments.
Materials and methods: We included 300 cases and 675 controls. For cases, the waist circumference (abdominal obesity) in men was ≥94 cm and ≥88 cm in women, and other two factors should be present including hypertension, high glycated hemoglobin, high triglycerides, and low HDL levels. Controls presented only one or none of these risk factors.
Results: The total prevalence of metabolic syndrome was 30.2%, 33.6% in females, and 25.6% in males. Therefore, females had a higher risk of developing a metabolic syndrome (OR=1.70; 95% CI 1.17-2.47). Being a *mestizo* also increased the risk of having metabolic syndrome (OR=1.55; 95% CI 1.10-2.19). In contrast, frequent fruit consumption and being a housekeeper were protective factors: OR=0.83; 95% CI 0.69-1.00, and OR=0.58; 95% CI 0.36-0.92, respectively. Logistic regression showed that obesity had the strongest association with metabolic syndrome (OR=7.52; 95% CI 4.79-11.80). Increasing age yielded a linear trend with regard to metabolic syndrome: the OR for the 40 to 49-year-old group was 4.24 (95% CI 2.20-8.16), for the 50 to 59-year-old group, 4.63 (95% CI 2.40-8.93), and for those over 80 years of age, 5.32 (95% CI 1.92-14.71).
Conclusion: Obesity was the main risk factor associated with the metabolic syndrome. Our findings can help health policy makers to design interventions for metabolic syndrome control in urban populations in Colombia.

Key words: Metabolic syndrome; risk factors; case-control studies; logistic models; regression analysis.

Factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico en Cali, Colombia (2013): estudio de casos y controles

Introducción. En el 2016, la Organización Mundial de la Salud reportó la existencia de casi 2000 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales más de 600 millones presentaban obesidad, 347 millones tenían diabetes mellitus de tipo 2, y las personas con hipertensión habían aumentado de 600 millones en 1980 a mil millones en el 2010. Además, 20 % de los adultos desarrollaría el síndrome metabólico con los consecuentes efectos negativos en sus vidas y en los servicios de salud.
Objetivo. Determinar los factores de riesgo en la esfera social, biológica y de comportamiento asociados con el síndrome metabólico.
Materiales y métodos. Se seleccionaron 300 casos y 675 controles. Los casos se definieron como los hombres con una circunferencia de cintura (obesidad abdominal) de ≥94 cm y las mujeres con ≥88 cm y que presentaran, además, otros dos factores entre los siguientes: hipertensión arterial sistémica, hemoglobina 'glicosilada' alta, triglicéridos altos y bajos niveles de colesterol de baja densidad. Los controles eran personas que no presentaban ninguno de los factores de riesgo o solo uno de ellos.
Resultados. La prevalencia del síndrome metabólico fue de 30,2 %: 33,6 % en mujeres y 25,6 % en hombres. Las mujeres presentaron un mayor riesgo, con una *odds ratio* (OR) de 1,70 ($IC_{95\%}$ 1,17-2,47), seguidas por los *mestizos* con una OR de 1,55 (1,10-2,19).

Received: 16/06/17
Accepted: 24/06/18
Published: 16/07/18

Citation:
Pico SM, Bergonzoli G, Contreras A. Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): A case-control study. Biomédica. 2019;39:46-54
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3935

Corresponding author:
Adolfo Contreras, Grupo de Medicina Periodontal, Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Calle 4 B N° 36-00, Campus San Fernando, Cali, Colombia
Telephone: (316) 524 2436
adolfo.contreras@correounivalle.edu.co

Author contributions:
All three authors contributed equally to the study design, field work, results, and discussion.

Financial support:
There were no external resources to finance the study.

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

El consumo regular de frutas y el ser ama de casa fueron factores protectores, con una OR de 0,83 ($IC_{95\%}$ 0,69-1,00) y de 0,58 ($IC_{95\%}$ 0,36-0,92), respectivamente. La obesidad fue el factor de riesgo con la mayor asociación (OR=7,52; $IC_{95\%}$ 4,79-11,80). El síndrome metabólico aumentó con la edad, así, las personas entre 40 y 49 años presentaron una OR de 4,24 ($IC_{95\%}$ 2,20-8,16), la de 50 a 59 años, una de 4,63 ($IC_{95\%}$ 2,40-8,93) y los mayores de 80 años, una de 5,32 ($IC_{95\%}$ 1,92-14,71).
Conclusiones. Estos hallazgos pueden facilitar la implementación de medidas de intervención para el control del síndrome metabólico.

Palabras clave: síndrome metabólico; factores de riesgo; estudios de casos y controles, modelos logísticos; análisis de regresión.

Diabetes mellitus type II is frequently associated with lipid metabolic alteration, hypertension, being overweight/obese, which leads to metabolic syndrome and, later, to cardiovascular disease and mortality (1-4). There is evidence indicating that the prevalence of the metabolic syndrome increases with age, being 24% at 20 years of age, 30% or more in those over 50 years and over 40% in those 60 years or older (5). Unless urgent public health measures are taken, drastic decreases in life expectancy and increasing expenditure for health systems might generate a negative impact on developing economies, such as Colombia and other similar countries.

The Colombian *Observatorio Nacional de Salud* reported a 15% mortality due to diabetes mellitus, while hypertension accounted for 14% (5). Another two main contributors to mortality were ischemic heart disease with 53.6% followed by cerebrovascular disease with 20.6% (6). From this national health report, it is evident that non-communicable diseases, among them the metabolic syndrome, have a huge impact on the Colombian population. Such epidemiological situation prompted our question regarding the risk factors associated with the metabolic syndrome among inhabitants from Cali, Colombia. In this context, we conducted a case-control study aimed at determining the social, biological, and behavioral factors associated with the metabolic syndrome.

Materials and methods

We collected the data for 2013 using a random and representative population survey in Cali conducted by the *Centro para el desarrollo y evaluación de políticas y tecnología en salud pública* (CEDETES) at *Universidad del Valle* with the support of Cali's public health office.

Case definition

Any man with waist circumference (abdominal obesity) of ≥94 cm or any woman with ≥88 cm plus two of the factors reported in table 1.

Table 1. Parameters used to classify subjects with metabolic syndrome according to the *Asociación Latinoamericana de Diabetes*

Parameter	*Asociación Latinoamericana de Diabetes*
High triglycerides	>150 mg/dl (or in specific lipid-lowering treatment)
Cholesterol	Cholesterol >200 mg/L
HDL (C-HDL) (less)	Men <40 mg/dl Women <50 mg/dl
High blood pressure	Systolic blood pressure (SBP) ≥130 mm Hg and/or Diastolic blood pressure (DBP) ≥85 mm Hg or under anti-hypertensive treatment
Alteration in glucose regulation	Glycated HG>7.0
LDL	LDL>150

Control definition

Any man with waist circumference of <94 cm or any woman with <88 cm plus one or none of the other criteria established for MS diagnosis.

Population and sample

We calculated the sample size for an urban population of 1,476,264 people over 15 years of age in Cali according to the most recent national population census (2005). We randomly selected 4,000 households and we visited 9,000 families (7), and we included the subjects that fullfilled the case definition, as well as a random subsample of controls.

We applied a multiple logistic regression model to identify the factors associated with the metabolic syndrome. We reported the OR and its 95% confidence interval (CI) for each of the variables that significantly contributed to the metabolic syndrome.

Subjects' age was tested as a potential confounder factor or having a modification effect (interaction), and we assessed its degree of uncertainty. Given that the study subjects came from a random sample in exposed and non-exposed subpopulations, we assumed that the sampling distribution of the data resulted from two binomial distributions. Based on this assumption, the marginal total was fixed by design and the sample was divided into several strata, which were homogenous internally with respect to the confounding factors. The strata analysis demonstrated that the OR systematically increased with age. We run a homogeneity test along the strata and, based on its result, a chi-square test for the trend.

Usually, the simple dichotomization of a risk variable in a 2 by 2 table will mask the ample rank of the association between exposure risk and disease. However, more valuable information is obtained if the values from a quantitative variable like age are grouped into ordered levels to reveal a dose-response gradient that could be critical to address the therapeutical interventions among those people already affected with metabolic syndrome and, on the other hand, to promote healthy life-styles among still healthy groups. A logistic conditional regression model was applied to determine the relationship between having a metabolic syndrome (case) or not (control), and the different social, biological, and behavioral risk factors.

Table 2. Demographics, nutritional habits, and biological measures in the metabolic syndrome cases and in the controls

	Control (n=675)		**Case** (n=300)		
	Average	**SD**	**Average**	**SD**	**p**
Age	47.07	17.23	53.67	14.36	0.01
BMI	25.18	4.66	28.68	5.37	0.01
Fruit consumption	0.94	0.98	1.08	0.79	0.03
Vegetable consumption	0.57	0.74	1.55	0.75	0.01
Fruit and vegetable consumption	1.52	1.33	2.63	1.18	0.01
Physical activity frequency	4.23	2.43	3.48	2.60	0.01

BMI: Body Mass Index
All results were significant.

Results

Overall metabolic syndrome prevalence was 30.2%: 33.6% in women and 25.6% in men.

Table 2 shows the characteristics of cases and controls: Controls were younger than the cases with an average age of 47 (SD=17.23) and cases' average age was 53.67 (SD=14.36) the difference being significant ($p<0.01$). Controls also had a lower body mass index (BMI), 25.18 kg/m^2 (SD=4.66), while the BMI for cases was 28.68 kg/m^2 (SD=5.37; $p<0.01$). Fruit consumption per day was higher in the control group along with the combined intake of both fruits and vegetables ($p<0.01$). Vegetable consumption was also higher in the control group, but it was not statistically significant. Additionally, the frequency of physical activity was higher in controls: 4.23 days per week (SD=2.43) as compared to cases with 3.48 days per week (SD=2.60; $p<0.01$).

Table 3 shows the comparison between cases and controls. Being female and a lack of education were the main factors associated with the metabolic syndrome, while ethnicity, civil status, occupation, and type of health insurance appeared not to be related. We also present here the antecedents of behavioral risk factors with their respective percentages categorized in a dichotomous way: Does consume or does not consume, except for the variable "Oil consumption" which included the different types of oil used in the region. This analysis indicated that there was a difference in the alcohol consumption variable: Chi-squared test (1, N=975) =7.97, $p<0.05$. This difference also occurred in the sugar consumption variable: chi-squared test (2, N=975) =18.5, $p<0.01$. On the other hand, salt consumption showed a chi-square value for trend (2, N=975) =7.42, $p<0.06$, while the other variables did not reveal significant differences.

Table 4 shows the results of multiple logistic regression analyses. The strongest risk factor associated with the metabolic syndrome was obesity (OR=7.52; 95% CI 4.79-11.80). Age showed a linear trend with the risk of developing metabolic syndrome. The 40 to 49-year-old group yielded an OR of 4.24 (95% CI 2.20-8.16), the 50 to 59-year-old group one of 4.63 (95% CI 2.40- 8.93), and those older than 80 years, one of 5.32 (95% CI 1.92-14.71). Other important risk factors associated with the metabolic syndrome were being overweight (OR=3.52; 95% CI 2.38-5.20), being female (OR=1.70; 95% CI 1.17-2.47), and being *mestizo* (OR=1.55; 95%CI 1.10-2.19).

Discussion

Our study aimed at identifying the social, biological, and behavioral factors associated with the metabolic syndrome in Cali in 2013.

The overall metabolic syndrome prevalence was 30.2%: 33.6% in women and 25.6% in men. Other studies have reported similar findings (8). A Peruvian study conducted by Soto and Vergara reported a global prevalence of 28.3% according to the Adult Treatment Panel III criteria (ATPIII) (9). The global prevalence in our study was also similar to that reported by Aguilar and Rojas, 25% (10). For Asian populations, Mohan Deepa reported a metabolic syndrome prevalence of 13% in China and 30% in Iran (11). In a later study he informed that the prevalence of metabolic syndrome was lower among poor people and in rural areas compared to middle class and urban populations, possibly because the rural population is more engaged in physical activity and consume less processed food. Industrialized food is more related to the urban life style, it is consumed at any time of the day, and is always hypercaloric (12).

Table 3. Demographics, educational level, occupation, race, and other risk factors associated with the metabolic syndrome

Characteristic / Factor	Case	Control	Chi²	Gl	p
Gender					
Female	211 (33.6%)	417 (66.4%)	6.63	1	0.01
Male	89 (25.6%)	258 (74.4%)			
Civil status					
Married	78 (31.3%)	171 (68.7%)	5.04	4	0.28
Consensual union	57 (27.8%)	148 (72.2%)			
Divorced	47 (31.8%)	101 (68.2%)			
Widow/er	39 (40.6%)	57 (59.4%)			
Single	79 (28.8%)	195 (71.2%)			
Education level					
No education	10 (50%)	10 (50%)	20.34	10	0.02
Incomplete elementary school	50 (39.1%)	78 (60.9%)			
Complete elementary school	43 (36.1%)	76 (63.9%)			
Incomplete high school	49 (29.5%)	117 (70.5%)			
Complete high school	83 (27.4%)	220 (72.6%)			
Technician	26 (24.3%)	81 (75.7%)			
College education	33 (27.7%)	86 (72.3%)			
Grad school	5 (71.4%)	2 (28.6%)			
Ethnicity					
White	122 (41.5%)	307 (46.7%)	12.283	13	0.50
Black	40 (13.6%)	82 (12.5%)			
Mestizo	127 (43.2%)	250 (38.5%)			
Indigenous	4 (1.4%)	8 (1.2%)			
Raizal	1 (0.3%)	9 (1.4%)			
Gypsy	0	1 (0.2%)			
Ocupation					
None	28 (31.8%)	60 (68.2%)	6.912	5	0.22
Household	84 (31.2%)	185 (68.8%)			
Student	5 (17.2%)	24 (82.8%)			
Worker	2 (66.7%)	1 (33.3%)			
Employee	54 (26.6%)	149 (73.4%)			
Freelance	125 (33.0%)	254 (67.0%)			
Health system affiliation					
Affiliated	287 (30.4%)	656 (69.6%)	6.98	3	0.07
Unaffiliated	10 (34.5%)	19 (65.5%)			
Tobacco consumption					
Yes	13 (21%)	49 (79%)	2.2	2	0.32
No	284 (31.6%)	614 (68.4%)			
Alcohol consumption					
Yes	26 (25%)	77 (74.8%)	7.97	1	0.05
No	273 (32%)	586 (68.2%)			
Salt consumption					
Yes	34 (31.8%)	73 (68.2%)	7.42	2	0.06
No	265 (30.9%)	592 (69.1%)			
Sugar consumption					
Yes	20 (29.9%)	47 (70.1%)	18.05	2	0.01
No	277 (31.1%)	615 (68.9%)			
Type of Oil consumption					
Vegetable oil	280 (30.9%)	625 (69.1%)	2.48	4	0.64
Lard	1 (20%)	4 (80%)			
Margarine	1 (20%)	4 (80%)			
Other	11 (27.5%)	29 (72.5%)			
Several of the above	5 (50%)	5 (50%)			
Physical activity					
Yes	104 (32.7%)	214 (67%)	0.61	2	0.73
No	195 (30.2%)	450 (69.8%)			

Table 4. Logistic regression results on risk factors associated with the metabolic syndrome

	OR	95% CI to OR	
		Lower	Upper
Gender			
Baseline:female	1.70	1.17	2.47
Civil status			
Single	1.14	0.72	1.80
Widow/er	1.27	0.69	2.33
Consensual union	0.89	0.55	1.44
Divorced	0.96	0.57	1.63
Ethnicity			
Black	1.38	0.83	2.31
Mestizo	1.55	1.10	2.19
Education level			
Incomplete elementary school	0.95	0.48	1.86
Complete elementary school	0.86	0.45	1.66
Incomplete high school	0.70	0.37	1.32
Complete high school	0.81	0.46	1.41
Technician	0.82	0.41	1.65
Ocupation			
None	0.90	0.26	3.09
Household	0.58	0.36	0.92
Student	1.12	0.34	3.72
Freelance	0.96	0.65	1.44
Social security			
Public health insurance	1.00	1.00	1.00
No health insurance	1.22	0.77	1.94
Fruit consumption			
Fruit consumption	0.83	0.69	1.00
Vegetable consumption			
Vegetable consumption	0.99	0.79	1.22
BMI			
Subnormal	1.10	0.30	4.02
Overweight	3.52	2.38	5.20
Obesity	7.52	4.79	11.80
Age (years)			
30-39	1.56	0.74	3.27
40-49	4.24	2.20	8.16
50-59	4.63	2.40	8.93
60-69	5.57	2.76	11.27
70-79	4.86	2.09	11.28
≥80	5.32	1.92	14.71

BMI: Body Mass Index

Aging is a definitive risk factor for the metabolic syndrome (13,14). This finding may be due to the accumulative effect of the etiological factors along the course of life, the metabolic changes associated with becoming older or the sum of both. It was also relevant in our study showing a linear trend as regarded the risk of developing the metabolic syndrome with a 4.24 OR for the 40-49-year-old-group, 4.63 OR for the 50-59-year-old group, and 5.32 OR for those older than 80 years. This finding supports our hypothesis that increasing age has a modifying effect as demonstrated by the increasing magnitude of the OR through time (tables 2 and 4). The homogeneity test showed a significant result (chi^2=77.2; DF=4; p<0.001), which means that the odds ratios across the age strata were not uniform. The result of the trend gave a chi^2 of 189.7, a DF of 1, and a p-value of <0.000, which happens to be significant suggesting a modifying effect of age in relation to the metabolic syndrome.

A study carried out in Medellin, Colombia, reported sedentarism as the most prevalent risk factor (prevalence, 73.1%) (15). In addition, obesity, smoking, high blood pressure, and a history of coronary disease showed high relevance.

Having dark skin (*mestizo* or brown skin) showed an association with the metabolic syndrome (OR=1.55; 95% CI 1.10-2.19), similar to the findings reported in Hawaii for multiracial individuals. The association was higher in Hawaiian-Asian natives (OR=1.45; 95% CI 1.27-1.65) than in native populations without mixed ancestry (16). Ethnicity has been associated with cultural and lifestyle habits that predispose to alcohol abuse, smoking, bad eating habits, and less physical activity and sports (17-19).

When analyzing the social factors that may be associated with the metabolic syndrome, we found that the occupation (housekeeper) (OR=0.59; 95% CI 0.40-0.87) was a protective factor. This unexpected result is opposite to what has been reported in the literature. It is possible to infer that in Cali women who are engaged in household activities are less sedentary and, therefore, less likely to develop a metabolic syndrome.

Regarding nutrition, fruit consumption was another protective factor (OR=0.83; 95% CI 0.69-1.00) against the metabolic syndrome, which was also reported in South Korea (20) where healthy eating patterns were found to be protective both for men and women (p=0.005). In contrast, traditional bad eating patterns had a positive relationship with high blood pressure (p=0.0328), low HDL levels (p=0.0007), and higher metabolic syndrome prevalence. Nutritional education could reduce the metabolic syndrome prevalence at the population level (20).

It is worth noting the lack of significant associations with alcohol, sugar, salt intake, and tobacco consumption in our study while in other studies, alcohol intake and smoking seemed to be important risk factors for the occurrence of the metabolic syndrome (21). A study conducted in Brazil showed that taking alcohol with meals had an inverse relationship with the metabolic syndrome: ≤4 drinks a week: OR=0.85; 95% IC 0.74-0.97, and 4 to 7 drinks a week: OR=0.75; 95% IC 0.61-0.92. In contrast, alcohol consuming out of meals showed a direct relationship (7-14 drinks a week: OR=1.32; 95% IC 1.11-1.57; ≥14 drinks a week, OR=1.60; 95% IC: 1.29-1.98) (21). In our study, alcohol consumption was not a factor associated withthe metabolic syndrome.

On the other hand, obesity was associated with the metabolic syndrome (OR=7.52; 95% IC 4.79-11.80), as well as being overweight (OR=3.52; 95% IC 2.38- 5.20) (table 4). In a randomized study conducted by Martin, *et al*. (22), they reported that a high BMI correlated with a higher prevalence of abdominal obesity and with metabolic syndrome (23,24).

In conclusion, this study determined the factors positively associated with the metabolic syndrome, such as being overweight, obesity, being older than 40 years, female and *mestizo*, while fruit consumption and housekeeping were inversely related. Risk factors are considered important for the development of public health interventions to promote protective behaviors and healthy lifestyles in the population.

Acknowledgements

The data to conduct the study were provided by the director of CEDETES at *Universidad del Valle* in 2015.

References

1. **Organización Mundial de Salud.** Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. 2016, casos en 2012, según datos de IARC. 2013. Date of entry: 10 de junio de 2017. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/.

2. **Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de Salud.** Carga mundial de cáncer alcanza a 14,1 millones de nuevos casos en 2012, según datos de IARC. 2013. Date of entry: 10 de junio de 2017. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9246%3A2013-global-cancer-burden-rises-14-1-million-new-cases-2012-iarc&catid=1443%3Aweb-bulletins&Itemid=135&lang=es

3. **Lizarzaburu JC.** Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An Fac Med. 2014;74:315-20. https://doi.org/10.15381/anales.v74i4.2705

4. **González E, Pascual I, Laclaustra M, Casasnovas J.** Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol. 2005;5(Supl.D):30-7. https://doi.org/10.1157/13083446

5. **López M, Sosa M, Labrousse N.** Síndrome metabólico. Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina. 2007;174:12-5.

6. **Observatorio Nacional de Salud.** Primer informe ONS. Aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2013. Date of entry: 10 de junio de 2017. Available from: www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf.

7. **World Health Organization.**Noncommunicable diseases and their risk factors. STEPS Manual. Date of entry: 10 de junio de 2017. Available from: http://www.who.int/chp/steps/manual/en/index.html.

8. **Cárdenas H, Sánchez J, Roldán L, Mendoza F.** Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de 20 años de edad: Perú, 2005. Rev Esp Salud Pública. 2009;83:257-65.

9. **Soto V, Vergara E, Neciosup E.** Prevalencia y factores de riesgo de síndrome metabólico en población adulta del departamento de Lambayeque, Perú - 2004. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2005;22:254-61.

10. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, *et al.*** Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: Results from a population-based survey. Diabetes Care. 2003;26:1635. https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1635

11. **Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V.** Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). Diabetes Metab Res Rev. 2007;23:127-34. https://doi.org/10.1002/dmrr.658

12. **Pradeepa R, Anjana RM, Joshi SR, Bhansali A, Deepa M, Joshi PP, *et al.*** Prevalence of generalized & abdominal obesity in urban & rural India--the ICMR-INDIAB Study (Phase-I) [ICMR-NDIAB-3]. Indian J Med Res. 2015;142:139-50. https://doi.org/10.4103/0971-5916.164234

13. **Martínez-Candela J, Franch-Nadal J, Romero-Ortiz J, Cánovas-Domínguez C, Gallardo-Martín A, Páez-Péreza M.** Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions. Aten Primaria. 2006;38:72-9. https://doi.org/10.1157/13090435

14. **Smith S, Clark L, Cooper R, Daniels S, Kumanyika S, Ofili E, *et al.*** Discovering the full spectrum of cardiovascular disease minority health summit 2003 Report of the obesity, metabolic syndrome, and hypertension-writing group. Circulation. 2005;111:e134-e9. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000157743.54710.04

15. **Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri J, León C, Echavarría E, *et al.*** Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín - Colombia. Rev Colomb Cardiol. 2008;15:102-10.

16. **Maskarinec G, Morimoto Y, Jacobs S, Grandinetti A, Mau MK, Kolonel LN.** Ethnic admixture affects diabetes risk in native Hawaiians: The multiethnic cohort. Eur J Clin Nutr. 2016;70:1022-7. https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.32

17. **Scragg R, Sowers M, Bell C.** Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens. 2007;20:713-9. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017

18. **Lee KW, Park BJ, Kang HT, Lee YJ.** Alcohol-drinking patterns and metabolic syndrome risk: The 2007 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol. 2011;45:499-505. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.01.001

19. **Houti L, Hamani-Medjaoui I, Lardjam-Hetraf SA, Ouhaibi-Djellouli H, Chougrani S, Goumidi L, *et al.*** Prevalence of metabolic syndrome and its related risk factors in the city of Oran, Algeria: The ISOR study. Ethn Dis. 2016;26:99-106. https://doi.org/10.18865/ed.26.1.99

20. **Kang Y, Kim J.** Gender difference on the association between dietary patterns and metabolic syndrome in Korean population. Eur J Nutr. 2016;55:2321-30. https://doi.org/10.1007/s00394-015-1127-3

21. **Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, Chambless LE, Chor D, Barreto SM, *et al.*** Timing and type of alcohol consumption and the metabolic syndrome - ELSA-Brasil. PLoS One. 2016;11:e0163044. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163044

22. **Rodríguez-Martín A, Novalbos-Ruiz JP, Martínez-Nieto JM, Escobar-Jiménez L.** Lifestyle factors associated with overweight and obesity among Spanish adults. Nutr Hosp. 2009;24:144-51.

23. **Oh SW.** Obesity and metabolic syndrome in Korea. Diabetes Metab J. 2011;35:561-6. https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.6.561

24. **Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).** Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Rev Asoc Latinoam Diab. 2010;18:25-44.

Biomédica 2019;39:55-64
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4012

ARTÍCULO ORIGINAL

Construcción de puentes entre la medicina y las humanidades: papel del soporte y la articulación en el aprendizaje en cirugía

Luis Carlos Domínguez[1], Valentín Vega[1], Álvaro Sanabria[1], Jorge Restrepo[2]

[1] Departamento de Cirugía, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
[2] Departamento de Educación Médica, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Introducción. El aprendizaje de la medicina utilizando recursos de las humanidades es un proceso complejo que requiere de estrategias pedagógicas que eviten la fragmentación y la paradoja de la transferencia. La aplicación del diseño pedagógico con estos propósitos en la educación en cirugía, ha sido limitada.
Objetivos. Presentar los resultados de una estrategia pedagógica para integrar la enseñanza de la cirugía con las humanidades con base en el modelo teórico de aprendizaje cognitivo, y evaluar su asociación con las percepciones de los estudiantes en torno al aprendizaje.
Materiales y métodos. Se desarrolló un diseño pedagógico para la enseñanza de condiciones clínicas en cirugía utilizando recursos de las humanidades médicas. Se evaluaron las percepciones estudiantiles en torno al soporte y la articulación ofrecidos por los profesores para la integración de ambas disciplinas, así como en torno a su propio aprendizaje mediante cuestionarios validados. Se utilizaron modelos de regresión lineal para evaluar la asociación propuesta.
Resultados. Se incluyeron 216 estudiantes en el análisis y se obtuvieron altos promedios en cada una de las variables. Por cada unidad adicional atribuida al soporte y la articulación desplegadas por los profesores para integrar ambas disciplinas, la percepción del aprendizaje (b) aumentó en 0,45 ($IC_{95\%}$ 30-0,60) y en 0,40 ($IC_{95\%}$ 25-55) (coeficiente de determinación múltiple -R^2=0,64, p<0,001), respectivamente.
Conclusiones. Las estrategias educativas centradas en las técnicas de soporte y articulación orientadas a integrar las humanidades médicas y la cirugía en el proceso de enseñanza, se asociaron positivamente con las percepciones de los estudiantes sobre el aprendizaje. Se requieren nuevos estudios que evalúen los efectos de estas intervenciones en el aprendizaje y la memoria a largo plazo.

Palabras clave: medicina; humanidades; cirugía general; aprendizaje; Colombia.

Building bridges between medicine and the humanities: The role of scaffolds and articulation in surgical learning

Introduction: Learning about medicine from the humanities is a complex process that requires pedagogical strategies to avoid fragmentation and the paradox of transference. Instructional design in surgical education for these purposes is limited.
Objective: To present the results of an educational strategy for the integration of surgery and the medical humanities based on the theoretical perspectives of the cognitive apprenticeship model and to assess its association with the students' perceptions of learning.
Materials and methods: An instructional design was developed for the teaching of clinical conditions through the medical humanities. Students' perceptions of teachers' support and articulation for the integration of both disciplines, as well as students' self-perceptions of learning, were evaluated using validated questionnaires. Linear regression models were used to test the proposed association.
Results: A total of 216 students was included in the analysis. High scores were obtained for each variable. The increase of one unit of teacher support and articulation for the integration of both disciplines was associated with an increase in student perception of learning (b) of 0.45 (CI 95% 0.30-0.60) and 0.40 (CI 95% 0.25 -0.55) (R^2=0.64, p<0.001), respectively.
Conclusions: Educational strategies focused on the techniques of support and articulation with the aim of integrating the medical humanities and surgery, demonstrated positive associations with students' perceptions of learning. Further studies are needed to evaluate the effects of these interventions on memory and long-term learning.

Key words: Medicine; humanities; general surgery; learning; Colombia.

Recibido: 22/08/17
Aceptado: 13/07/18
Publicado: 30/07/18

Citación:
Domínguez LC, Veja V, Sanabria Á, Restrepo J. Construcción de puentes entre la medicina y las humanidades: papel del soporte y la articulación en el aprendizaje en cirugía. Biomédica. 2019;39:55-64
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4012

Correspondencia
Luis Carlos Domínguez, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Autopista Norte Km 7, Chía, Cundinamarca, Colombia
Teléfono: (571) 861 5555
carlosdot@unisabana.edu.co

Contribución de los autores:
Luis Carlos Domínguez, Valentín Vega y Álvaro Sanabria: diseño del estudio y recolección de la información
Todos los autores participaron en el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

Financiación:
Universidad de la Sabana.

Conflicto de intereses:
Ninguno

Las humanidades médicas pueden definirse como la aplicación de las técnicas de información, interpretación y teorización desarrolladas en el campo de las humanidades a los fenómenos del campo médico tradicional (1). En este contexto, el aprendizaje de la medicina a partir del estudio de las humanidades permite vincular diversas experiencias y formas de expresión humana en un contexto y tiempo determinados con los fundamentos clínicos de la salud y la enfermedad.

Mediante la integración de las humanidades en el currículo es posible promover el aprendizaje significativo, el pensamiento crítico, la empatía, y el desarrollo de los valores y de la sensibilidad de los estudiantes por otras facetas de la condición humana diferentes a la medicina (2-8). Sin embargo, aunque es claro que, en teoría, la integración de las humanidades y la medicina puede ofrecer estas ventajas, es necesario que esto se plasme en la práctica a través de modelos de diseño pedagógico que permitan el mejoramiento de los métodos de enseñanza (9-11).

El desafío de esta integración tiene que ver no solamente con el aumento de los contenidos de humanidades en el currículo, sino también con la superación del uso de modelos tradicionales de instrucción para evitar la 'paradoja de la transferencia', es decir, cuando los métodos que funcionan bien para alcanzar objetivos específicos y aislados no resultan ser los mismos que permiten alcanzar objetivos integrados y promover el aprendizaje de procesos complejos (12).

El aprendizaje de la medicina a través de las humanidades es uno de esos procesos complejos que requiere recursos y esfuerzos específicos para enfrentar esta paradoja, especialmente cuando el estudiante confronta nuevos problemas que, además del conocimiento clínico específico, involucran elementos que pueden resultar abstractos, con los cuales no está familiarizado o que aparentemente son menos relevantes, como lo son el contexto histórico y sus recursos, las costumbres y los hechos médicos que se circunscriben de forma inusual al problema, entre otros. En consecuencia, el papel de las humanidades podría resultar irrelevante o desestimulante si no se les da un lugar apropiado en el currículo para facilitar y proveer de significado el estudio de la clínica (6,10).

El diseño pedagógico es importante para superar este desafío porque permite que el aprendizaje sea eficiente y que el estudiante se entusiasme con la tarea a través de experiencias estimulantes y relevantes. Asimismo, los métodos de enseñanza cobran relevancia porque fomentan en los estudiantes habilidades cognitivas y metacognitivas que les permiten utilizar, manejar y descubrir el conocimiento (13,14).

Entre dichos métodos, el soporte (*scaffolding*) y la articulación que los profesores ofrecen a los estudiantes contribuyen significativamente a la integración de diferentes fuentes de información y conocimiento. Mediante el primero de estos métodos, los profesores brindan apoyo a los estudiantes en ciertos aspectos de la tarea de forma progresiva, a partir del punto en el que ellos todavía no pueden hacerla hasta aquel en el que puedan realizarla sin ayuda. Con el segundo, los profesores estimulan en los estudiantes la capacidad de refinar y reformular los conocimientos adquiridos y de formar modelos conceptuales explícitos y críticos que les permiten articular su conocimiento, su razonamiento o su capacidad de resolución de problemas en un dominio específico (13,14). En algunos estudios previos se ha demostrado el beneficio del soporte y la articulación en la enseñanza de las

humanidades, pero no se explora cómo emplearlos en la integración de las humanidades a la enseñanza clínica (15-17).

Si bien hay un significativo número de publicaciones centradas en la descripción de cursos y en la evaluación del papel de las humanidades en el pregrado de medicina y sus efectos a corto plazo (especialmente en cuanto a conocimientos, habilidades y actitudes en los estudiantes) (6,10,18), persiste la necesidad de investigar en profundidad los elementos que favorecen la integración eficiente de las humanidades al currículo (19-22).

El propósito del presente estudio responde a esta necesidad. A partir del desarrollo de un currículo de cirugía y humanidades con base en un sistema de diseño pedagógico, se exploraron las posibles relaciones entre el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores a los estudiantes durante el estudio integrado de la cirugía y las humanidades médicas, y las percepciones del aprendizaje referidas por los estudiantes. El estudio de estas relaciones es importante frente al llamado global de 'no olvidar' la relevancia de las humanidades, aunque estas realmente no hayan producido hasta la fecha resultados medibles en el marco de la educación médica basada en la 'evidencia' (6,10,18).

Materiales y métodos

Contexto e intervención

El curso de cirugía y humanidades se enmarca en la estructura curricular del curso de cirugía general para los estudiantes del octavo semestre del pregrado de medicina de la Universidad de la Sabana (Colombia) y de los resultados esperados del aprendizaje (23).

Dichos resultados esperados y el diseño pedagógico se desarrollaron a partir de metodologías previamente validadas (12,24). Cada curso de cirugía y humanidades se desarrolla durante cinco semanas, en sesiones de aproximadamente 90 minutos, en las que se discuten diversos problemas quirúrgicos en el contexto de casos históricos ilustrativos.

Los profesores de cirugía escogen los casos por conveniencia según su representatividad histórica y el aporte que puedan proporcionar al estudio de las condiciones clínicas. Los estudiantes siguen una guía para el desarrollo del caso con las pautas generales de revisión del problema. El objetivo general de cada actividad es que los estudiantes revisen lo relacionado con los aspectos biográficos e históricos del caso, el contexto económico, político y social, y las particularidades del tratamiento aplicado. Posteriormente, a la luz de los hechos históricos, los estudiantes hacen una breve descripción de los procesos fisiopatológicos y de los principios del tratamiento quirúrgico pertinentes.

Por último, mediante discusiones en pequeños grupos (dinámica de la sesión) facilitadas por los profesores de cirugía y focalizadas en el soporte y la articulación, se aspira a que los estudiantes integren los aspectos clínicos y aquellos relacionados con las humanidades tradicionales.

El propósito de cada actividad es que el caso histórico contribuya al aprendizaje de las condiciones clínicas mediante la discusión y el análisis grupal orientado al desarrollo en los estudiantes de habilidades cognitivas superiores que vayan más allá de la transferencia de información factual. Un caso de ejemplo es el estudio del aneurisma de aorta abdominal de Albert Einstein. Durante el análisis los estudiantes revisan los aspectos biográficos

más importantes, así como el contexto social, político y económico de la época para luego concentrarse en el estudio del cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento disponible en la mitad del siglo XX (momento histórico del caso), y su correlación con las opciones diagnósticas y terapéuticas actuales.

Los métodos de enseñanza fueron perfeccionados mediante estrategias de desarrollo profesoral. Durante la fase de diseño e implementación del curso se revisaron los fundamentos de cada uno de métodos relacionados con el papel específico del profesor a la luz del modelo de aprendizaje cognitivo (13,14), profundizando especialmente en los métodos de soporte y articulación, los cuales se complementaron con la adopción de principios prácticos recomendados por la teoría de la carga cognitiva aplicada a los modos de instrucción que implican el aprendizaje complejo para manejar la carga intrínseca, disminuir la carga ajena y optimizar la carga relevante durante cada sesión del curso (25,26).

La evaluación de los estudiantes es de carácter formativo y se orienta a proveerles realimentación sobre su desempeño. La calidad del curso se evalúa mediante cuestionarios diseñados para tal fin.

Participantes

Los participantes fueron 226 estudiantes de cirugía inscritos en 12 cursos (aproximadamente, 18 estudiantes por curso) en el período comprendido entre agosto de 2015 y diciembre de 2016. El estudio fue aprobado en sus aspectos éticos por la Comisión de Educación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.

Mediciones

Se midió la percepción del impacto del aprendizaje referido por los propios estudiantes al finalizar el curso mediante un cuestionario diseñado y probado en otro estudio para tal fin, el cual responde a un modelo basado en problemas (27). El cuestionario se tradujo al español y se adaptó a los propósitos de la presente investigación, conservando los dominios incluidos originalmente.

El cuestionario está compuesto por cinco ítems que evalúan sendos dominios del ambiente que tienen impacto en el aprendizaje: el planteamiento del problema, la actividad, el profesor, la dinámica del grupo y la dinámica de la sesión. Los ítems se calificaron mediante una escala de Likert de cinco puntos, de 1 (muy en desacuerdo) a 5 (muy de acuerdo).

Los factores de predicción fueron el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores durante los cursos, los cuales se evaluaron mediante la versión preliminar del *Maastricht Clinical Questionnaire* (MCQ) desarrollado en el marco del modelo teórico del aprendizaje cognitivo de Collins (28).

Para el propósito del presente estudio se adaptaron las escalas de soporte y articulación ofrecidas por los profesores durante el curso. Ambos cuestionarios se componen de cuatro ítems calificados mediante una escala de Likert de cinco puntos, de 1 (muy en desacuerdo) a 5 (muy de acuerdo). El MCQ ha demostrado tener propiedades psicométricas adecuadas en estudios previos y ha sido validado en español (28, Giannasi S, Durante E, Ladenheim R, Kecskes R, Vázquez F, Stalmeijer R, *et al*. Transcultural validation in Spanish of the Maastricht Clinical Teaching Questionnaire (MCTQ) as a valid and reliable instrument for the evaluation of clinical teachers. Milano, Italy: AMEE, 2014.).

Las mediciones se hicieron al finalizar cada curso utilizando un cuestionario impreso diseñado para tal fin, el cual fue diligenciado voluntariamente por los estudiantes de manera confidencial y anónima.

Análisis estadístico

Inicialmente se obtuvieron las estadísticas descriptivas con el fin de obtener información sobre las características de las variables propuestas. Para este fin, se calcularon los puntajes globales de las escalas de soporte, articulación e impacto de la actividad en el aprendizaje utilizando medias y medianas. El puntaje global de cada escala se calculó como una medida compuesta de los ítems que las componían (valores de 1 a 5). La consistencia interna de cada una de las escalas se determinó mediante el coeficiente α de Cronbach (satisfactorio si >0,70) (29).

Para evaluar las asociaciones entre las percepciones del impacto en el aprendizaje referidas por los estudiantes y el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores, se hicieron diferentes análisis de regresión lineal. En cada análisis se ajustó la regresión de cada uno de los dominios del impacto en el aprendizaje (planteamiento del problema, actividad, profesor, dinámica del grupo y dinámica de la sesión) con respecto a los factores de predicción propuestos (soporte y articulación).

Por último, las variables de soporte y articulación se utilizaron simultáneamente como variables de predicción de entrada en un modelo de regresión múltiple en el que el impacto en el aprendizaje era la variable dependiente.

Todos los resultados se reportaron como coeficientes de regresión (b), errores estándar e intervalos de confianza del 95% (significativo si $p<0,05$). Para cada modelo de regresión se calcularon los coeficientes de determinación múltiple (R^2) como indicadores de la varianza ocupada por cada una de las variables independientes sobre la dependiente (significativo si $p<0,05$). El criterio para interpretar el tamaño del efecto representado por el valor del R^2 obtenido en cada análisis fue de 0,02 (pequeño), de 0,13 (medio) y de 0,26 (alto) (30).

Por último, se analizó si la relación estimada entre las variables propuestas (soporte, articulación e impacto en el aprendizaje) presentaba multicolinealidad o no, lo cual se determinó mediante el cálculo del factor de inflación de la varianza.

Resultados

Se incluyeron en el análisis 216 estudiantes (40,7% de sexo masculino), es decir que la tasa de respuesta fue de 95,5%. La edad promedio de los participantes fue de 21,3 ± 1,3 años.

En general, se obtuvieron altos promedios en cada una de las variables evaluadas: impacto en el aprendizaje 0,40 ± 0,80 ($IC_{95\%}$: 3,89– 4,11); soporte ofrecido por los profesores, 4,20 ± 0,78 ($IC_{95\%}$: 4,10 - 4,31); articulación ofrecida por los profesores, 4,22 ± 0,78 ($IC_{95\%}$:4,12 - 4,33). El coeficiente α de Cronbach fue satisfactorio en todas las escalas (>0,90). Los puntajes en cada dominio del aprendizaje, así como otras estadísticas descriptivas, se presentan en el cuadro 1.

En el cuadro 2 se presentan los resultados del análisis de regresión ajustado para el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores con respecto a cada uno de los dominios del impacto en el aprendizaje percibido por los estudiantes.

Cuadro 1. Puntajes en el cuestionario sobre el impacto en el aprendizaje y en el Maastrich Clinical Questionnaire (MCQ) expresados en medianas y coeficientes de confiabilidad

Variable	Instrumento	Media	DE	IC95%	Mediana	RIC	α
1. Impacto en aprendizaje	CIA	4,01	0,81	3,89 - 4,11	4	0,9	0,91
Dominio 1: Actividad		4,09	0,91	3,96 - 4,20	4	1	
Dominio 2: Planteamiento del problema		4,00	0,90	3,87 - 4-12	4	1	
Dominio 3: Papel del profesor		4,06	0,84	3,94 - 4,17	4	1	
Dominio 4: Dinámica del grupo		3,87	1,01	3,73 - 4,0	4	2	
Dominio 5: Dinámica de la sesión		4,01	0,94	3,88 - 4,13	4	1	
2. Soporte ofrecido por el profesor	MCQ	4,20	0,78	4,10 - 4,31	4,25	0,8	0,90
3. Articulación ofrecida por el profesor		4,22	0,78	4,12 - 4,33	4,25	1	0,90

RIC: rango intercuartílico

Cuadro 2. Coeficientes de regresión para la asociación entre el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores y los diferentes dominios del impacto en el aprendizaje percibido por los estudiantes

Variable	Coeficiente de regresión (b)	EE	$IC_{95\%}$	p
Actividad				
Soporte	0,40	0,10	0,19 - 0,61	<0,01
Articulación	0,42	0, 10	0,21 - 0,63	<0,01
R2 del modelo = 0,46 F(2,213) = 91,24; p<0,001				
Problema				
Soporte	0,52	0,10	0,31 - 0,72	<0,01
Articulación	0,34	0,10	0,14 - 0,54	<0,01
R2 del modelo = 0,50 F(2,213) = 109,24; p<0,001				
Profesor				
Soporte	0,44	0,09	0,26 - 0,62	<0,01
Articulación	0,39	0,089	0,21 - 0,57	<0,01
R2 del modelo = 0,55 F(2,213) = 133; p <0,001				
Dinámica del grupo				
Soporte	0,41	0,12	0,17 - 0,66	<0,01
Articulación	0,45	0,12	0,20 - 0,70	<0,01
R2del modelo = 0,41 F(2,213) = 74,6; p<0,001				
Dinámica de la sesión				
Soporte	0,48	0,10	0,27 - 0,68	<0,01
Articulación	0,43	0,10	0,22 - 0,63	<0,01
R2 del modelo = 0,52 F(2,213) = 115; p<0,001				

EE: error estándar

Todos los coeficientes de regresión (b) del soporte y la articulación presentaron una asociación significativa con todos los dominios en cuanto al impacto en el aprendizaje (p<,05).

En el cuadro 3 se presentan los resultados de la regresión múltiple para el soporte y la articulación ejercidos por los profesores en cuanto a su impacto en el aprendizaje percibido por los estudiantes. Ambas variables se asociaron significativamente con el impacto en el aprendizaje (p<0,05). En el modelo de regresión múltiple, por cada punto de aumento del soporte y la articulación hubo un aumento en la percepción del aprendizaje de b=0,45 ($CI_{95\%}$: 0,30-0,60) y b=0,40 ($CI_{95\%}$ 0,25-0,55), respectivamente. Los resultados indican que la combinación de ambas variables de predicción, ocuparon el 64 % de

Cuadro 3. Modelo de regresión múltiple para la asociación entre el soporte y la articulación ofrecidos por los profesores y el impacto en el aprendizaje percibido por los estudiantes

Variable	Coeficiente de regresión (b)	EE	p	$IC_{95\%}$
Soporte	0,45	0,076	<0,01	0,30 - 0,60
Articulación	0,40	0,076	<0,01	0,25 - 0,55
R^2 del modelo = 0,64 F = 197,42; p<0,001				

EE: error estándar

la varianza del impacto en el aprendizaje, lo cual se reflejó en un elevado tamaño del efecto en el R^2=0,64 (prueba de Fisher-F=197,42; p<0,001). En el análisis final de la regresión se evidenció que no había multicolinealidad entre las variables que alterara la estimación del modelo propuesto.

Discusión

En este estudio evaluamos la magnitud de la asociación entre el soporte y la articulación ejercidos por los profesores y la percepción del impacto en el aprendizaje referido por los estudiantes, en un entorno de integración de las humanidades al estudio clínico de la cirugía. Los puntajes promedio del soporte y la articulación en el cuestionario MCQ fueron altos, así como los del impacto del aprendizaje percibido por los estudiantes, según el cuestionario sobre la percepción del aprendizaje. Se encontró una acentuada asociación entre el soporte y la articulación y el impacto en el aprendizaje, globalmente y en cada uno de los dominios de este segundo cuestionario.

Estos resultados tienen varias explicaciones. El estudio pretendía demostrar que dicha asociación podía darse utilizando estrategias pedagógicas de desarrollo profesoral para estrechar la brecha entre la cirugía y las humanidades y evitar la fragmentación y la desintegración de ambas disciplinas y, en últimas, la paradoja de la transferencia (12). La forma clásica de enseñar la cirugía y las humanidades es diferente. Las metodologías pedagógicas tradicionales para la enseñanza de las artes, la historia, la literatura, la música y otras esferas del espíritu, difieren por sus fundamentos epistemológicos y ontológicos de aquellas propias de la cirugía.

En este contexto se pretendió crear puentes entre ambas disciplinas mediante una estrategia basada en el modelo de aprendizaje cognitivo (13,14), complementada con técnicas para el manejo de la carga cognitiva, de manera que el proceso de enseñanza funcionara para ambas disciplinas como una unidad de estudio y no de forma fragmentada. En estudios previos se ha demostrado la efectividad de este tipo de estrategias frente a la paradoja de la transferencia y el aprendizaje integrado (25,26,31,32).

Los resultados también pueden explicarse, al menos hipotéticamente, desde la perspectiva de la arquitectura cognitiva. Uno de los fundamentos de la teoría clásica de la zona de desarrollo proximal de Vygotsky se refiere a la distancia entre lo que el estudiante puede hacer solo (desarrollo actual) y el nivel de desarrollo potencial al que podría llegar con el soporte de otros (33). En este sentido, la estrategia aquí ensayada puede tener un efecto en la disminución de la distancia entre estas dos zonas, aunque se requieren nuevos estudios para seguir explorando esta posibilidad.

Asimismo, los resultados presentados permiten plantear explicaciones diferentes, específicamente en cuanto al efecto de la estrategia sobre la

memoria a largo plazo. Los hallazgos de estudios previos permiten suponer tal asociación (34-36). Por ejemplo, podría argumentarse que uno de los diagnósticos diferenciales de la apendicitis aguda, poco frecuente pero importante, como lo es el de la úlcera perforada, quedaría incorporado en la memoria a largo plazo con mayor facilidad cuando se utilizan las humanidades médicas para explicarlo.

El estudio del caso de Rodolfo Valentino es un ejemplo que permite al estudiante integrar la cirugía y las humanidades y, probablemente, evocar en el futuro dicho diagnóstico en un paciente con un cuadro clínico atípico de apendicitis aguda. En este sentido, si la memoria a largo plazo es la fuente de información que ayuda en la solución de problemas al cabo de un tiempo, es importante saber cómo se accede a este espacio de almacenamiento de datos.

Cuando se presentan ciertas piezas de información a los estudiantes, estas cobran sentido para ellos si logran reconocer por sí mismos su importancia (37,38). Estos son los 'rasgos fuertes' del problema, los cuales se definen por las características contundentes que son detectadas directamente por la propia persona (39). La percepción de los rasgos fuertes de la misma serie de información clínica varía entre los sujetos, pues la estructura de la memoria (esquemas) es diferente en cada individuo (39). La estrategia de integración de las humanidades y la cirugía tiene como propósito crear esquemas claros en la arquitectura cognitiva de los estudiantes compuestos por rasgos fuertes fácilmente evocables en la resolución de problemas clínicos. No obstante, se requieren nuevos estudios para corroborar estos planteamientos.

Algunas de las fortalezas del estudio incluyen el uso de un diseño pedagógico estandarizado en 12 cursos que permitió contar con una muestra significativa de participantes durante el período de observación. Asimismo, se emplearon instrumentos de medición confiables y válidos, los cuales permitieron establecer comparaciones con otros estudios publicados sobre la educación en el campo de las profesiones de la salud. El estudio estuvo respaldado, además, por un análisis estadístico sólido que permitió fundamentar las conclusiones.

Entre las limitaciones debe mencionarse la falta de seguimiento longitudinal de los participantes, orientado a evaluar el aprendizaje a largo plazo como reflejo de la arquitectura cognitiva y la memoria a largo plazo. Los resultados se refieren a una sola institución y programa académico, lo cual puede limitar su generalización. En este sentido, nuevos estudios en otros ámbitos serían bienvenidos.

Por último, el presente estudio abre nuevas oportunidades para la investigación en este campo. En cuanto a las aplicaciones prácticas, los resultados permiten entender la importancia de la integración de las humanidades al aprendizaje de condiciones clínicas propias de la cirugía. La incorporación de estrategias de desarrollo profesoral (*faculty development*) mediante el uso de modelos teóricos validados es un valioso recurso para el manejo del cambio y la transformación de la enseñanza quirúrgica tradicional.

El estudio, además, tiene implicaciones para el diseño curricular en cirugía al abrir la puerta a la inclusión de componentes humanísticos que enriquecen el aprendizaje tanto de estudiantes como de profesores y permiten la construcción de esquemas mentales que pueden integrarse más fácilmente en la memoria a largo plazo.

En conclusión, se presenta una estrategia pedagógica centrada en el soporte y la articulación ejercidos por los profesores para la integración de las humanidades a la enseñanza de la cirugía, la cual demostró estar positivamente asociada con las percepciones de los estudiantes en torno al aprendizaje, además de ofrecer oportunidades de investigación y tener implicaciones para la práctica futura.

Referencias

1. **Evans M.** Reflection on the humanities in medical education. Med Educ. 2002;36:508-13. https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.2002.01225.x
2. **Pedersen R.** Empathy development in medical education--a critical review. Med Teach. 2010;32:593-600. https://doi.org/10.3109/01421590903544702
3. **Lake J, Jackson L, Hardman C.** A fresh perspective on medical education: The lens of the arts. Med Educ. 2015;49:759-72. https://doi.org/10.1111/medu.12768
4. **Nazario RJ.** Medical humanities as tools for the teaching of patient-centered care. J Hosp Med. 2009;4:512-4. https://doi.org/10.1002/jhm.480
5. **Murinson B, Mezei L, Nenortas E.** Integrating cognitive and affective dimensions of pain experience into health professions education. Pain Res Manag. 2011;16:421-6.
6. **Ousager J, Johannessen H.** Humanities in undergraduate medical education: A literature review. Acad Med. 2010;85:988-98. https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181dd226b
7. **Gordon L, Evans G.** Learning medicine from the humanities. En:Swanwick T(editor). Understanding medical education: Evidence, theory and practice. Oxford: Wiley Blackwell; 2014. p. 526.
8. **Kleinman A.** The divides self, hidden values, and moral sensibility in medicine. Lancet. 2011:377:804-5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60295-X
9. **Haidet P, Jarecke J, Adams NE, Stuckey HL, Green MJ, Shapiro D, *et al.*** A guiding framework to maximise the power of the arts in medical education: A systematic review and metasynthesis. Med Educ. 2016;50:320-31. https://doi.org/10.1111/medu.12925
10. **Dennhardt S, Apramian T, Lingard L,Torabi N, Arntfield S.** Rethinking research in the medical humanities: A scoping review and narrative synthesis of quantitative outcome studies. Med Educ. 2016;50:285-99. https://doi.org/10.1111/medu.12812
11. **Bardes CL.** Is medicine flat? Teach Learn Med. 2007;19:61-4. https://doi.org/10.1080/10401330709336625
12. **van Merriënboer JJ, Kirschner PA.**Ten steps to complex learning: A systematic approach to four-component instructional design. 2nd edition. New York: Routledge; 2012. p. 344
13. **Collins A, Brown JS, Newman SE.** Cognitive apprenticeship: Teaching the crafts of reading, writing, and mathematics. En: Resnick LB (editor). Knowing, learning, and instruction: Essays in honor of Robert Glaser. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1989. p. 453-94.
14. **Stalmeijer RE.** When I say … cognitive apprenticeship. Med Educ. 2015;49:355-6. https://doi.org/10.1111/medu.12630
15. **Reis SP, Wald HS.** Contemplating medicine during the Third Reich: scaffolding professional identity formation for medical students. Acad Med. 2015;90:770-3. https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000716
16. **Zahra FS, Dunton K.** Learning to look from different perspectives-- what can dental undergraduates learn from an arts and humanities-based teaching approach? Br Dent J. 2017;222:147-50. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.109
17. **Bleakley A.** Stories as data, data as stories: Making sense of narrative inquiry in clinical education. Med Educ. 2005;39:534-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2005.02126.x
18. **Wershof-Schwartz A, Abramson JS, Wojnowich I, Accordino R, Ronan EJ, Rifkin MR.** Evaluating the impact of the humanities in medical education. Mt Sinai J Med. 2009;76:372-80. https://doi.org/10.1002/msj.20126
19. **Chiavaroli N, Ellwood C.** The medical humanities and the perils of curricular integration. J Med Humanit. 2012;33:245-54. https://doi.org/10.1007/s10912-012-9183-7

20. **Kanter SL, Wimmers PF, Levine AS.** In-depth learning: One school's initiatives to foster integration of ethics, values, and the human dimensions of medicine. Acad Med. 2007;82:405-9. https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e318033373c

21. **Doukas DJ, McCullough LB, Wear S.** Reforming medical education in ethics and humanities by finding common ground with Abraham Flexner. Acad Med. 2010;85:318-23. https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181c85932

22. **Doukas DJ, McCullough LB, Wear S.** Project to Rebalance and Integrate Medical Education (PRIME). Perspective: Medical education in medical ethics and humanities as the foundation for developing medical professionalism. Acad Med. 2012;87:334-41. https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e318244728c

23. **Domínguez LC, Vega NV, Espitia EL, Sanabria ÁE, Corso C, Serna AM, *et al.*** Impacto de la estrategia de aula invertida en el ambiente de aprendizaje en cirugía: una comparación con la clase magistral. Biomédica. 2015;35:513-21. https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2640

24. **Biggs J, Tang C.** Teaching for quality learning at university. New York: McGraw-Hill; 2007.

25. **van Merriënboer JJ, Sweller J.** Cognitive load theory in health professional education: Design principles and strategies. Med Educ. 2010;44:85-93. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2009.03498.x

26. **Young JQ, van Merrienboer J, Durning S, Ten Cate O.** Cognitive Load Theory: Implications for medical education: AMEE Guide No. 86. Med Teach. 2014;36:371-84. https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.889290

27. **Choo SS, Rotgans JI, Yew EH, Schmidt HG.** Effect of worksheet scaffolds on student learning in problem-based learning. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2011;16:517-28. https://doi.org/10.1007/s10459-011-9288-1

28. **Stalmeijer RE, Dolmans DH, Wolfhagen IH, Muijtjens AM, Scherpbier AJ.** The development of an instrument for evaluating clinical teachers: Involving stakeholders to determine content validity. Med Teach. 2008;30:e272-7. https://doi.org/10.1080/01421590802258904

29. **Cronbach LJ, Warrington WG.** Time-limit tests: Estimating their reliability and degree of speeding. Psychometrika.1951;16:167-88.

30. **Hatcher L.** Advanced statistics in research. Saginaw, Michigan:Shadow Finch Media; 2013. p. 644.

31. **Mayer RE.** Applying the science of learning to medical education. Med Educ. 2010;44:543-9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2010.03624.x

32. **Patel VL, Yoskowitz NA, Arocha JF, Shortliffe EH.** Cognitive and learning sciences in biomedical and health instructional design: A review with lessons for biomedical informatics education. J Biomed Inform. 2009;42:176-97. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.12.002

33. **Vygotsky L.** Pensamiento y lenguaje. Madrid: Editorial Paidós; 1978 .p. 240.

34. **Kirschner P, Sweller J, Clark R.** Why minimal guidance during instruction does not work: An analysis of the failure of constructivist, discovery, problem-based, experiential, and inquiry-based teaching. Educational Psychologist. 2006;41:75-86. https://doi.org/10.1207/s15326985ep4102_1

35. **Hruska P, Krigolson O, Coderre S, McLaughlin K, Cortese F, Doig C, *et al.*** Working memory, reasoning, and expertise in medicine-insights into their relationship using functional neuroimaging. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2016;21:935-52. https://doi.org/10.1007/s10459-015-9649-2

36. **Durning SJ, Graner J, Artino AR Jr, Pangaro LN, Beckman T, Holmboe E, *et al.*** Using functional neuroimaging combined with a think-aloud protocol to explore clinical reasoning expertise in internal medicine. Mil Med. 2012;177(Suppl. 9):72-8.

37. **Gale J, Marsden P.** Clinical problem solving: The beginning of the process. Med Educ. 1982;16:22-6. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1982.tb01214.x

38. **Gale J, Marsden P.** Medical diagnosis: From student to clinician. London: Oxford University Press; 1983. p. 218.

39. **Thyne JM.** The psychology of learning and techniques of teaching. London: University of London Press; 1966. p. 272.

Biomédica 2019;39:65-74
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4007

ARTÍCULO ORIGINAL

Visual techniques for cervical cancer screening in Colombia

Óscar Gamboa[1], Mauricio González[2], Jairo Bonilla[3], Joaquín Luna[4], Raúl Murillo[1], INC Cervical Cancer Screening Study Group

[1] Subdirección de Investigaciones y Salud Pública, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
[3] Departamento de Ginecología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia
[4] Grupo de Ginecología, Organización Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

Introduction: Direct visual inspection for cervical cancer screening remains controversial, whereas colposcopy-biopsy is considered the gold standard for diagnosis of preneoplastic cervical lesions.
Objectives: To determine the rates of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more and of false positives for colposcopy and direct visual inspection.
Materials and methods: Women aged 25-59 underwent direct visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VIA-VILI), and colposcopy. Punch biopsies were obtained for all positive tests. Using histology as the gold standard, detection and false positive rates were compared for VIA, VIA-VILI, and colposcopy (two thresholds). Sensitivity and false positive ratios with the corresponding 95% confidence intervals were estimated.
Results: We included 5,011 women in the analysis and we obtained 602 biopsies. Positivity rates for colposcopy high-grade and low-grade diagnosis were 1.6% and 10.8%. Positivity rates for VIA and VIA-VILI were 7.4% and 9.9%. VIA showed a significantly lower detection rate than colposcopy with low-grade diagnosis as the threshold (SR=0.72; 95% CI 0.57-0.91), and significantly lower false positive rate (FPR=0.70; 95% CI 0.65-0.76). No differences between VIA-VILI and colposcopy low-grade threshold were observed. VIA and VIA-VILI showed significantly higher detection and false positive rates than colposcopy high-grade threshold. Sensitivity rates for visual inspection decreased with age and false positive rates increased. For all age groups, false positive rates for VIA and VIA-VILI were significantly higher than colposcopy.
Conclusions: Detection rates for VIA-VILI similar to colposcopy low-grade threshold represent a chance to reduce cervical cancer mortality through see-and-treat approaches among women with limited access to health care. Lower detection rates suggest reviewing high-grade colposcopy findings as the threshold for biopsy in certain settings.

Key words: Uterine cervical neoplasms; mass screening; sensitivity and specificity; colposcopy; Colombia.

Técnicas visuales en la tamización del cáncer de cuello uterino

Introducción. La inspección visual directa para la tamización del cáncer cervical sigue siendo controversial, mientras que la colposcopia y la biopsia siguen considerándose como métodos de referencia para diagnosticar lesiones cervicales precancerosas.
Objetivo. Determinar las tasas de detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y de los falsos positivos en la colposcopia y la inspección visual directa.
Materiales y métodos. Se seleccionaron mujeres de 25 a 59 años sometidas a citología convencional, inspección visual directa con ácido acético y disolución de Lugol y colposcopia. Se practicó biopsia en todas las pruebas positivas. Utilizando la histología como el medio de verificación de referencia, se compararon las tasas de detección y de falsos positivos de cada prueba. Se estimaron las razones de sensibilidad y de falsos positivos con los correspondientes intervalos de confianza.
Resultados. Se incluyeron 5.011 mujeres. Las colposcopias positivas de alto y bajo grado correspondieron a 1,6 y 10,8 %, respectivamente. La inspección visual directa con ácido acético y solución yodada de Lugol fue positiva en 7,4 y 9,9 %, respectivamente. La inspección visual directa con ácido acético tuvo tasas de detección y falsos positivos significativamente menores que la coloscopia con umbral de bajo grado (razón de sensibilidad: 0,72; $IC_{95\%}$ 0,57-0,91; razón de falsos positivos: 0,70; $CI_{95\%}$ 0,65-0,76); no hubo diferencias entre la inspección visual directa con solución yodada de Lugol y la colposcopia con dicho umbral. Las tasas de detección y de falsos positivos de los dos tipos

Received: 10/08/17
Accepted: 30/07/18
Published: 31/07/18

Citation:
Gamboa O, González M, Bonilla J, Luna J, Murillo R, INC Cervical Cancer Screening Study Group. Visual techniques for cervical cancer screening in Colombia. Biomédica. 2019;39:65-74
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4007

Corresponding author:
Raúl Murillo, Diagonal 70B N° 2-14 Este, apartamento 104, Bogotá, D.C., Colombia
Telephone: (571) (322) 460 9938
raulhmurillo@yahoo.com

Author contribution:
Raúl Murillo, Mauricio González, Joaquín Luna: Study design
Mauricio González, Jairo Bonilla, Joaquín Luna: Field work
Óscar Gamboa, Raúl Murillo: Data analysis
All authors participated in the drafting of the manuscript.

Funding:
This study was funded by the Colombian government through the grant program 41030311-7 at the *Instituto Nacional de Cancerología*, the International Agency for Research on Cancer, the *Secretaría de Salud de Bogotá*, and the *Fundación Universitaria para las Ciencias de la Salud* provided additional funds.

Conflicts of interest:
No author declared any conflict of interest.

INC Cervical Cancer Screening Study Group:
Ricardo Cendales, Edgar Salguero, Rocío Campo, Lina Trujillo, Martha Mora, Mercedes Olaya, Vilma Herrera, Ángel Miranda, Gustavo Ciendúa, Álvaro Rojas, Karina González, Rolando Rodríguez, Jaime Ardila

de inspección visual fueron significativamente más altas que las de la colposcopia con el umbral de alto grado. Las tasas de detección de la inspección visual disminuyeron con la edad y las de falsos positivos aumentaron.
Conclusiones: Las tasas de detección similares para la inspección visual directa con ácido acético o con solución yodada de Lugol y la colposcopia con umbral de bajo grado representan una oportunidad para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino cuando el acceso a los servicios de salud es limitado. Las tasas de detección más bajas para la colposcopia con umbral de alto grado sugieren la necesidad de revisar dicho umbral en ciertos entornos.

Palabras clave: neoplasias del cuello uterino; tamizaje masivo; sensibilidad y especificidad; colposcopia; Colombia.

Cervical cancer persists as a relevant cause of cancer mortality among women from developing countries where 83.1% of cases and 85.5% of deaths occur (1). From 2007 to 2011, 4,462 cases and 1,861 deaths due to this cancer per year were estimated in Colombia and it remains a leading cause of cancer mortality among women (2).

Cervical cytology has been the main strategy for cervical cancer early detection. After the introduction of massive screening, a reduction of invasive cervical cancer incidence and mortality was observed in most developed countries (3); conversely, conventional cytology has not reduced cervical cancer mortality in the majority of developing nations. Cytology is a highly specific technique, however, it is only moderately sensitive (about 50%) (4); therefore, cytology-based screening programs require frequent examinations and multiple visits to healthcare centers in order to complete the entire process for screening, diagnosis, and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The above mentioned factors, combined with limited access to healthcare services, have been cited as the main restraints on successful cervical cancer screening in low- and middle-income countries (5).

Alternative approaches have been evaluated as a means of improving screening performance. HPV tests have demonstrated high sensitivity (about 90%) but no impact on the number of visits for follow-up of screened women with positive results (4,5). Recently, a new generation of HPV tests has been developed to provide rapid results allowing for the possibility of conducting immediate treatment of preneoplastic lesions (6); however, strategies for immediate triage to select women for treatment during the same visit are still under elucidation.

Direct visual inspection with acetic acid (VIA) or Lugol's iodine (VILI) has been evaluated in several studies in developing countries (7). The main advantage of VIA and VILI is the immediate report that allows for treatment of preneoplastic lesions during the same visit thereby reducing the difficulties for follow-up of screened women with positive results. VIA and VILI have been compared with conventional cytology and HPV tests showing higher sensitivity than the former but lower than the latter (4,7). Moreover, the evaluation of VIA with magnification lenses (VIAM) has revealed no improvement in sensitivity or specificity compared with naked-eye visual inspection (8).

On the other hand, colposcopy provides a potent magnified visual evaluation of the cervix with the help of acetic acid and Lugol's iodine. The use of colposcopy for the diagnosis of cervical lesions and the orientation of cervical biopsies is widely accepted and studies of diagnostic accuracy in this field generally apply colposcopy (and oriented biopsy) as the reference standard. However, colposcopy as a screening test has reported only moderate proficiency (8;9).

The aim of our study was to compare the data on colposcopy and direct visual inspection proficiency as screening tools in see-and-treat scenarios for CIN2-3 or cancer detection in a Latin American population.

Materials and methods

A diagnostic accuracy study was conducted with 5,011 women from three low-income districts in Bogotá, Colombia. The protocol was approved by the Ethical Committee at the *Instituto Nacional de Cancerología* of Colombia.

The detailed methodology has been described elsewhere (10). Women were consecutively recruited at primary care centers. In one visit, each woman underwent consecutive conventional cytology, VIA, VILI, and colposcopy. Both VIA and VILI had the same provider, a nurse, who had taken a one-week training course. Colposcopy was performed by expert gynecologists from the *Hospital de San José*. Interpreters for conventional cytology, VIA-VILI, and colposcopy were blinded from each other and punch biopsies were obtained independently for any positive VIA, VIA-VILI or colposcopy (Reid index ≥1) results. If cytology reported a high-grade lesion (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) or more, and the visual techniques were negative, the patient underwent a second colposcopy.

Positive VIA corresponded to acetowhite growths or definite lesions close to the squamocolumnar junction. Positive VILI corresponded to yellow non-uptake iodine areas close to the squamocolumnar junction. For comparative purposes, we defined two colposcopy thresholds: Low-grade CIN and high-grade CIN diagnoses (Reid index: 0-2 and 3-8, respectively) (10).

Based on the independent collection of histological samples for any positive visual technique, the biopsy was assumed to be the gold standard. Excluding colposcopy from the gold standard induces a verification bias since only screened women with positive results underwent biopsy and, thus, neither sensitivity nor specificity could be directly estimated for comparative purposes. To tackle this problem, we compared detection rates and false positive rates conducting the analysis according to Sullivan (table 1) (11).

The detection rate (DR) corresponds to the joint probability for the test and the gold standard to be positive (DR = P(Y=1, D=1)), false positives correspond to the joint probability for the test to be positive and the gold standard to be negative (FP = P(D=0,Y=1)), and the disease prevalence

Table 1. Framework for screening tests analysis

	Biopsy			
	Positive (D=1)		**Negative (D=0)**	
	Test A negative (Y_A=0)	**Test A positive (YA=1)**	**Test A negative (YA=0)**	**Test A positive (YA=1)**
Test B negative (Y_B=0)	?	b	?	f
Test B positive (YB=1)	c	d	g	h

To compare colposcopy with direct visual inspection we did not assume colposcopy as the gold standard; consequently, we solved the verification bias by comparing detection and false positive rates between the two techniques according to Sullivan (11). Detection rates correspond to the product of multiplying test sensitivity by the prevalence of disease and false-positive rates correspond to the proportion of false-positive results multiplied by the complement of disease prevalence.

corresponds to the probability for the gold standard to be positive (P(D=1)). Therefore, the DR for a given test (A or B) corresponds to the product of multiplying its sensitivity by the prevalence of the disease (DR_A = ((b+d)/(c+d+b+?)) * ((c+d+b+?)/N) in table 1), FP for a given test (A or B) corresponds to its proportion of false positive results multiplied by the complement of the disease prevalence (FP_A= ((f+h)/(g+h+f+?))*((g+h+f+?)/N) in table 1). Since our study had a parallel design, the prevalence of the disease was the same for all tests allowing for direct comparison.

Accordingly, we compared colposcopy with VIA and VIA-VILI by determining sensitivity ratios ($SR=DR_{VIA}/DR_{Colpo}$ and $SR=DR_{VIA-VILI}/DR_{Colpo}$) and false positive ratios ($FPR=FP_{VIA}/FP_{Colpo}$ and $FPR=FP_{VIA-VILI}/FP_{Colpo}$). A comparison of VIA and VIA-VILI had already been reported estimating sensitivity and specificity for both tests when using colposcopy and biopsy as the gold standard (10). The biopsy was considered positive with a report of CIN grade 2 or more.

The variance for sensitivity ratios and false positive ratios was estimated, and the corresponding 95% confidence intervals reported: Var (log SR) = $(DR_A + DR_B - 2SR)/(N\ DR_A * DR_B)$ Var (log FPR) = $(FP_A + FP_B - 2FPR)/(N\ FP_A * FP_B)$, where SR corresponds to the joint probability for both tests and the gold standard to be positive (P ($Y_A = Y_B$ =1, D=1)), and FPR corresponds to the joint probability for both tests to be positive and the gold standard to be negative ($P(Y_A=Y_B=1,D=0)$). The analysis was carried out with Stata 13.0™.

Results

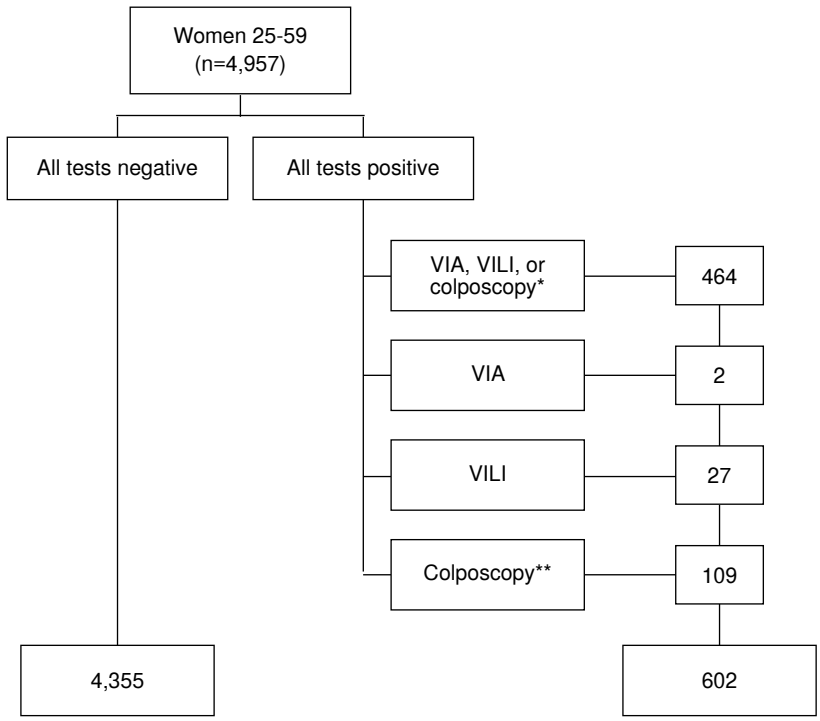
In total, 54 women were excluded for various reasons (12) and 4,957 underwent screening from whom 602 biopsies were obtained (figure 1). The average age was 39.2 years (range: 25-59). Positivity rates for colposcopy were 1.6% when using the high-grade CIN threshold, and 10.8% for the low-grade CIN threshold. Positivity rates for VIA and VIA-VILI were 7.4% and 9.9%, respectively.

VIA revealed a significantly lower detection rate than colposcopy low-grade CIN threshold (SR 0.72, 95%CI: 0.57-0.91) and simultaneously reported a significantly lower false-positive rate (FPR 0.70, 95%CI 0.65-0.76) (table 2). No significant differences between VIA-VILI and colposcopy were observed when using this colposcopy threshold.

Using the high-grade CIN threshold for colposcopy, both VIA and VIA-VILI showed significantly higher detection and false positive rates (table 2). Detection rate for VIA-VILI was twice the correspondent detection rate for colposcopy and its false positives were eight times higher than those for colposcopy.

Sensitivity rates for VIA and VIA-VILI decreased with age (figure 2). Between ages 25 and 49, VIA-VILI showed higher sensitivity rates than VIA alone when compared to colposcopy but without significant differences. Both tests had significantly higher detection rates than colposcopy between ages 30-39 ($SR_{VIA/Colpo}$2.4, CI95%: 1.3-4.2; and $SR_{VIA-VILI/Colpo}$2.8, CI95%: 1.5-5.0). No major changes with age were observed for sensitivity rates when using the low-grade CIN colposcopy threshold.

The false positive rates for VIA and VIA-VILI increased with age, being particularly high over age 50 (figure 2). For all age groups, the VIA and VIA-VILI probability of false positives was significantly higher than colposcopy. Between ages 30-59, VIA-VILI revealed higher sensitivity rates than VIA alone



Test	Colposcopy LG	Colposcopy HG+	VIA	VIA-VILI
Positive women	454	80	368	493

Figure 1. Study flow chart

VIA: Visual inspection with acetic acid; VILI: Visual inspection with Lugol iodine; LG: Low grade; HG: High grade
* VIA and VILI 45; VIA and colposcopy 4; VILI and colposcopy 103; VIA, VILI, and colposcopy 312; colposcopic evaluation without previous screening report
** Initial colposcopic evaluation negative with a second colposcopic evaluation after low-grade lesion reported on conventional cytology. They were included to integrate the histopathology evaluation in the gold standard without considering them for assessment of colposcopy detection or false positive rates. The figure describes specific test positivity.

Table 2. Detection and false positive rates contrasting VIA, VIA-VILI, and colposcopy

	SR	95% CI	FPr	95% CI
Colposcopy low grade threshold				
VIA/Colposcopy	0.72	0.57-0.91	0.70	0.65-0.76
VIA-VILI/Colposcopy	0.92	0.75-1.12	0.96	0.91-1.01
Colposcopy low grade threshold				
VIA/Colposcopy	1.57	1.10-2.23	5.75	4.46-7.41
VIA-VILI/Colposcopy	2.00	1.41-2.83	7.88	6.12-10.13

VIA: Visual inspection with acetic acid; VILI: Visual inspection with Lugol iodine; SR: Sensitivity ratio; FPR: False positive ratio

when compared with colposcopy but without significant differences. For the low-grade colposcopy threshold no major changes with age were observed; nevertheless, VIA had a significantly lower false-positive rate than colposcopy in all age groups.

Discussion

Several studies have evaluated alternatives to conventional cytology attempting to improve the performance of screening programs in developing countries and the accuracy of cervical cancer screening tests is currently a topic of major discussion. In addition, low access to regular healthcare is observed as one of the major restraints for such settings inducing low

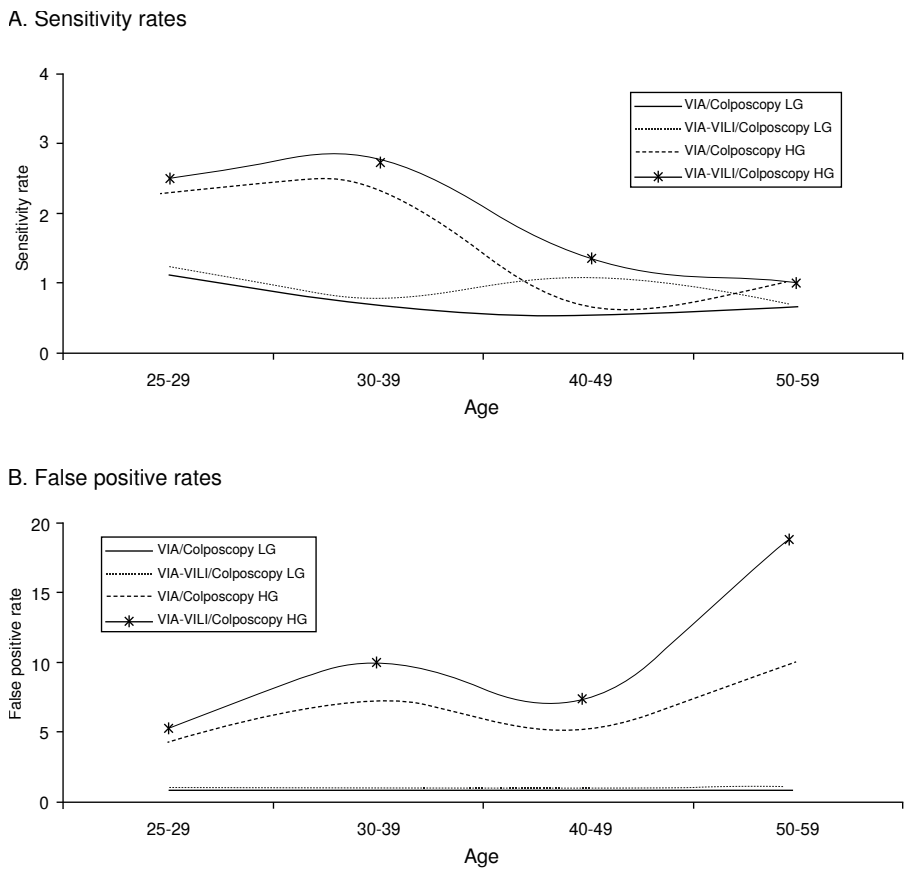


Figure 2. Sensitivity ratios and false positive ratios according to age group
VIA: Visual inspection with acetic acid; VILI: Visual inspection with Lugol iodine; LG: Low grade; HG: High grade

screening adherence and follow-up of screened women with positive results; accordingly, see-and-treat approaches have been proposed as a promising alternative to reduce cervical cancer mortality in low-income regions (8).

Colposcopy and directed biopsy are considered the gold standard for CIN diagnosis. High specificity is the principal advantage of colposcopy and guidance for the diagnostic biopsy is frequently highlighted as the principal role of colposcopy; moreover, earlier data revealed an 83-84% agreement for CIN2+ diagnosis between colposcopy guided biopsies and loop excision (12).

Although direct visual inspection for cervical cancer screening uses the same technical principles as colposcopy, it is still controversial. The main concerns about VIA and VILI are their low specificity and reliability (7). Indeed, several studies have shown significantly lower specificity for direct visual inspection than for conventional cytology but, simultaneously, they have demonstrated a similar or higher sensitivity (particularly for VILI) (7).

Taking into account the advantages and restraints of visual screening techniques means that careful application is paramount in areas where high cervical cancer risk and low access to healthcare services sustains its greatest suitability, spaced out from areas with proper access to healthcare where women can seek screening, diagnosis, and treatment in several visits (10). Hence, the availability of immediate results allowing for immediate treatment, the low cost, and the implementation feasibility of visual screening in the former scenarios stress the need for an unbiased appraisal.

Our study is one of the first to compare colposcopy, VIA, and VILI in Latin America where many areas lack the necessary infrastructure and resources to maintain an organized screening program based on Pap-smear (several visits). The results show higher detection rates for VIA and VIA-VILI over colposcopy when the high-grade CIN colposcopic diagnosis is used as the positive threshold but the difference disappears if the threshold for colposcopy is changed to low-grade CIN diagnosis; for this latter cutoff point, colposcopy detects more CIN2+ than VIA alone.

These data revealed a lack of correlation between high-grade colposcopic appearance and CIN2+ diagnosis. The use of colposcopy without the guidance of a previous test (screening) has been debatable. Blinded colposcopies have shown lower accuracy than diagnostic colposcopies after a positive screening test (8,13,14). In addition, previous reports have demonstrated that colposcopy sensitivity increases considerably when taking additional biopsies to those guided by the colposcopic appearance of high-grade CIN (15,16). The detection of CIN2+ increases up to 37% when additional biopsies are obtained (15,17) and this increase has been demonstrated to be determined by the number of biopsies, regardless of the provider. The reason for the expanded detection is apparently related to the small size of several CIN2+ lesions because a correlation between false-negative colposcopy and thinner lesions has been observed (14,18-20).

The present study results corroborate the high specificity of colposcopy but this goes together with a lower detection rate suggesting that colposcopy diagnosis (low-grade or high-grade) merits careful review as the basis for orienting biopsies. These findings highlight the limitations of visual techniques for screening purposes (with or without magnification), but they also reveal to some extent the need for improving CIN diagnostic methods.

VIA-VILI reproduces the colposcopic procedure (without magnification) and certain studies have shown no gain when adding magnification to direct visual inspection with acetic acid (8). However, colposcopy provides considerably more detailed information on the cervical epithelium leading to more precise CIN diagnoses as demonstrated by its lower false positive rates. Furthermore, a meta-analysis showed a high correlation between direct VIA or VILI (higher for VILI) and colposcopy used as the gold standard (7) confirming our results where VIA-VILI had no significant differences with colposcopy low-grade threshold. On the other hand, the false positive rates showed an opposite tendency with higher values for VIA and VIA-VILI when compared to colposcopy high-grade CIN threshold but, again, the difference disappeared for the low-grade threshold highlighting the fact that the accuracy of VIA-VILI was equivalent to colposcopy low-grade CIN threshold for both detection and false positive rates.

The analysis according to age groups showed no major changes in sensitivity and false positive rates for colposcopy low-grade CIN threshold. Conversely, for the high-grade CIN threshold, colposcopy proved to be more specific across age groups than either VIA or VIA-VILI because there were no differences in detection rates but false positive rates were significantly higher. This latter observation is particularly relevant in postmenopausal women (over age 50) and the variation was greater for VIA alone since the detection rates for ages 40 and over significantly decreased. Previous studies on visual inspection have found lower positive rates in postmenopausal women due to the characteristics of the transformation zone for this age group (7-10); the addition of high false positive rates might suggest a contraindication for direct

visual inspection among women over fifty. A higher false positive rate induces higher overtreatment in see-and-treat scenarios; yet, overtreatment with ablative methods do have a low rate of side effects (21).

Additional limitations of visual screening are low reproducibility and lack of experience in everyday settings. The existing information shows extensive worldwide variation for direct visual inspection among studies (7), which indicates that the training level, the experience in carrying out the tests, and the regular evaluation of providers are key components for these techniques as it would be for colposcopic screening. Furthermore, in Latin America, colposcopy is provided only by trained gynecologists, a resource scarcely available in areas with low access to health care; however, nurse colposcopy extends over many developed and developing countries. Additionally, accuracy of colposcopy and visual inspection has been shown to be similar when delivered by nurses or physicians but dependent upon the level of training and expertise (22,23).

Despite the aforementioned restraints, a clinical trial revealed a reduction in cervical cancer mortality of around 37% using VIA and immediate treatment (same visit) (21), but this reduction could not be reproduced in a second trial where the treatment was provided during a subsequent visit after colposcopic evaluation thus resulting in a lower treatment rate (24). In a second study, only HPV tests achieved a significant reduction in cervical cancer mortality demonstrating the relevance of highly sensitive tests in which only a few contacts for the target population are expected. Concordantly, economic evaluations for developing countries have reported better cost-effectiveness ratios for screening and treatment in one visit, as well as a progressive reduction in screening proficiency when the number of visits is incremented (25).

VIA, and particularly VIA-VILI, have proven higher sensitivity than cytology (7). In this sense, our study showed they have similar detection rates than colposcopy using the low-grade diagnosis as the threshold, which opens a window for the use of these techniques as screening methods in the context of see-and-treat approaches aimed at reducing the number of visits. Accordingly, if rapid HPV tests capable of producing immediate results were available, both techniques used as reflex or triage tests for immediate treatment represent the chance for reducing cervical cancer mortality for underserved women where see-and-treat is a more suitable approach than screening programs based on multiple visits.

Although cervical cancer screening studies in developing countries frequently have a verification bias, a proper analysis could lead to accurate comparisons between screening alternatives avoiding underutilization of available data. Visual techniques could help reducing cervical cancer mortality by decreasing the number of visits between screening and treatment. In this context, VIA-VILI and colposcopy with low-grade threshold were equivalent and reported acceptable proficiency for screening purposes.

References

1. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** GLOBOCAN 2012 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Accesed on: March 12, 2017. Available from: http://globocan.iarc.fr.
2. **Pardo C, Cendales R.** Incidencia, mortalidad y prevalencia estimada por cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. p. 37.
3. **Parkin DM, Bray F.** The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24(Suppl.3):S3-11-S3/25. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111

4. **Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, *et al.*** Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 2006;119:1095-101. https://doi.org/10.1002/ijc.21955
5. **Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, *et al.*** Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. Vaccine. 2008;26(Suppl.11):L37-48. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.013
6. **Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, *et al.*** A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. Lancet Oncol. 2008;9:929-36. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70210-9
7. **Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, *et al.*** Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. Int J Cancer. 2008;123:153-60. https://doi.org/10.1002/ijc.23489
8. **Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R.** Screening for cervical cancer in developing countries. Vaccine. 2006;24(Suppl.3):S71-7. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.121
9. **Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-González GM, Beck JR, *et al.*** Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol. 2008;111:7-14. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000295870.67752.b4
10. **Murillo R, Luna J, Gamboa** Ó**, Osorio E, Bonilla J, Cendales R.** Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. Int J Gynaecol Obstet. 2010;109:230-4. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.01.019
11. **Sullivan-Pepe M.** The statistical evaluation of medical test for classification and prediction. Oxford Statistical Science Series No. 28. New York: Oxford University Press; 2003. p. 178-210.
12. **Ihonor AO, Cheung WY, Freites ON.** A comparative study of the assessment of cervical intraepithelial neoplasia in women having large loop excision of the transformation zone. J Obstet Gynaecol. 1999;19:169-71. https://doi.org/10.1080/01443619965534
13. **Cagle AJ, Hu SY, Sellors JW, Bao YP, Lim JM, Li SM, *et al.*** Use of an expanded gold standard to estimate the accuracy of colposcopy and visual inspection with acetic acid. Int J Cancer. 2010;126:156-61. https://doi.org/10.1002/ijc.24719
14. **Cox JT, Schiffman M, Solomon D.** Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1406-12. https://doi.org/10.1067/mob.2003.461
15. **Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, *et al.*** Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. Obstet Gynecol. 2006;108:264-72. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000220505.18525.85
16. **Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, *et al.*** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:430-4. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.065
17. **Jerónimo J, Schiffman M.** Colposcopy at a crossroads. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:349-53. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.091
18. **Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, *et al.*** Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2012;119:1293-301. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03444.x
19. **Moss EL, Hadden P, Douce G, Jones PW, Arbyn M, Redman CW.** Is the colposcopically directed punch biopsy a reliable diagnostic test in women with minor cytological lesions? J Low Genit Tract Dis. 2012;16:421-6. https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318250acf3
20. **Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL.** False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. Gynecol Oncol. 2008;110:32-6. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.03.003
21. **Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, *et al.*** Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: A cluster-randomised trial. Lancet. 2007;370:398-406. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61195-7
22. **Kilic G, England J, Borahay M, Pedraza D, Freeman D, Snyder R, *et al.*** Accuracy of physician and nurse practitioner colposcopy to effect improved surveillance of cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2012;33:183-6.

23. **Sherigar B, Dalal A, Durdi G, Pujar Y, Dhumale H.** Cervical cancer screening by visual inspection with acetic acid--interobserver variability between nurse and physician. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11:619-22.

24. **Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, *et al.*** HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009;360:1385-94. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808516

25. **Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, *et al.*** Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. N Engl J Med. 2005;353:2158-68. https://doi.org/10.1056/NEJMsa044278

Biomédica 2019;39:75-87
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3784

ARTÍCULO ORIGINAL

Costs of acute otitis media in children in a city of the Colombian Caribbean coast

Wilfrido Coronell-Rodríguez[1], Cindy Arteta-Acosta[2], Nelson J. Alvis-Zakzuk[3,4], Nelson R. Alvis-Guzmán[5,6]

[1] Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
[2] Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia
[3] Departamento de Ciencias Económicas, Universidad de la Costa-CUC, Barranquilla, Colombia
[4] Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
[5] Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
[6] Grupo de Investigación en Gestión Hospitalaria y Políticas en Salud, Universidad de la Costa-CUC, Barranquilla, Colombia

Introduction: Acute otitis media is the main cause of consultation, antibiotic use, and ambulatory surgery in developed countries; besides, it is associated with an important economic burden. However, non-medical indirect costs of acute otitis media, which are relevant in this pathology, have been underestimated.
Objective: To estimate the costs of acute otitis media in pediatric patients in Cartagena, Colombia.
Materials and methods: We conducted a prospective study of micro-costing between 2014 and 2015. The direct and indirect costs of acute otitis media were determined through forms applied to parents or caregivers. Loss of productivity was estimated based on the monthly legal minimum wage of 2014 (COP $616.000) (USD $308).
Results: A total of 62 episodes of acute otitis media occurred. The total economic costs attributed per episode was COP $358,954 (standard deviation: SD ± COP $254,903, i.e., USD $179). The total economic burden was COP $22,503,141 (USD $11,250), the indirect costs per episode were COP $101,402 (USD $51), and the average care time spent by parents was 3.7 days.
Conclusion: The estimated costs of acute otitis media in this study were lower than the costs estimated in a review of high-income countries and similar to those of low-income countries such as Nigeria. Information on total costs (direct and indirect) of acute otitis media is necessary for public health decision-making and for full cost-effectiveness assessments.

Key words: Otitis media; costs and cost analysis; health expenditures; direct medical costs; health care costs; cost of illness.

Costos de la otitis media aguda en niños de una ciudad de la costa caribe colombiana

Introducción. La otitis media aguda es la principal causa de consultas médicas, de uso de antibióticos y de cirugías ambulatorias en los países desarrollados. Está asociada con una significativa carga económica, pero sus costos indirectos no médicos, los cuales son relevantes en esta enfermedad, se han subestimado.
Objetivo. Estimar los costos de la otitis media aguda en pacientes pediátricos en Cartagena, Colombia.
Materiales y métodos: Se hizo un estudio prospectivo de microcosteo entre el 2014 y el 2015. Se determinaron los costos directos e indirectos de la otitis media aguda mediante encuestas a los padres o cuidadores. La pérdida de productividad se estimó con base en el salario mínimo legal vigente mensual del 2014 (COP $616.000) (USD $308).
Resultados. Se presentaron 62 episodios de otitis media aguda. Los costos económicos totales por episodio fueron de COP $358.954 (desviación estándar, DE: ± $254.903) (USD $179). La carga económica total fue de COP $22'503.141 (USD $11.250), los costos indirectos por episodio fueron de COP $101.402 (USD $51) y el tiempo promedio empleado por los padres en el cuidado fue de 3,7 días.
Conclusiones. Los costos estimados de la otitis media aguda en el presente estudio fueron menores a los estimados en países con ingresos altos y similares a los de países con ingresos bajos como Nigeria, según una revisión bibliográfica. La información sobre los costos totales directos e indirectos de la otitis es necesaria para la adopción de decisiones en salud pública y para hacer evaluaciones económicas completas de costo-efectividad.

Palabras clave: otitis media; costos y análisis de costo; gastos en salud; costos directos de servicios; costos de la atención en salud; costo de enfermedad.

Received: 02/02/17
Acepted: 30/07/18
Published: 31/07/18

Citation:
Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Alvis-Zakzuk N, Alvis-Guzmán N. Costos de otitis media aguda en pediatría, en una ciudad de la Costa Caribe colombiana. Biomédica. 2018;39:75-87
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3784

Corresponding author:
Wilfrido Coronell-Rodríguez, Crespo Av. 2, Calle 65 N° 65-26, Cartagena, Colombia
Telephone: (57) (310) 682 3339
willisabellasantiago@gmail.com

Author contribution:
Wilfrido Coronell and Cindy Arteta: data base creation
All authors participated in the analysis of the database, in the writing, and in the critical review of the manuscript.

Funding:
Colciencias 657-2014, code 11076541678

Conflicts of interest:
None

Acute otitis media is the most frequent upper respiratory tract infection in pediatric patients (1). It is the main cause of medical visits or consultations, use of antibiotics, and ambulatory surgeries in developed countries (1-3). Acute otitis media is an infection of the middle ear with an acute clinical onset of effusion and inflammation signs and symptoms, such as fever, irritability, otalgia, and otorrhea (4).

Around the world, there are approximately 361,590,000 cases of acute otitis media per year in children younger than five years of age. In the USA, at least eight out of every ten will have presented one or more episodes of acute otitis media by the time they are three years old (1,3,5,6). The highest incidence of acute otitis media occurs between six and 18 months old (1,6). The probability of developing acute otitis media decreases with age. Children older than three years present a lower incidence, probably because they have developed partial immunity against many of the microbial pathogens (6). In the study by Teele, *et al.* from 1989 the average number of episodes decreased from 1.2 cases per child during the first year to 0.4 cases per child in the seventh year of life (5). Other studies (1,7) have reported an average of 1.9, 1.7, and 1.1 episodes per year in children between 6-11, 12-23, and 24-35 months old, respectively. In Latin America, the incidence of acute otitis media varies between 4.25% and 6.78% (2).

In developing countries where access to health services is difficult, complications and sequels of acute otitis media are more frequent and this increases the burden of the disease due to handicaps like deafness and language and cognitive skills deficit (2,7,8). Mortality is related to the complications derived from acute otitis media and chronic otitis media (2).

Acute otitis media is associated with an important economic burden. An annual expenditure between 3 and 5 billion dollars was calculated for 1996 in the USA, with estimated costs by acute otitis media episode that varied between USD $108 and USD $1,330 (9). Nevertheless, indirect acute otitis media costs, which are relevant in this pathology, have been underestimated (3). It has been estimated that acute otitis media patients' caretakers spend between two to 18 hours of their day on each emergency consult and between 1.5 to three hours on ambulatory medical consults (10). Thus, while direct costs of acute otitis media patients' care vary from USD $133.74 to USD $142.14, indirect costs are between USD $858.26 and USD $1,526.93, which represents approximately 89.7% of the total costs (9).

The economic evaluation of sanitary interventions corresponds to the comparative analysis of alternative actions in terms of their costs and consequences (11). The cost analysis is the main part of the evaluations and a concern for the evaluators (12). The wide assortment of drugs, the complexity of the diagnostic and therapeutic procedures, the need to restructure the service offer, and the occurrence of a pandemic are examples of the need to evaluate alternatives and analyze costs (12). With progressive incremental sanitary costs (13), Colombia needs to set up rational intervention measures in the expenditure and the use of cost-effective health technologies. In this scenario, it is relevant to estimate the economic burden of the services or interventions, such as vaccination, which decreases the incidence, and to the handicaps, as well as the economic costs associated to this condition. The two most common types of economic study of the costs of the technologies or sanitary programs in clinical literature are the cost-of-illness studies and the evaluations based on cost-minimization analyses (14).

In spite of its complexity, cost analyses are a central part of the economic evaluation in health (13). The cost-of-illness studies economically quantify the resources spent in preventing, treating, and managing the disease (15). Additionally, they are important because they estimate the amount of money that would be saved in the absence of the disease, they help to make political decisions in public health, and they are a fundamental input to carry out cost-effectiveness studies (16,17).

In the cost-of-illness studies, it is important to specify the perspective that is being analyzed, the most frequent being the costs for society, the health system, and the patient (18). The perspective of society includes all the costs (direct and indirect) (12).

The majority of the studies have focused their research on the costs related to the sanitary system while those centered on the perspective of society have become more important in the last few years because it is a broader approach. In this context, the objective of this study was to estimate the costs of acute otitis media in children from the perspective of the society in a city of the Colombian Caribbean coast.

Materials and methods

We carried out a prospective and partial economic evaluation with a description of the costs according to Dummond (19), where costs were estimated in pediatric patients with signs and/or symptoms of AOM seen in the ambulatory consult in the *Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja* in the city of Cartagena. This is a non-profit private institution and the only third level pediatric university hospital in the Colombian Caribbean region.

All patients were assessed by an otorhinolaryngologist who gave the final acute otitis media diagnosis and by means of a survey we collected the sociodemographic characteristics of the patients.

The costing was carried out with patients seen between December, 2014, and March, 2015. In this way, we wanted to establish how frequently patients used health services by type, as well as their respective associated costs.

In this study, we estimated both the direct and indirect costs. The former refer to those directly related to the use of resources as a result of treatment and care processes due to the disease. These include the costs of drugs, consults, nursing, hospital stays, procedures, materials and supplies, equipment used during service, and diagnostic exams, among others (20). Direct costs also include non-medical direct costs, which are assumed by the patient, especially transport, food, and family care costs, among others, derived from the disease, also called out-of-pocket expenditures (20). Additionally, direct costs allow for the measuring of intangible costs, such as pain, insecurity, fear, dissatisfaction, incapacity, and anxiety (21).

Indirect costs are related to the losses incurred because of the impact of the disease (20). While direct costs are associated to the resources of the health systems, indirect costs allow for assessing the time spent by the patients during the disease or loss of profit (transfer, wait, recovery) and are related to the salary and their productivity (12).

There are three perspectives that are generally accepted in economic evaluation studies: The perspective of the health system, the perspective of the patient/family, and the perspective of society. Our study was made from a

societal perspective. It is important to specify the perspective of the costing, given the fact that an item can be a cost from one perspective and not be considered as such from another one. For example, the costs of transport of the family of the patient are an assumed cost from the patient's and the society's perspectives, but not from the health system's perspective (19).

To estimate indirect costs in this study, we built a form and applied it (Annex) to the parents or caretakers of the children with acute otitis media to collect the data related to the loss of productivity and out-of-pocket expenses, as well as on their socio-demographic, epidemiological, and economic characteristics.

To estimate the loss of productivity in terms of money, we asked about the income of the breadwinner and the work time lost, which were associated with the disease for each episode of acute otitis media. The loss of productivity was calculated using the following formula (22):

$$\text{Productivity loss} = \frac{\text{average monthly income}}{\text{30 days}} \times \text{days with acute otitis media}$$

To calculate the loss of productivity for housewives, we used the minimum legal wage in 2014 (COP $616,000).

For direct costs derived from medical attention, we took into account the cost of the consult due to the first level emergency room services and at the Hospital, as well as the cost of being seen by the specialist (pediatrician and otorhinolaryngologist), and the verification of the invoice generated by each of the patients during their stay at the health centers to determine the expenses due to drugs, paraclinical tests, and imaging services.

The costs are presented in Colombian pesos (COP) for 2014, and they were converted to US dollars (USD) based on the average official exchange rate for that year as established by the *Banco de la República* (exchange rate COP $2,000.33).

Costing information was included in a database to process it using Microsoft Excel. For the descriptive analysis of the costs, we used the average summary measurements and their respective 95% confidence intervals (CI). The economic costs were presented by discriminating the direct costs (direct medical costs and out-of-pocket expenses) and indirect costs (related to the loss of productivity or loss of income).

We used a non-probabilistic convenience sampling applying the survey to all caretakers of the patients. Regarding the ethical considerations of the study, it was approved by the ethics committee of the *Universidad de Cartagena* and the *Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja*. Furthermore, we gave information to the parents and/or caretakers about the research and we asked them to give written informed consent. The researchers guaranteed the protection of the anonymity of the participants and the confidentiality of the data. The participants were not submitted to any risks or damage to their physical integrity. We used codes to identify each participant. No data identifying the participants was published or disclosed. This study was classified as risk-free research for the patients, according to Resolution No. 8430 of 1993 from the *Ministerio de Salud* (23).

Results

In total, we analyzed 62 pediatric patients, 59.7% of whom were female. The age mean was 16.0 months ± (SD=13.5); 90% of patients came from urban areas, and 44 (70.9%) of the 62 mothers were housewives. Regarding

the acute otitis media episodes, the majority (95.2%) of the patients reported only one episode. In terms of vaccinations, 79% of the patients had their vaccines up to date when they took the survey, and 4.8% did not report any vaccination data. Table 1 presents the rest of the socio-demographic and epidemiological characteristics of the pediatric patients under study.

Table 1. Socio-demographic and epidemiological characteristics of the study patients

Variables	AOM cases N=62 (%) [95% CI]
Sex	
Female	37 (59.7)
Male	25 (40.3)
Origin	
Urban	57 (91.9) [82.2-97.3]
Age (months)	
Average ± SD	16.0 + 13.5
Median [R1, R3]	12.0 [7.0-24.0]
Breastfeeding time (months)	
Average ± SD	3.7 + 2.1
Median [R1, R3]	4.0 [2.0-6.0]
Breastfeeding position	
Sitting	17 (27.4) [16.9-40.2]
Lying	3 (4.8) [1.0-13.5]
Both	42 (67.7) [54.7-79.1]
Baby bottle	
Yes	41 (66.1) [53.0-77.7]
No	21 (33.9) [22.3-47.0]
Powder Milk	
Yes	44 (71.0) [58.1-81.8]
No	18 (29.0) [18.2-41.9]
Pacifier	
Yes	2 (3.2) [0.4-11.2]
No	60 (96.8) [88.8-99.6]
Exposure to cigarrette smoke	
Yes	14 (22.6) [12.9-35.0]
No	48 (77.4) [65.0-87.1]
Sleeps alone	
Yes	3 (4.8) [1.0-13.5]
No	59 (95.2) [86.5-99.0]
Number of people (average ± SD)	2.27 + 1.12
Vaccinations up to date	
Yes	49 (79.0) [66.8-88.3]
No	10 (16.1) [8.0-27.7]
No data	3 (4.8) [1.0-13.5]
Isolated germ	
Neumococus	6 (9.6) [3.2-15.5]
Non-classified *Haemophilus influenzae*	5 (8.1) [2.7-17.8]
S. aureus	3 (4.8) [1.0-13.5]
S. pyogenes	2 (3.2) [0.4-11.2]
P. aeruginosa	4 (6.5) [1.8-15.7]
No sample taken	32 (51.6) [38.6-64.5]
Others	10 (16.1) [8.0-27.7]
AOM type	
Bilateral	12 (22.2) [12.0-35.6]
Two episodes	
Yes	3 (4.8) [1.0-13.5]
No	59 (95.2) [86.5-99.0]

AOM: Acute otitis media

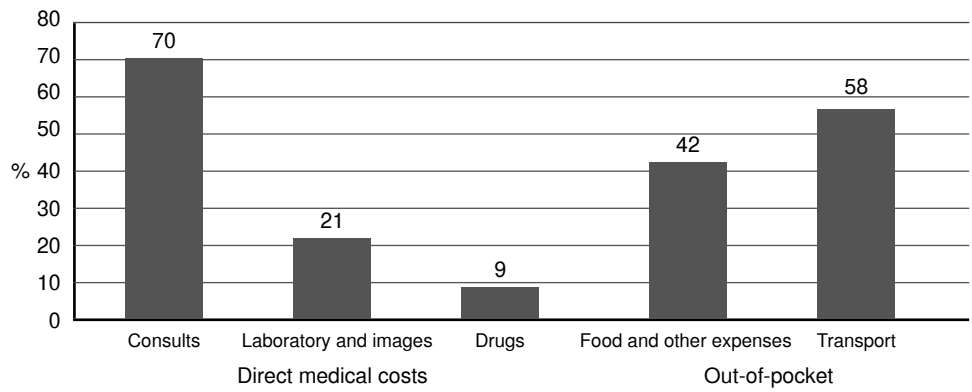
The average monthly income of the surveyed caretakers was COP $743,536 (CI95%: COP $638,958-848,115). Concerning the direct medical costs of the attention, the average per case was COP $ 225,288 (USD $112.6), from which 70% was due to consults, 21% to laboratory exams and images, and 9% to drugs (table 2, figure 1).

Table 2. Economic costs associated with the health service in pediatric patients with acute otitis media (AOM) in Cartagena, Colombia

Type of cost	Component of the cost	Average cost				Economic burden	
		COP[a]	95% CI	USD[b]	95% CI	COP[a]	USD[b]
Direct costs	Medical consultations	157,272	152,328 – 162,216	78.6	76.2 – 81.1	9,750,860	4,874.6
	Drugs	20,593	6,611 – 34,576	10.3	3.3 – 17.3	1,276,780	638.3
	Exams, procedures and images	47,423	23,863 – 70,982	23.7	11.9 – 35.5	2,940,200	1,469.9
	Direct medical costs	225,288	182,802 – 267,774	112.6	91.4 – 133.9	13,967,840	6,982.8
	Food and other expenses	13,566	5,548 – 21,584	6.8	2.8 – 10.8	841,100	420.5
	Transport	18,698	13,847 – 23,550	9.3	6.9 – 11.8	1,159,300	579.6
	Out-of-pocket	32,265	19,395 – 45,134	16.1	9.7 – 22.6	2,000,400	1,000.0
Indirect costs	Loss of productivity	97,402	52,221 – 142,582	49.0	26.1 – 71.3	6,038,901	3,019.0
Economic cost	Total	354,954	254,418 – 455,490	177.4	127.2 – 227.7	22,007,141	11,001.8

Source: Authors' calculations

[a]COP: Colombian pesos; [b]USD: United States dollars



Source: Authors' calculations

Figure 1. Distribution of the direct costs associated with acute otitis media in pediatric patients

Likewise, non-medical direct costs (out-of-pocket expenses assumed by the acute otitis media patient) were COP $32,265 (USD $16.1) on average. From these, the expenses on food/cleaning and transport per pediatric case were COP $13,566 (USD $6.8), and COP $18,698 (USD $9.3), respectively (table 2). The frequency of patients with out-of-pocket expenses is shown in table 3.

The cost associated with the loss of productivity due to the disease (indirect cost) per patient was COP $97,402 (USD $49). Additionally, the average time spent by the parents on caring was 3.7 days.

Figure 2 shows the average costs of an acute otitis media case by gender and their 95%CI. We did not find any statistically significant differences between the estimated costs for boys and girls (p=0.8122).

Table 3. Out-of-pocket frequencies of the caretaker or parent of the pediatric patients (n=62)

Out-of-pocket expenses		n (%) [95% CI]
Food		23 (37.1) [25.2-50.3]
Cleaning		15 (24.2) [14.2-36.7]
Transport	Own car	1 (1.6) [0.0-8.7]
	Bus	15 (24.2) [14.2-36.7]
	Bus and own car	1 (1.6) [0.0-8.7]
	Bus and motorcycle	1 (1.6) [0.0-8.7]
	Bus and other	2 (3.2) [0.4-11.2]
	On foot	2 (3.2) [0.4-11.2]
	Motorcycle	5 (8.1) [2.7-17.8]
	Taxi	25 (40.3) [28.1-53.6]
	Taxi and bus	5 (8.1) [2.7-17.8]
	Taxi and motorcycle	1 (1.6) [0.0-8.7]
	Taxi and other	1 (1.6) [0.0-8.7]
	Other	3 (4.8) [1.0-13.5]

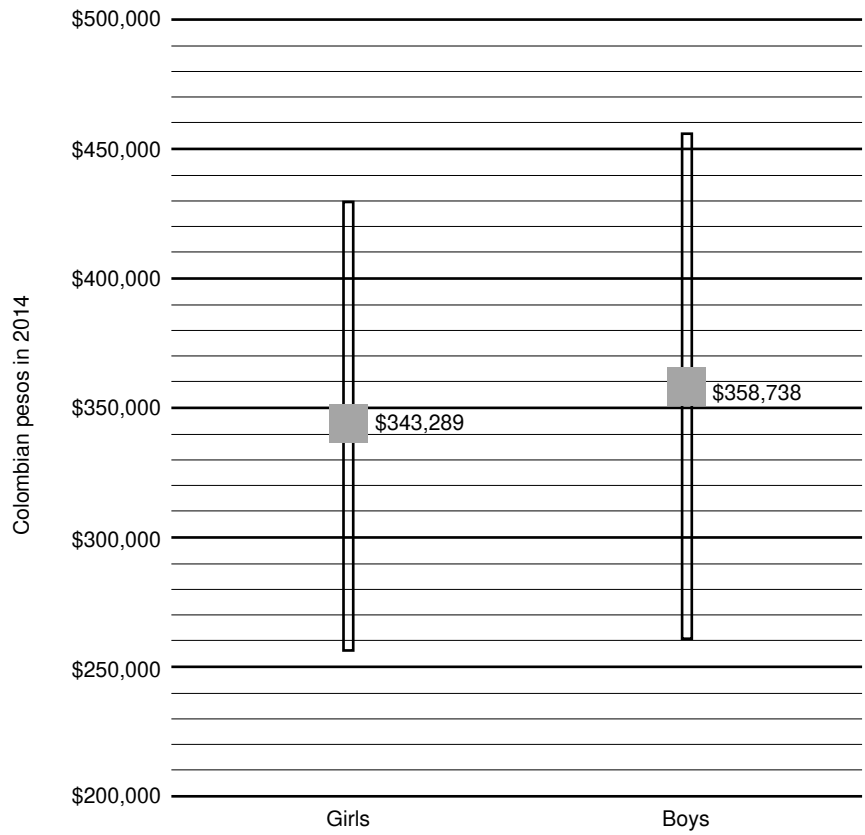


Figure 2. Distribution of the direct costs associated with acute otitis media in pediatric patients

The economic cost (direct medical costs + out-of-pocket expenses + indirect costs) per acute otitis media patient was COP $354,954 (USD $177.5), with a 95%CI of COP $254,419 - COP $455,490 (table 2). From these costs, 63% were direct attention costs, 9% were pocket expenses, and the rest (28%) were associated with indirect costs.

The economic burden of seeing the 62 patients was COP $22,007,141 (USD $11,001.8) in total (table 2).

Discussion

This study estimated the direct and indirect economic costs associated with the attention of pediatric patients with acute otitis media in a third level health service institution in the Colombian Caribbean region. Our findings are among the first approximations in Colombia to the economic study of acute otitis media in children.

Worldwide there have been various studies that have estimated direct and indirect costs, out-of-pocket expenses, and economic burden associated with the attention of acute otitis media patients (9,24-27). However, comparing the cited results with our estimations is not recommended given the heterogeneity of the methods employed, the variability of the contexts of the populations, and the different characteristics of the health systems in the countries where the costs were estimated, which makes them incomparable even if all currencies were converted to international dollars (25).

On average, the economic cost of an acute otitis media case was COP $354,954 (USD $177.4) and may vary between COP $254,418 and COP $455,490. In a prospective cohort study carried out with children between one and three years old in the US, direct costs of the attention represented 10.3% of the total, transport, 2.7%, and work loss, 87.0%, which are higher than our findings (9).

The estimation of the costs of the disease is an important tool for decision-making, as well as a useful input for performing complete economic evaluations of cost-effectiveness and cost-utility, as it has been done in other countries (28,29).

In our study, we took into account expenses due to exams such as cultures, procedures such as myringotomies, and images such as computerized tomographies, which in spite of not being prerequisites for the diagnosis of acute otitis media were ordered in patients with recurring acute otitis media. Similarly, we found that some patients had been previously assessed by private non-specialist physicians who ordered exams and diagnostic tests that were unnecessary for the diagnosis of the pathology. For this reason, we also collected information on these in the survey and we classified them as out-of-pocket expenses. This explains why we observed an elevated percentage of expenses for laboratory tests and images.

One of the strengths of this study was that it assessed the costs from a societal perspective. As suggested by Boonacker, *et al.* in their systematic review (3), to avoid underestimating the costs he highlights the importance of estimating the costs related to the loss of productivity or loss of profit, and the out-of-pocket expenses of the family, which for this research, were 37% of the total cost of an acute otitis media case.

Additionally, the exhaustive micro-costing analysis of the disease and the use of methodological techniques of economic and epidemiological analyses contributed to the soundness of our conclusions. On the other hand, the lack of studies that estimate economic costs of otitis media in countries with mid-low and mid-high incomes generates short-term research challenges that should be considered by the decision-makers, public policy makers, and national and international cooperation organisms in health or economics because such a frequent disease as acute otitis media and its related pathologies should be studied in developing countries not only from an epidemiological point of view but also from an economic and social perspective.

However, the study has limitations that must be considered when generalizing its results. The main one is related to the potential memory bias that is present in studies with this design but asking parents and caretakers about expenses related with the disease at the time of consultation at the emergency room could be considered a good approach for estimating the cost associated with the disease. Another limitation arises from evaluating a series of cases that were not probabilistically selected of patients enrolled at the emergency consult in only one health center receiving patients belonging mainly to low socioeconomic strata.

Acknowledgements

We would like to thank the patients and their families, the *Clínica Maternidad Rafael Calvo*, and the *Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja*.

References

1. **Rovers MM.** The burden of otitis media. Vaccine. 2008;26(Supl.7):G2-4. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.005
2. **Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi-Brumatti L, Bavcar A, *et al.*** Burden of disease caused by otitis media: Systematic review and global estimates. PLoS One. 2012;7:e36226. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226
3. **Boonacker CW, Broos PH, Sanders EA, Schilder AG, Rovers MM.** Cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against acute otitis media in children: A review. Pharmacoeconomics. 2011;29:199-211. https://doi.org/10.2165/11584930-000000000-00000
4. **Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, *et al.*** The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2013;131:e964-99. https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488
5. **Teele DW, Klein JO, Rosner B.** Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study. J Infect Dis. 1989;160:83-94. https://doi.org/10.1093/infdis/160.1.83
6. **Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T.** Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: The effect of age. Pediatrics. 2007;119:e1408-12. https://doi.org/10.1542/peds.2006-2881
7. **Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, *et al.*** Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. Clin Infect Dis. 2008;46:815-23. https://doi.org/10.1086/528686
8. **Klein JO.** The burden of otitis media. Vaccine. 2000;19(Supl.1):S2-8. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00271-1
9. **Alsarraf R, Jung CJ, Perkins J, Crowley C, Alsarraf NW, Gates GA.** Measuring the indirect and direct costs of acute otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:12-8. https://doi.org/10.1001/archotol.125.1.12
10. **Dubé E, De Wals P, Gilca V, Boulianne N, Ouakki M, Lavoie F, *et al.*** Burden of acute otitis media on Canadian families. Can Fam Physician. 2011;57:60-5.
11. **Cartwright WS.** Methods for the economic evaluation of health care programmes, second edition. By Michael F. Drummond, Bernie O'Brien, Greg L. Stoddart, George W. Torrance. Oxford: Oxford University Press, 1997. J Ment Health Policy Econ. 1999;2:43. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-176X(199903)2:1<43::AID-MHP36>3.0.CO;2-7
12. **Lenz-Alcayaga R.** Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: aspectos introductorios. Rev Med Chile. 2010;138(Supl.2):88-92. https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000006
13. **Ramírez J.** La emergencia social en salud: de las contingencias regulatorias a la desilusión ciudadana. Rev Gerenc-Polit Salud. 2010;9:124-43.
14. **Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL.** Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. Aten Primaria. 2001;27:186-9. https://doi.org/10.1016/S0212-6567(01)78795-1
15. **Rice DP.** Estimating the cost of illness. Am J Public Health Nations Health. 1967;57:424-40.

16. **Gribben B, Salkeld LJ, Hoare S, Jones HF.** The incidence of acute otitis media in New Zealand children under five years of age in the primary care setting. J Prim Health Care. 2012;4:205-12.

17. **Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gómez E, Constenla D, Sinha A, *et al.*** The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: Review of the evidence. Rev Panam Salud Pública. 2009;25:270-9.

18. **Zárate V.** Evaluaciones económicas en salud: conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile. 2010;138(suppl.2):93-7. https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000007

19. **Drummond M.** Methods for the economic evaluation of health care programmes. Fourth edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2015. p. 445.

20. **Phillips CJ.** Health Economics: An Introduction for Health Professionals. Malden, USA: Blackwell Publishing Ltd; 2005. https://doi.org/10.1002/9780470755228

21. **Fernández GA.** Costos de la enfermedad. Valoración del costo por tratamientos. Revista Infodir. 2011;7. http://bvs.sld.cu/revistas/infd/n1211/infd091211.htm

22. **Alvis-Zakzuk NJ, Díaz-Jiménez D, Castillo-Rodríguez L, Castañeda-Orjuela C, Paternina-Caicedo Á, Pinzón-Redondo H, *et al.*** Economic costs of Chikungunya virus in Colombia. Value Health Reg Issues. 2018;17:32-7. https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.01.004

23. **Ministerio de Salud.** Resolucion Nº 008430 de 1993. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.

24. **Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH.** Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. BMC Health Serv Res. 2018;18:318. https://doi.org/10.1186/s12913-018-3139-1

25. **Coyte PC, Asche CV, Elden LM.** The economic cost of otitis media in Canada. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;49:27-36. https://doi.org/10.1016/S0165-5876(99)00041-5

26. **Gaboury I, Coyle K, Coyle D, Le Saux N.** Treatment cost effectiveness in acute otitis media: A watch-and-wait approach versus amoxicillin. Paediatr Child Health. 2010;15:e14-8.

27. **Adoga A, Nimkur T, Silas O.** Chronic suppurative otitis media: Socio-economic implications in a tertiary hospital in Northern Nigeria. Pan Afr Med J. 2010;4:3. https://doi.org/10.11604/pamj.2010.4.3.158

28. **Mezones-Holguín E, Canelo-Aybar C, Clark AD, Janusz CB, Jaúregui B, Escobedo-Palza S, *et al.*** Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Perú. Vaccine. 2015;33(Suppl.1):A154-66. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.039

29. **Shaikh N, Dando EE, Dunleavy ML, Curran DL, Martin JM, Hoberman A, *et al.*** A cost-utility analysis of 5 strategies for the management of acute otitis media in children. J Pediatr. 2017;189:54-60. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.047

Annex

Survey to evaluate indirect costs (loss of productiveness and/or out-of-pocket expenditures) associated with health care due to acute otitis media (AOM)

Instructions: Dear interviewer: please read all the questions to the interviewees in a clear way and, if necessary, explain further if they do not understand. Keep in mind that the questions accept one or more answers according to the interviewee's choice and all the data of the prices or expenses should be expressed in the local currency.

This survey can only be applied if the patients and/or caretakers have accepted to participate and have signed the informed consent.

Country and city			**Recollection date**			
Initials of the caretaker			**Identification No.**		Initials of the name and last name of the researcher and number of the history (the same for both questionnaires)	
General Director						
Who is answering the questionnaire	Patient	Father	Mother	Grandparent	Uncle/Aunt	Other

Medical help before admittance to the health center, emergency room, and/or hospital

How long before admittance at the health center did the symptoms begin?	_____ Days
Before admittance to the health center, did you receive any kind of help?	Yes ( ) No ( ) What kind? _____

Did you pay with your own money for drugs or any kind of service before admittance and/or hospitalization at the health center?

Yes ( ) No ( )

If you paid for any service, please indicate which and how much you spent.	
Type of service	How much did you pay?
Drugs	
Medical consultation	
Laboratory exams	
X-rays or images	
Procedures	

Transportation expenses

What means of transportation did you use to go to the health center, emergency room, and/or hospital? Indicate with an X. Then, write how much you spend (local currency) for your transfer to the emergency room or hospital due to AOM.

To			**From**		
Means		**Cost**	**Means**		**Cost**
Bus			Bus		
Taxi			Taxi		
Car			Car		
Ambulance			Ambulance		
Onfoot			Onfoot		
Other			Other		

Medical attention expenditures at the health center, emergency room, and/or hospital

Did you pay from your own pocket for any kind of service during the consult at the health center, emergency room, and/or hospital for the management of AOM?

Indicate the amount of money you spet (in local currency)				
Type of service				**How much did you pay?**
Health center	Medical consult	Yes	No	
	Exams (laboratory)	Yes	No	
	X-rays orimages	Yes	No	
	Drugs	Yes	No	
	Procedures	Yes	No	
Emergency room	Emergency consult	Yes	No	
	Exams (laboratory)	Yes	No	

		X-rays or other images	Yes	No	
		Drugs	Yes	No	
		Procedures	Yes	No	
	Hospitalization	Admittance to hospitalization	Yes	No	
		Exams	Yes	No	
		(laboratory)	Yes	No	
		X-rays or other images	Yes	No	
		Drugs	Yes	No	
		Procedures	Yes	No	

Loss of work/other activities

Who cared for you or the patient during the health service?

Indicate how much time (in hours/days) you or a family member was cared for and the expenses

Family member	Hours	Days	Occupation	Income		
Mother				$	Monthly	Daily
Father				$	Monthly	Daily
Another family member 1: _____				$	Monthly	Daily
Another family member 2: _____				$	Monthly	Daily
Another family member 3: _____				$	Monthly	Daily

If you or the family member had not received medical attention due to the AOM, how would you have spent the time?

Activity	Mark with an "X"
Doing paid work	
Doing voluntary work	
Doing household activities	
Studying	
Another activity	

Activity	How much time have you stopped working or doing another activity?	How much money (in the local currency) have you not earned due to AOM?
During the health service or hospitalization		$
After the health service or hospitalization		$

During the health service or hospitalization, how much did the additional expenses (in the local currency) of being sick with AOM represent for you or the patient in:

Category	Cost
Transport	
Food	
Drugs	
Others: (which?)_____	
_____	
_____	

Other expenses

Did you have to pay someone to care for the family while you or the family member recovered from AOM?

Indicate with an ¨X¨.

Yes ( ) No ( )

Indicate how much you paid them (in the local currency) and for how many hours and days

Hours	Days	Cost (local currency)

	Form of payment	Mark with an "X"
Where did the money come from to cover the medical expenses or other costs associated with AOM?	Spending less on other things	
	Savings	
	Borrowed money	
	Selling something	
	Asking for donations	
	Other (which?)	

Data of the informer

Is the informer the head of the family?	**Yes ( ) No( )**	**Do they have health insurance?**	**Yes ( ) No ( )**

If they have health insurance, which one?	Public	Special regime	Social security	Private

	Studies	Mark with an "X"
Education level	None	
	Incomplete primary school	
	Primary school	
	Incomplete secondary school	
	Secondary school	
	Technician	
	Incomplete university career	
	University graduate	

	Family member	Less than the minimum wage	Between one and two minimum wages	Between two and three minimum wages	Between three and four minimum wages	More than four minimum wages
What is your effectively perceived income from wage, salary, hourly payment, tips, overtime?	Mother					
	Father					
	Family member					
	Other 1: Which: _____					
	Other 2: Which: _____					
	Other 3: Which: _____					

What is your estimated monthly expenditure?	$_____
What proportion of the expenditure is destined to health goods and services?	$_____ %_____

Biomédica 2019;39:88-101
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4029

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluation of variants in *IL6R*, *TLR3*, and *DC-SIGN* genes associated with dengue in a sampled Colombian population

Efrén Avendaño-Tamayo[1,2], Alex Rúa[2], María Victoria Parra-Marín[1,2], Winston Rojas[1], Omer Campo[1], Juan Chacón-Duque[1], Piedad Agudelo-Flórez[3], Carlos F. Narváez[4], Doris M. Salgado[5], Bertha Nelly Restrepo[6], Gabriel Bedoya[1]

[1] Laboratorio de Genética Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Grupo de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas, Tecnológico de Antioquia, Medellín, Colombia
[3] Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia
[4] Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia
[5] Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario de Neiva, Neiva, Colombia
[6] Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Sabaneta, Colombia

Introduction: Host genetics is recognized as an influential factor for the development of dengue disease.
Objective: This study evaluated the association of dengue with the polymorphisms rs8192284 for gene *IL6R*, rs3775290 for *TLR3*, and rs7248637 for *DC-SIGN*.
Materials and methods: Of the 292 surveyed subjects, 191 were confirmed for dengue fever and the remaining 101 were included as controls. The genotypes were resolved using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). In an attempt to determine the risk (Odds Ratio) of suffering dengue fever, data were analyzed using chi-square for alleles and logistic regression for both genotypes and allelic combinations. Confidence intervals were set to 95% for all tests regardless of the adjustment by either self-identification or ancestry.
Results: For Afro-Colombians, the allele rs8192284 C offered protection against dengue [OR=0.425,(0.204-0.887), p=0.020]. The alleles rs7248637 A and rs3775290 A posed, respectively, an increased risk of dengue for Afro-Colombians [OR=2.389, (1.170-4.879), p=0.015] and *Mestizos* [OR=2.329, (1.283-4.226), p=0.005]. The reproducibility for rs8192284 C/C [OR=2.45, (1.05-5.76), p=0.013] remained after adjustment by Amerindian ancestry [OR=2.52, (1.04-6.09), p=0.013]. The reproducibility for rs3775290 A/A [OR=2.48, (1.09-5.65), p=0.033] remained after adjustment by European [OR=2.34, (1.02-5.35), p=0.048], Amerindian [OR=2.49, (1.09-5.66), p=0.035], and African ancestry [OR=2.37, (1.04-5.41), p=0.046]. Finally, the association of dengue fever with the allelic combination CAG [OR=2.07, (1.06-4.05), p=0.033] remained after adjustment by Amerindian ancestry [OR=2.16, (1.09-4.28), p=0.028].
Conclusions: Polymorphisms rs8192284 for *IL6R*, rs3775290 for *TLR3*, and rs7248637 for *DC-SIGN* were associated with the susceptibility to suffer dengue fever in the sampled Colombian population.

Key words: Dengue/genetics; toll-like receptor 3; polymorphism, genetic; Colombia

Evaluación de las variantes en los genes *IL6R*, *TLR3* y *DC-SIGN* asociadas con dengue en una muestra de población colombiana

Introducción. La genética del huésped se reconoce como un factor que influye en el desarrollo del dengue.
Objetivo. Este estudio evaluó la asociación del dengue con los polimorfismos rs8192284 del gen *IL6R*, rs3775290 del *TLR3* y rs7248637 del *DC-SIGN*.
Materiales y métodos. De los 292 sujetos encuestados, en 191 se confirmó la presencia de fiebre por dengue y los restantes 101 se incluyeron como controles. Los genotipos se resolvieron mediante reacción en cadena de la polimerasa y polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP). En un intento por determinar el riesgo de sufrir dengue, los datos se analizaron mediante la prueba de ji al cuadrado para los alelos y la regresión logística para los genotipos y las combinaciones alélicas. Los intervalos de confianza se calcularon a 95 % para todas las pruebas independientemente ajustadas por autoidentificación o componente genético ancestral.
Resultados. En los afrocolombianos, el alelo C rs8192284 ofreció protección contra el dengue (OR=0,425; 0,204-0,887, p=0,020). Los alelos A rs7248637 y A rs3775290

Received: 13/09/17
Accepted: 02/08/18
Published: 03/08/18

Citation:
Avendaño-Tamayo E, Rúa A, Parra-Marín M, Rojas W, Campo O, Chacón-Duque J, Agudelo-Flórez P, Narváez C, Salgado D, Restrepo B, Bedoya G. Evaluación de variantes en los genes IL6R, TLR3 y DC-SIGN asociadas con dengue en una población colombiana muestreada. Biomédica. 2018;39:88-101 https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4029

Corresponding author:
Efrén Avendaño, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Calle 70 N° 52-21, Medellín, Colombia
Telephone number: (574) 304 592 2265; fax: (574) 219 6469
efren44at@gmail.com

Author contribution:
All authors significantly contributed to the present study from the proposal stage to the manuscript edition. They participated in the sampling, analysis, and interpretation of the data. They were all involved in the experimental design and the manuscript writing until consensus was reached. Therefore, all are responsible for every aspect pertaining to the submitted manuscript in its present form.

Funding:
This research benefited from a grant from Colciencias in the framework of projects 325634319263 and 111549326145. It was also partly funded by Institución Universitaria Tecnológico de Antioquia through a project under Code 206001125.

Conflicts of interest:
The authors declare no conflicts of interest. Sponsors did not take part in the analysis or interpretation of the data.

plantearon un mayor riesgo de dengue para los afrocolombianos (OR=2,389; 1,170-4,879; p=0,015) y los mestizos (OR=2,329; 1,283-4,226: p=0,005), respectivamente. La reproducibilidad para rs8192284 C/C (OR=2,45; 1,05-5,76; p=0,013) permaneció después del ajuste por el componente genético ancestral amerindio (OR=2,52; 1,04-6,09; p=0,013). La reproducibilidad del rs3775290 A/A (OR=2,48; 1,09-5,65; p=0,033) permaneció después del ajuste por el componente europeo (OR=2,34; 1,02-5,35; p=0,048), el amerindio (OR=2,49; 1,09- 5,66; p=0,035), y el africano (OR=2,37; 1,04-5,41; p=0,046). Por último, la asociación del dengue con la combinación alélica CAG (OR=2,07; 1,06-4,05; p=0,033) permaneció después del ajuste por el componente genético amerindio (OR=2,16; 1,09-4,28; p=0,028).
Conclusión. Los polimorfismos rs8192284 en *IL6R*, rs3775290 en *TLR3* y rs7248637 en *DC*-SIGN, se asociaron con la propensión a sufrir dengue en una muestra de población colombiana.

Palabras clave: dengue/genética; receptor toll-like 3; polimorfismo genético; Colombia.

Dengue virus (DENV) infection may cause acute systemic diseases. From a number of dengue not-licensed vaccines, the one named CYD-TDV has been recently approved by the World Health Organization (WHO) (1). The CYD-TDV has proven efficacy against confirmed cases in endemic countries of the Americas such as Brazil and México (2) but DENV continues to spread (3,4) widely in Colombia (5). From the 50 to 100 million infection cases estimated worldwide annually (6), roughly 1.5 million occur in Colombia (3).

Dengue can adopt three clinical forms: Self-limited dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF), and dengue shock syndrome (DSS). Patients diagnosed with DF present with high fever for two to seven days accompanied by at least two mild hemorrhagic manifestations such as gingival bleeding, petechiae and the like (6), and/or pain (headache, retro-orbital pain, myalgia, or arthralgia, among others). DHF comprises very high fever, hemorrhagic trends, hepatomegaly, or extravasation (thrombocytopenia and/or pleural effusion). Finally, DSS produces a homeostatic alteration characterized by an undetectable pulse before death in DHF/DSS (6-8).

DENV infection has a specific set of mechanisms. Dendritic cells are the first population DENV attaches to (9). DENV binds to the dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) thanks to the E protein on the DENV surface. There is substantial evidence that DC-SIGN is involved with dengue disease development (10,11). Upon DENV infection, pro-inflammatory cytokines that are produced via DC-SIGN may cause apoptosis when patients display cross-reactivity between both platelets and viral antigens (12-15). Some of these cytokines are interleukin-6 and interleukin-8. Interleukin-6 triggers inflammation and activates a wide range of different cells (16). According to Marín, *et al*., (17) interleukin-6 also induces pro-inflammatory molecules like the interleukin-6-receptor (IL6R) and its soluble isoform (sIL6R). This receptor is expressed by neutrophils and CD4 T-cells (16).

The intercellular mechanisms of DENV infection show patterns associated with pathogens that foster its development and propagation. The intracellular domain of DC-SIGN drives signaling activation of toll-like receptors (TLR), which allow identification of molecular patterns associated with pathogens (9). TLRs activate protection mechanisms and mediate the onset of innate immune effectors (18).

The activation of the toll-like receptor 3 (TLR3) inhibits DENV replication in monocytes *in vitro* resulting in antiviral potential through interferons (18,19).

Although this activation follows direct binding between TLR3 and intermediate double-stranded RNA (dsRNA) from DENV, the conformation of this intermediate dsRNA is essential for DENV replication (7). The latter explains, to some extent, why expression levels of TLR3 among dengue patients are higher than in healthy ones (18).

DC-SIGN is on the nineteenth chromosome in a region of complex alternative splicing sites that generate soluble, membrane-associated, and truncated isoforms (9). Many variants of *DC-SIGN* have been evaluated for their association with dengue (20) with positive results for some variants within the gene (21). For instance, the SNP rs4804803, allele G, and genotype G/G are highly conspicuous allelic variants found in studies of dengue for the SNP of the rs735239, rs4804803, and rs2287886 located in the *DC-SIGN* promotor (9). In addition, the haplotype AAG is comprised by the SNPs rs735239-rs4804803-rs2287886 in synteny (9). However, these SNPs are not considered allelic combinations as they are located in the same chromosome.

TLR3 is on the fourth chromosome and encodes the TLR3 protein, a major effector of immune responses to viral pathogens (18,22). *TLR3* is found on the surface of the endoplasmic reticulum, endosomes, lysosomes, and endolysosomes (23). The role assessment of *TLR3* variants in dengue physiopathology found that the T of SNP rs3775291 is involved not only in disease development but also in its severity (24). Indeed, the frequency of this variant was significantly lower among confirmed DHF cases than healthy controls in India. The polymorphism rs3775291 affects the protein structure and its frequency amounts to 30% between populations with European and Asian ancestry, but not in Africans (25). The 412Phe allele reduced the activation rate in several diseases, such as myocarditis and nasopharyngeal carcinomas, in response to viral infection (22).

The *IL6R* gene is on the first chromosome and encodes the IL6R/sIL6R isoforms. The sIL6R is produced by alternative splicing at the first exon, right on the rs8192284 variant and by proteolysis of membrane IL6R with the protease ADAM17 (26). ADAM17 recognizes the substitution Asp358Ala rs8192284 C, formerly named rs2228145 (27). The sIL6R is a multifunctional cytokine essential for the immune response, hematopoiesis, and acute phase reactions. It acts via a heterodimeric receptor of proteins. The expression of interleukin-6 is triggered 100-1,000 times when linked with both IL6R and glycoprotein 130 on the membrane (28). The expression of gp130 is a phenomenon known as interleukin-6 trans-signaling. High levels of sIL6R have been observed in HIV-positive patients *vs* healthy controls (29).

The genetic variants *IL6R*, *TLR3*, and *DC-SIGN* could actually be used as markers for both susceptibility and prognosis of dengue (20-22,24-27,30). In a context of ancestry mixture, determining the association of these variants with dengue in the Colombian population is non-existent. However, the risk of dengue could be modulated by these variants depending on the ancestry context for specific ethnic groups (31). In this context, our study aimed at establishing the extent to which dengue associated with the genetic variants considered here. To the best of our knowledge, ancestry has not been yet considered in the association between dengue and genetic variants in Colombia. This study evaluated these associations in a sample of Colombian population and the variants in three polymorphisms from three genes of immune sensors.

Materials and methods

Study samples and diagnosis of dengue infection

In an attempt to collect genetically diverse samples, 292 subjects were selected from patients at healthcare institutions from two Colombian departments: Antioquia and Chocó (figure 1). As a matter of fact, these subjects guaranteed varying ancestry in these two locations (31,32). All subjects were over 15 years old and recruited during several dengue outbreaks between July, 2009, and December, 2012. Peripheral blood samples (5 ml) were taken after getting the informed consent from all subjects.

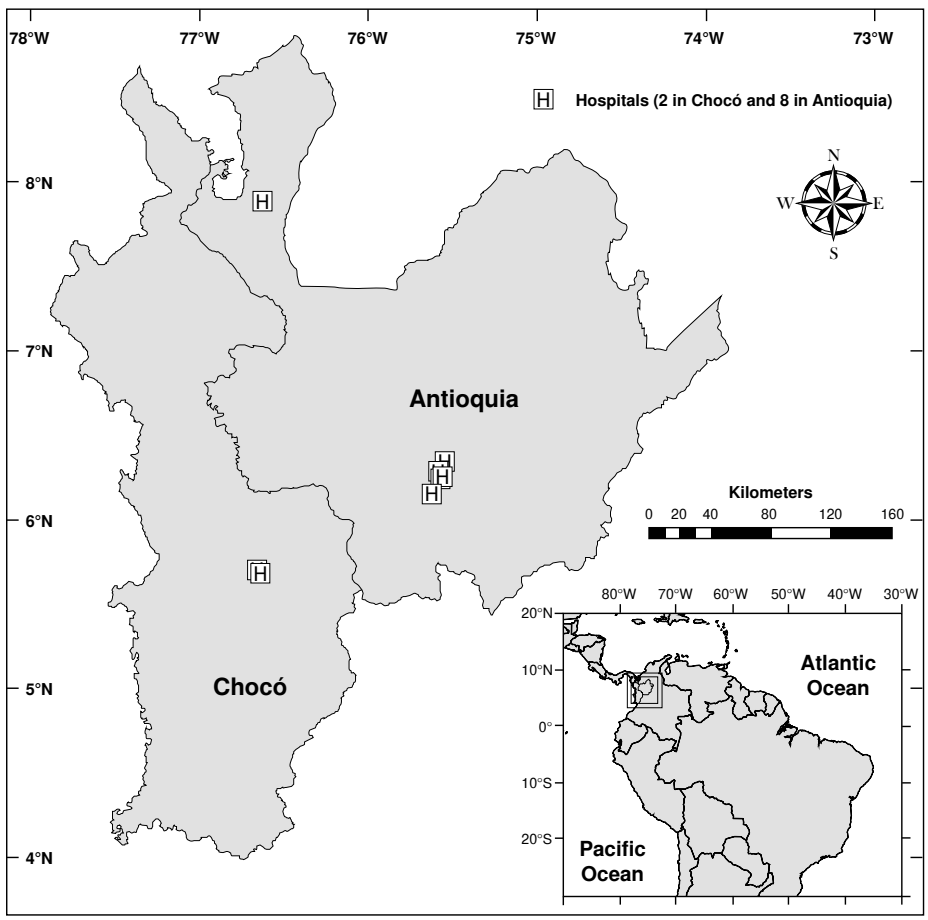


Figure 1. Location of the ten healthcare institutions where subjects were recruited

The study protocol was approved by the ethics committee at *Universidad de Antioquia* in June, 2009 (code number 09-12-225). The serum samples were readily centrifuged and kept in frozen storage (-70°C) prior to analysis. The subjects were split into two groups: Controls and cases hinging upon confirmation of dengue as proposed by WHO (6,8). The control group was comprised of 101 subjects without prior records of dengue. Additionally, all subjects in the control group tested negative in the ELISA IgM specific for DENV.

DENV infection in the 191 subjects comprising the case group was confirmed through at least one out of three tests: Enzyme-linked immunosorbent assays ELISA IgM, IgM seroconversion, or reverse

transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) (table 1). These techniques are detailed by WHO (1997, 2009) (6,8). In short, DENV infection was positively confirmed in 157 samples by the specific IgM antibodies (ELISA Dengue IgM Panbio, Sinnamon Park, Australia) during its acute phase. Sampling was then repeated 15 days later during the convalescent phase, and IgM seroconversion was detected in 30 subjects. Five subjects were not sampled during the convalescent phase.

Table 1. Diagnosis and demographics of the subjects

Parameter	Detail	Count	Percentage
ELISA IgM1[1]	Positive	157	53.8
	Negative	101	34.5
IgM seroconversion	Positive	30	10.2
RT-PCR	Positive	4	1.5
Self-identification	Mestizo	162	55.3
	Afro-Colombian	130	44.7
Gender	Male	142	48.5
	Female	150	51.5
Age	Average ± SD	25±15.8	-

[1] These blood samples were taken during the acute phase of dengue. Two hundred and ninety two aliquots of blood (one from each participant) were used for DNA extraction, then DNA was destined for variants typing in candidate genes, and ancestry-informative markers.

Finally, four more cases were confirmed by testing DENV infection in 45 subjects following the protocol defined by Lanciotti, *et al*. (1992) as adapted by Harris, *et al*. (1998) and modified by Restrepo, *et al*., (2012) (33-35). The evolution of the symptoms in these latter subjects was of less than five days. None of the subjects suffered from malaria (thick drop smear). Self-identification served for classifying the subjects as Afro-Colombians or *Mestizos*.

DNA was isolated from the blood samples following a standard phenol-chloroform protocol (36). Specific genomic regions were amplified through PCR using primers. The ancestry-informative markers (AIMs), its deltas, i.e., allele frequencies reported for ancestral populations, and meticulous typing conditions that were used in this study have been previously detailed (31). The 30 selected AIMs displayed the highest deltas, which in turn were assessed pairwise among the three ancestral populations (European, Amerindian, and African) (37). The distribution of those AIMs throughout the genome is certainly wide.

Most of these AIMs in the battery of polymorphisms of insertion/deletion and restriction fragment length (RFLP) were resolved using an ABI Prism® 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer-Applied Biosystems). Then, we used two primers per variant in each candidate gene: forward 5'-AGCTTGTCAAATGGCCTGTTG-3' and reverse 5'-CAGAACAATGGCAATGCAGAG-3' for *IL6R*, forward 5'-GGAGCATCAGTCGTTGAAG-3' and reverse 5'-CTCAACCTAACCAAGAATAA-3' for *TLR3*, and forward 5'-AGCCAAAGCTCCTCTAGATC-3' and reverse 5'-CAGATGGGGTTTCTCCGTGTT-3' for *DC-SIGN*. One enzymatic test was performed for resolving one variant in each candidate gene. Specifically, HindIII for rs8192284 A/C", TaqI for rs3775290 G"/A, and Hpy166II for rs7248637 G"/A (quotes indicate the cut allele). The resulting fragments were then in base pairs: 88, 182; 145, 84; and 138, 88, respectively.

Analysis

First, the data on sex and age were respectively compared through chi-square and Mann-Whitney tests casting case and control groups in 2 x 2 matrixes. Then, three comparative case-control studies were conducted on the 292 subjects using alleles, genotypes, and allelic combinations as independent variables. The proportion of alleles was compared between groups using chi-square after direct counting.

Associations both of genotypes and allelic combinations were estimated by logistic regression using the SNP stat package (38); p-values <0.05 were considered significant and only the lowest were reported. Probability values (p-value), odds ratios (OR), and confidence intervals (CI) were adjusted using the individual African, Amerindian, and European ancestries as co-variables in independent regressions.

Individual ancestry from AIMs data was estimated using the Admixmap program (39). The genotypes were modeled according to inheritance (codominant, dominant, recessive, and overdominant). Genotype deviations from Hardy-Weinberg equilibrium were calculated using SNPstat package. This study focused on developing a model of fixed effects.

Results

Subject diagnosis and demographics

A positive diagnosis for dengue was confirmed in 65.5% (191) of the subjects using the three tests, IgM antibody (157), IgM seroconversion (30), and RT-PCR (4) between the acute and convalescent phase (table 1). RT-PCR was performed for 45 subjects, and four tested positive. The serotypes DENV-1, -2, and -3 were identified within these four subjects and were found to be in complete agreement with those found in official reports from 2008-2009. For the location, the samples were collected according to the procedures established by Restrepo in official reports from 2008-2009 of the *Instituto Nacional de Salud* (personal communication).

Samples were taken at different times and this could be the reason for the low occurrence of viral infections (9%). For subjects tested with RT-PCR, samples were often collected after more than four days of symptoms evolution during the acute phase of dengue. This is a phase in which viremia starts diminishing, making detection of the viral genome rather complex (40). The male-female ratio was 48.5% and 51.5%, which suggests a non-significant difference. The Mestizo was the most common ethnic group and showed differential ancestry proportions when compared with Afro-Colombians. *Mestizos* displayed a high proportion of European ancestry (0.679±0.119) with low levels of Amerindian (0.176±0.069) and African (0.154±0.117) ancestries. Among Afro-Colombians, the proportion of African ancestry was relatively high (0.733±0.219), but low for the European (0.178±0.168) and the Amerindian (0.089±0.100).

Allelic variants association with dengue

Every minor allelic frequency was >1% (table 2). Stratification analysis revealed that three allelic variants associated significantly with dengue, two in Afro-Colombians and one in *Mestizos* (table 3).These associations posed one protective factor and another one for risk of dengue in Afro-Colombians while only one single risk factor for *Mestizos*. In Afro-Colombians, the C allele of *IL6R* rs8192284 presented a lower risk, while a higher risk was present in the

A allele of *DC-SIGN* rs7248637. The A allele of *TLR3* rs3775290 displayed the most significant association with the risk of dengue for *Mestizos*. No significant difference was observed between the allelic frequencies in subjects. The data loss rate was minimal.

Genotypic variants association with dengue

The risk of dengue for specific ancestry contexts was studied by identifying genotypic variants association with dengue. The three loci remained in Hardy-Weinberg equilibrium in all subjects. The frequency of the genotype A/A in *TLR3* was higher in cases than in controls, either with or without ancestry adjustment. The frequency of the genotype C/C in *IL6R* was also higher in cases than in controls, but only when adjusted by the Amerindian component and with no adjustment (table 4). No significant association of rs7248637 genotypes for cases and controls was found. Eight associations with genotypes were found between cases and controls in all subjects.

Table 2. Allelic frequencies and Hardy-Weinberg equilibrium for all subjects and after stratification by self-identification

SNP	MAF	n=292	Self-identification		Continental ancestral population*		
			Afro-Colombian n=130	*Mestizo* n=162	European	Amerindian	African
IL6R rs8192284[2] n=292	C	0.405	0.201	0.479	0.354	0.500	0.062
TLR3 rs3775290[2] n=291	A	0.314	0.274	0.390	0.217	0.408	0.102
CD209 rs7248637[2] n=281	A	0.169	0.247	0.119	0.129	0.110	0.358

SNP: Single nucleotide polymorphism
rs: Reference sequence
MAF: Minor allele frequency
* MAF is displayed for each ancestral population as reported by NCBI.

Table 3. Allelic variants association with dengue. Columns display associations for all subjects after stratification by self-identification.

SNP	Allele	All subjects n=292		Afro-Colombian n=130		*Mestizo* n=162	
		Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls
IL6R rs8192284 n=292	C	0.38	0,32	0.13	0,26	0.51	0,41
OR (95% CI)		1.302 (0.7271-2.333)		0.4253 (0.2040-0.8865)		1.498 (0.8562-2.620)	
p value		0.3737		**0.0203**		0.1560	
TLR3 rs3775290 n=291	A	0.39	0.30	0.28	0.31	0.45	0.26
OR (95% CI)		1.492 (0.8294-2.683)		0.8656 (0.4710-1.591)		2.329 (1.283-4.226)	
p value		0.1807		0.6418		**0.0050**	
DC-SIGN rs7248637 n=281	A	0.15	0.16	0.28	0.14	0.10	0.18
OR (95% CI)		0.9265 (0.4305-1.994)		2.389 (1.170-4.879)		0.5062 (0.2209-1.160)	
p value		0.8451		**0.0151**		0.1030	

SNP: Single nucleotide polymorphism
rs: Reference sequence
OR: Odds ratio in chi-square test
CI: Confidence interval; significant p values are in bold.

Table 4. Association of genotypic variants with dengue for all subjects and after ancestry adjustment

SNP	***IL6R rs8192284***					
Genotype	**Controls n=105**	**Cases n=187**	**Without adjustment**	**Adjusted European**	**Adjusted Amerindian**	**Adjusted African**
	n (%)	**n (%)**	**OR (95% CI)[4]**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**
A/A	47 (44.8)	79 (42.2)	1	1	1	1
A/C	50 (47.6)	75 (40.1)	0.87 (0.53-1.45)	0.75 (0.43-1.31)	0.91 (0.54-1.54)	0.77 (0.44-1.34)
C/C	8 (7.6)	33 (17.6)	2.45 (1.05-5.76)	1.97 (0.81-4.83)	2.52 (1.04-6.09)	2.00 (0.81-4.97)
p-value			**0.013**	**0.032**	**0.013**	**0.03**
SNP	***TLR3 rs3775290[2]***					
Genotype	**Controls n=105**	**Cases n=186**	**Without adjustment**	**Adjusted European**	**Adjusted Amerindian**	**Adjusted African**
	n (%)	**n (%)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**
G/G	51 (48.6)	73 (39.2)	1	1	1	1
G/A	45 (42.9)	81 (43.5)	1.23 (0.74-2.05)	1.20 (0.72-2.01)	1.26 (0.75-2.09)	1.22 (0.73-2.04)
A/A	9 (8.6)	32 (17.2)	2.48 (1.09-5.65)	2.34 (1.02-5.35)	2.49 (1.09-5.66)	2.37 (1.04-5.41)
p-value			**0.033**	**0.048**	**0.035**	**0.046**
R2 del modelo = 0,55 F(2,213) = 133; p <0,001						
SNP	***DC-SIGN rs7248637***					
Genotype	**Controls n=103**	**Cases n=178**	**Without adjustment**	**Adjusted European**	**Adjusted Amerindian**	**Adjusted African**
	n (%)	**n (%)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**
G/G	73 (70.9)	129 (72.5)	1	1	1	1
G/A	28 (27.2)	43 (24.2)	0.87 (0.50-1.52)	0.93 (0.53-1.64)	0.86 (0.49-1.52)	0.93 (0.53-1.65)
A/A	2 (1.9)	6 (3.4)	1.70 (0.33-8.63)	1.87 (0.36-9.61)	1.68 (0.33-8.53)	1.83 (0.36-9.41)
p-value			0.48	0.41	0.48	0.43

SNP: Single nucleotide polymorphism
rs: Reference sequence
OR: Odds ratio in chi-square test
CI: Confidence interval. Significant p values are in bold.

Table 5. Association of allelic combinations with dengue for all subjects and after ancestry adjustment

Allelic combination*	**Controls n=191**	**Cases n=101**	**No adjustment OR (95% CI) p value**	**Adjusted European OR (95% CI) p value**	**Adjusted Amerindian OR (95% CI) p value**	**Adjusted African OR (95% CI) p value**
AGG	0.4283	0.2977	1	1	1	1
AAG	0.1555	0.2085	1.68 (0.92-3.07) 0.091	1.64 (0.90-2.99) 0.10	1.68 (0.92-3.06) 0.092	1.65 (0.91-3.00) 0.099
CGG	0.1465	0.1923	1.60 (0.81-3.18) 0.18	1.45 (0.73-2.89) 0.29	1.64 (0.81-3.29) 0.17	1.46 (0.73-2.92) 0.28
CAG	0.1146	0.1476	**2.07 (1.06-4.05) 0.033**	1.93 (0.97-3.84) 0.062	**2.16 (1.09-4.28) 0.028**	1.96 (0.98-3.91) 0.057
AGA	0.0688	0.0986	1.96 (0.77-4.97) 0.16	2.13 (0.81-5.63) 0.13	1.93 (0.76-4.91) 0.17	2.09 (0.80-5.45) 0.13
CGA	0.0552	0.0216	0.59 (0.15-2.26) 0.44	0.52 (0.13-2.04) 0.35	0.59 (0.15-2.26) 0.44	0.54 (0.14-2.09)0.37
AAA	0.031	0.0176	0.92 (0.24-3.56) 0.90	0.93 (0.24-3.58) 0.92	0.89 (0.23-3.47) 0.87	0.95 (0.25-3.64) 0.93
CAA	0	0.0162	4.48 (0.03-766.15) 0.57	4.04 (0.03-523.26) 0.6	4.47 (0.03-725.22) 0.6	3.92 (0.03-448.76) 0.6

* The order of nucleotides in the allelic combinations is based on the order of polymorphisms in the chromosomes rs8192284 - rs3775290 - rs7248637.
OR: Odds ratio in chi-square test
CI: Confidence interval; significant p values are in bold.

Variants of allelic combinations associated with dengue

Two associations between dengue and the allelic combination CAG were observed (table 5). This association was significant for the Amerindian context with and without ancestry adjustment. The CAG combination displayed higher frequency in cases than in controls. No significant association between allelic combinations and dengue was found after adjusting for either European or African ancestries.

Discussion

This study established associations of genetic variants in *IL6R*, *TLR3,* and *DC-SIGN* with dengue after using ancestry or auto-identification control techniques. To the best of our knowledge, this is the first study in America that evaluates the association between dengue and three SNP, namely, rs8192284, rs3775290, and rs7248637, which are located in the encoding genes *IL6R*, *TLR3*, and *DC-SIGN*, respectively. These encoding genes are sensors of the immune system for dengue. The hypothesis evaluated the association of the genetic variants with the susceptibility to suffer dengue in different Colombian ethnic groups or ancestries. To prove this hypothesis, a confirmed dengue group was contrasted using the infection diagnosis in a case-control study of sampled Colombian population (table 1).

We determined African, European, and Amerindian ancestries against Afro-Colombian and *Mestizos*. The ancestral genetic context differences may influence dengue (41,42). In fact, results of this study concur well with Silva (2010) and Galanter (2012) (32,41) by confirming that specific genetic variants may act as markers for risk susceptibility of getting dengue in different ethnic groups or ancestries as shown in previous studies (10,24).

A total of 191 samples of dengue associated strongly with the genetic variants in SNP rs8192284analyzed for *IL6R*, SNP rs3775290 for *TLR3*, and SNP rs7248637 for *DC-SIGN* (tables 3, 4, and 5). Thus, the effect of the three SNPs on the physiopathology should be strong, since this genetic association was found within a small sample. Evidently, the polymorphisms regulate transcription for both receptors and other genes of the immune system that participate in viral recognition and interferon gamma production as a response to DENV infection (19). Additionally, the risk allele combination for dengue CAG found in *IL6R/TLR3/DC-SIGN* (table 3) was significant without ancestry adjustment and also when controlling for the Amerindian component ($p<0.05$). A similar trend was found when controlling for both European and African components, although it was not statistically significant. The single most marked observation to emerge from the analysis of allelic combinations was acknowledging the interdependence of all polymorphisms (43).

From the point of view of the analyses for alleles and genotypes, variants associated repeatedly with dengue. A comparison between Afro-Colombian and Mestizo ancestry groups showed that the proportion of the allele C was significantly different ($p<0.05$) in cases and controls (table 3). The dengue associated with SNP rs8192284 when the genotype C/C was considered before and after controlling for Amerindian ancestry. These repeated associations between variants and dengue could be explained by the likely participation of SNP rs8192284 in the development of joint pain during the acute phase of a number of diseases (6). Additionally, these variants contribute to inflammation amplification among dengue patients via sIL-6/mIL-6 as reported for SNP rs8192284 in other pathologies (26).

The association between dengue and the variants of SNP rs8192284 for *IL6R* has not yet been fully established. Notwithstanding, the strong role of the encoding IL6R in the evolution of other diseases like HIV-I as regards viral aetiology has been widely addressed (29). In fact, the evidence on the role of the allele C in increasing inflammation for a number of diseases is compelling. For example, allele C strengthens the development of serious illnesses such as arthritis and myeloma (44,45).

The genetic determination of rs8192284 is explained by the enhanced transcription of dendritic cells up to more than 1000 fold for the *IL-6*. Also, the proteolytic receptor binds to the membrane (mIL-6) just in the alanine 358 that is encoded by the allele C and linked to interleukine-6 (28). The association between the variants in genes *IL-6*, *TNFA*, *INFG* and the interleukine-6 levels found in dengue cases has been previously established in Colombia (46). Through linkage disequilibrium, the SNP rs8192284 has also displayed synteny of rs4537545 with other variants in genes *IL6/IL6R/pg130*in a Caucasian Italian population (47). Naturally, the variants in gene *IL-6* weigh the severity of DHF(46). On the other hand, the inflammatory signal from dendritic cells is amplified by the soluble form of the receptor (sIL6-R), which results in remote activation of synoviocytes, chondrocytes, and a number of organs (16,48,49).

With regards to SNP rs3775290 for *TLR3*, the allele A, genotype A/A, and allelic combination CAG were significantly different between cases and controls ($p<0.05$). As reported by Alagarasu, *et al*., (24) the evidence we found confirms the contribution of *TLR3* polymorphisms to the development of dengue disease for populations in admixture like the Indian. From the point of view of the variability in those allelic variants, it would appear that there are factors for both risk of and protection against developing dengue (table 3). Several authors have challenged this view on the grounds that these factors could change depending on the context of genetic admixture for the ethnic groups to be compared (31,41,42). However, as put forward by Zapata, *et al*., (12), the variability in alleles, genotypes, and allelic combinations could be explained by specific differences in the immune response displayed by different ethnic groups. This is consistent with the differences in susceptibility to dengue found between ethnic groups in South America (41). Our results for genotypic distributions and allelic combinations have a number of similarities with these authors (tables 3 and 4). An increasing number of studies have recently found evidence that the SNPrs3775290 is strongly associated with virus-related diseases for ethnic groups with a high proportion of either European or African ancestry (50,51).

The role of SNP rs3775290 in viral aetiology has received much attention in the last few years (52). For example, interferon-stimulated response elements were found whilst studying the promoter sequence of *TLR3 in silico* (30). There is evidence to support the hypothesis that this promoter affects the response of TLR3 and other proinflammatory cytokines. The synergy of the proinflammatory cytokines with TNFA and INFG results in enhanced TLRs production (30). The TLR3 abundance in endosomes of both dendritic and T cells during dengue development is essential for the immune system to counteract the viral infection (23). In addition, the synonym change F459F encoded by SNP rs3775290 is in strong linkage disequilibrium with rs3775291 among Chinese and Polish population (30,51). In both cases, the disease was triggered by a viral infection (HCMV) with severe implications for its development. Evidence of the linkage between rs3775290 and other functional variants that code no synonym changes in *TLR3* for Colombian population is lacking. Further research needs to be carried out to establish whether rs3775290 is in synteny with rs3775291.

As regards *DC-SIGN*, it plays a major role in sensing the viral infection and mediating pathogenesis control (22). The SNP rs7248637 is important owing to its influence on the *DC-SIGN* transcription. The SNP rs7248637 lies in the 3'-untranslated region of the *DC-SIGN* that happens to determine the transcript half-life (53). The development of other viral infections is often rapid when transcript levels decrease due to escape to the immune system (53). The SNP rs7248637 is also involved in the regulation and recognition of a micro-ARN of interference (miARN) (53), which is capable of modulating the risk against getting a disease in response to viral infections for the African population. As anticipated, our results show that rs7248637 greatly relates to dengue development due to its functional effects.

Worldwide, dengue conspicuously associates with a number of variants for *DC-SIGN* (10,21) because of the aforementioned mechanisms. The association of those variants for *DC-SIGN* with dengue is more assertively controlled by ancestry than by self-identification (31,42). *DC-SIGN* supports a variety of primary immune responses. Furthermore, other variants for *DC-SIGN* could decrease the platelet adhesion that leads to thrombocytopenia (9). DENV infection promotes the destruction of both platelets and megakaryocytes *in vitro* (12). It is thus highly likely that DENV infection impairs homeostasis regulation *in vivo*.

This study has given an account of the association between dengue and the variants in SNPs rs8192284 for *IL6R*, rs3775290 for *TLR3*, and rs7248637 for *DC-SIGN.* This means that the genetic component that affects the variability in dengue progression is partially comprised by the variants for the genes *IL6R*, *TLR3*, and *DC-SIGN*. Considerable insight has been gained into genetic markers for dengue prediction, for example, therapeutic targets.

Further work could evaluate the role of other variants in the antiviral response associated with IFNs production through *TLR3* (4). Zapata, *et al*., (12) have shown that enhanced production of interferon gamma favors the increase in megakaryocytes that take part in the possible development of dengue coagulopathies. Additional work may look at the association of dengue with all the variants from the polymorphisms in the entire *TLR*s family, especially with *TLRs3/4/7/*9. More functional studies are also needed to establish the role of each *TLR* in the physiopathology and severity of dengue in admixed populations such as the Colombian one.

Our findings may have a number of medical applications. One could be preventing dengue disease in African, European and Amerindian ancestry contexts or ethnic groups by looking at SNP frequencies associated with the risk of getting dengue, which can be assessed through the count of risk alleles in populations or individuals. This knowledge could lead to designing strategies based on non-genetic risk factors such as the use of bed nets and mosquito population control. A second application could be long-term evaluations of associations between the *IL6R*, *TLR3*, and *DC-SIGN* variants and other phenotypes related to DENV infection, such as the progression of hemorrhagic dengue, plasmatic extravasation, and cytokines production by genic expression assays, as well as other functional molecular studies.

Acknowledgements

We are indebted to R. Ramírez for his valuable help with the laboratory analysis. We warmly thank D. Ibargüen from the *Laboratorio de Salud Pública* in Chocó for his help with sampling. Thanks are also due to the *Escuela de Microbiología* at *Universidad de Antioquia* for their technical assistance.

References

1. **Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, *et al*.** Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. N Engl J Med. 2015;373:1195-206. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223
2. **Salles TS, da Encarnacao Sa-Guimaraes T, de Alvarenga ES, Guimaraes-Ribeiro V, de Meneses MD, de Castro-Salles PF, *et al.*** History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: A review. Parasit Vectors. 2018;11:264. https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8
3. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.*** The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7. httsp://doi.org/10.1038/nature12060
4. **Mangold KA, Reynolds SL.** A review of dengue fever: A resurging tropical disease. Pediatr Emerg Care. 2013;29:665-9. https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31828ed30e
5. **Cruz CD, Forshey BM, Juárez DS, Guevara C, Leguia M, Kochel TJ, *et al.*** Molecular epidemiology of American/Asian genotype DENV-2 in Perú. Infect Genet Evol. 2013;18:220-8. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.029
6. **World Health Organization.** Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009. p. 3-17.
7. **Sun P, Kochel TJ.** The battle between infection and host immune responses of dengue virus and its implication in dengue disease pathogenesis. Scientific World Journal. 2013;2013:1-11. https://doi.org/10.1155/2013/843469
8. **World Health Organization.** Dengue haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997. p. 12-23.
9. **Alagarasu K, Damle I, Bachal R, Mulay A, Shah P, Dayaraj C.** Association of promoter region polymorphisms of CD209 gene with clinical outcomes of dengue virus infection in Western India. Infect Genet Evol. 2013;17:239-42. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.024
10. **Pabalan N, Chaisri S, Tabunhan S, Phumyen A, Jarjanazi H, Steiner TS.** Associations of DC-SIGN (CD209) promoter -336G/A polymorphism (rs4804803) with dengue infection: A systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2018;177:186-93. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.10.017
11. **Liu P, Ridilla M, Patel P, Betts L, Gallichotte E, Shahidi L, *et al.*** Beyond attachment: Roles of DC-SIGN in dengue virus infection. Traffic. 2017;18:218-31. https://doi.org/10.1111/tra.12469
12. **Zapata JC, Cox D, Salvato MS.**The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2858. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002858
13. **Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, *et al.*** Autoimmunity in dengue pathogenesis. J Formos Med Assoc. 2013;112:3-11. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.11.006
14. **Nielsen DG.** The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. Virol J. 2009;6:211. https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-211
15. **Juffrie M, van Der Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo S, Veerman AJ, *et al.*** Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: Interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation. Infect Immun. 2000;68:702-7. https://doi.org/10.1128/IAI.68.2.702-707.2000
16. **Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JM, Rainbow DB, Smyth DJ, *et al.*** Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. PLoS Genet. 2013;9:e1003444. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003444
17. **Marín V, Montero-Julián FA, Gres S, Boulay V, Bongrand P, Farnarier C, *et al.*** The IL-6-soluble IL-6Ralpha autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: An experimental model involving thrombin. J Immunol. 2001;167:3435-42. https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3435
18. **Torres S, Hernández JC, Giraldo D, Arboleda M, Rojas M, Smit JM, *et al.*** Differential expression of Toll-like receptors in dendritic cells of patients with dengue during early and late acute phases of the disease. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:e2060. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002060

19. **Sessions OM, Tan Y, Goh KC, Liu Y, Tan P, Rozen S, *et al.*** Host cell transcriptome profile during wild-type and attenuated dengue virus infection. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:1-12. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002107

20. **Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casademont I, Chuansumrit A, Lowhnoo T, Kajaste-Rudnitski A, *et al.*** A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. Nat Genet. 2005;37:507-13. https://doi.org/10.1038/ng1550

21. **Wang L, Chen RF, Liu JW, Lee IK, Lee CP, Kuo HC, *et al.*** DC-SIGN (CD209) Promoter -336 A/G polymorphism is associated with dengue hemorrhagic fever and correlated to DC-SIGN expression and immune augmentation. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e934. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000934

22. **Moumad K, Lascorz J, Bevier M, Khyatti M, Ennaji MM, Benider A, *et al.*** Genetic polymorphisms in host innate immune sensor genes and the risk of nasopharyngeal carcinoma in North Africa. G3 (Bethesda). 2013;3:971-7. https://doi.org/10.1534/g3.112.005371

23. **Kawai T, Akira S.** The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. Nat Immunol. 2010;11:373-84. https://doi.org/10.1038/ni.1863

24. **Alagarasu K, Bachal RV, Memane RS, Shah PS, Cecilia D.** Polymorphisms in RNA sensing toll like receptor genes and its association with clinical outcomes of dengue virus infection. Immunobiology. 2015;220:164-8. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.09.020

25. **Sironi M, Biasin M, Cagliani R, Forni D, De Luca M, Saulle I, *et al.*** A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection. J Immunol. 2012;188:818-23. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102179

26. **Lamas JR, Rodríguez-Rodríguez L, Tornero-Esteban P, Villafuertes E, Hoyas J, Abasolo L, *et al.*** Alternative splicing and proteolytic rupture contribute to the generation of soluble IL-6 receptors (sIL-6R) in rheumatoid arthritis. Cytokine. 2013;61:720-3. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.025

27. **Reich D, Patterson N, Ramesh V, De Jager PL, McDonald GJ, Tandon A, *et al.*** Admixture mapping of an allele affecting interleukin 6 soluble receptor and interleukin 6 levels. Am J Hum Genet. 2007;80:716-26. https://doi.org/10.1086/513206

28. **Rose-John S.** IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: Importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. Int J Biol Sci. 2012;8:1237-47. https://doi.org/10.7150/ijbs.4989

29. **Barcellini W, Rizzardi GP, Poli G, Tambussi G, Velati C, Meroni PL, *et al.*** Cytokines and soluble receptor changes in the transition from primary to early chronic HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 1996;12:325-31. https://doi.org/10.1089/aid.1996.12.325

30. **Yang HY, Lee HS, Lee CH, Fang WH, Chen HC, Salter DM, *et al.*** Association of a functional polymorphism in the promoter region of TLR-3 with osteoarthritis: A two-stage case-control study. J Orthop Res. 2013;31:680-5. https://doi.org/10.1002/jor.22291

31. **Chacón-Duque JC, Adhikari K, Avendaño E, Campo O, Ramírez R, Rojas W, *et al.*** African genetic ancestry is associated with a protective effect on dengue severity in Colombian populations. Infect Genet Evol. 2014;27C:89-95. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.07.003

32. **Galanter JM, Fernández-López JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernández-Rozadilla C, Via M, *et al.*** Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. PLoS Genet. 2012;8:1-16. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002554

33. **Restrepo BN, Piedrahita LD, Agudelo IY, Parra-Henao G, Osorio JE.** Frequency and clinical features of dengue infection in a schoolchildren cohort from Medellín, Colombia. J Trop Med. 2012;2012:120496. https://doi.org/10.1155/2012/120496

34. **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV.** Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992;30:545-51.

35. **Harris E, Roberts TG, Smith L, Selle J, Kramer LD, Valle S, *et al.*** Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol. 1998;36:2634-9.

36. **Sambrook J, Russell DW.** Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. CSH Protoc. 2006. https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455

37. **Parra EJ, Marcini A, Akey J, Martinson J, Batzer MA, Cooper R, *et al.*** Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. Am J Hum Genet. 1998;63:1839-51. https://doi.org/10.1086/302148

38. **Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V.** SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22:1928-9. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268

39. **McKeigue PM, Carpenter JR, Parra EJ, Shriver MD.** Estimation of admixture and detection of linkage in admixed populations by a Bayesian approach: Application to African-American populations. Ann Hum Genet. 2000;64:171-86. https://doi.org/10.1017/S0003480000008022

40. **Chua KB, Mustafa B, Abdul-Wahab AH, Chem YK, Khairul AH, Kumarasamy V, *et al.*** A comparative evaluation of dengue diagnostic tests based on single-acute serum samples for laboratory confirmation of acute dengue. Malays J Pathol. 2011;33:13-20.

41. **Silva LK, Blanton RE, Parrado AR, Melo PS, Morato VG, Reis EA, *et al.*** Dengue hemorrhagic fever is associated with polymorphisms in JAK1. Eur J Hum Genet. 2010;18:1221-7. https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.98

42. **Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PR, *et al.*** Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. Eur J Hum Genet. 2008;16:762-5. https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.4

43. **Harapan H, Fajar JK, Wahyuniati N, Anand JR, Nambaru L, Jamil KF.** Non-HLA gene polymorphisms and their implications on dengue virus infection. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2013;14:1-11. https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2012.08.003

44. **Li Y, Du Z, Wang X, Wang G, Li W.** Association of IL-6 promoter and receptor polymorphisms with multiple myeloma risk: A systematic review and meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2016;20:587-96. https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0169

45. **De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Albani S, Novick D, Martini A.** Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1994;93:2114-9. https://doi.org/10.1172/JCI117206

46. **Avendaño-Tamayo E, Campo O, Chacón-Duque J, Ramírez R, Rojas W, Agudelo-Flórez P, *et al.*** Variantes en los genes TNFA, IL6 e IFNG asociadas con la gravedad del dengue en una muestra de población colombiana. Biomédica. 2017;37:485-97. https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3305

47. **Stone K, Woods E, Szmania SM, Stephens OW, Garg TK, Barlogie B, *et al.*** Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. PLoS One. 2013;8:e54610. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054610

48. **Wang XJ, Taga T, Yoshida K, Saito M, Kishimoto T, Kikutani H.** gp130, the cytokine common signal-transducer of interleukin-6 cytokine family, is downregulated in T cells in vivo by interleukin-6. Blood. 1998;91:3308-14.

49. **Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, *et al.*** Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. Science. 1988;241:825-8. https://doi.org/10.1126/science.3136546

50. **Zayed RA, Omran D, Mokhtar DA, Zakaria Z, Ezzat S, Soliman MA, *et al.*** Association of toll-like receptor 3 and toll-like receptor 9 single nucleotide polymorphisms with hepatitis c virus infection and hepatic fibrosis in Egyptian patients. Am J Trop Med Hyg. 2017;96:720-6. https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0644

51. **Studzinska M, Jablonska A, Wisniewska-Ligier M, Nowakowska D, Gaj Z, Lesnikowski ZJ, *et al.*** Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children. PLoS One. 2017;12:e0169420. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169420

52. **Goktas EF, Bulut C, Goktas MT, Ozer EK, Karaca RO, Kinikli S, *et al.*** Investigation of 1377C/T polymorphism of the Toll-like receptor 3 among patients with chronic hepatitis B. Can J Microbiol. 2016;62:617-22. https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0129

53. **Lu S, Bevier M, Huhn S, Sainz J, Lascorz J, Pardini B, *et al.*** Genetic variants in C-type lectin genes are associated with colorectal cancer susceptibility and clinical outcome. Int J Cancer. 2013;133:2325-33. https://doi.org/10.1002/ijc.28251

Biomédica 2019;39:102-12
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4061

ARTÍCULO ORIGINAL

Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015

Judith L. Ortiz-Mayorga[1], Ivonne G. Pineda-Rodríguez[1], Rodolfo J. Dennis[1], Alexandra Porras[2]

[1] Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Maestría en Epidemiología, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El análisis de los costos derivados de las infecciones asociadas con la atención en salud representa un desafío para el sistema de salud en Colombia dados sus factores determinantes.
Objetivo. Determinar los factores relacionados con el aumento y la variabilidad de los costos de la atención hospitalaria por las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de cuarto nivel de Bogotá, entre el 2011 y el 2015.
Materiales y métodos. Se analizaron los costos de la atención de 292 pacientes, los cuales se estimaron para cada una de las actividades realizadas desde el momento de sospechar el cuadro infeccioso hasta su resolución. Dichos costos se estandarizaron según el valor del manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales, ajustándolos por el índice de precios al consumidor para salud hasta el año 2014. Se determinaron los factores relacionados con el aumento del costo del manejo mediante un modelo logístico condicional.
Resultados. La estancia hospitalaria de nueve días o más antes de la infección, se asoció con el aumento del costo directo del manejo de las infecciones relacionadas con la atención en salud (*odds ratio*, OR=2,06; $IC_{95\%}$ 1,11-3,63). El costo medio del manejo de las infecciones fue de COP $1.190.879. Los antibióticos representaron el 41 % del valor total del tratamiento, seguidos de los exámenes de laboratorio, con un costo equivalente al 13,5 %.
Conclusión. Se encontró una relación entre el costo del manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud y la estancia hospitalaria previa a su aparición. Los antecedentes patológicos de los pacientes no se relacionaron con el aumento de los costos.

Palabras clave: costos de la atención en salud; infección hospitalaria; neumonía asociada al respirador.

Attributed costs of health care-associated infections in a Colombian hospital, 2011-2015

Introduction: The cost analysis of infections associated with health care represents a challenge for the health system in Colombia given their determinants.
Objective: To determine the factors related to the increase and variability in the costs of hospital care for infections associated with health care in a fourth-level hospital in Bogotá from 2011 to 2015.
Materials and methods: The costs of the care for 292 patients were analyzed including each of the activities carried out since the suspicion of the infectious disease until its resolution. These costs were standardized to the value of the *Instituto de Seguros Sociales* tariff manual adjusted by the annual consumer price index for health until 2014. The factors related to the increase in management costs were identified using a conditional logistic regression model.
Results: A hospital stay of nine days or more prior to the infection was a factor associated with the increase of direct costs in the management of infections associated with health care (OR=2.06; 95% CI: 1.11-3.63). The median cost of the infections was COP $1.190.879. The antibiotic treatment represented 41% of the total value of the treatment, followed by laboratory tests with a cost equivalent to 13.5%.
Conclusions: We found a relationship between the cost of the management of infections associated with health care and the hospital stay prior to their appearance. The pathological antecedents of the patients were not related to the increase in the cost.

Key words: Health care costs; cross infection; pneumonia, ventilator-associated.

Recibido: 18/10/17
Aceptado: 05/08/18
Publicado: 09/08/18

Citación:
Ortiz-Mayorga J, Pineda-Rodríguez I, Dennis R, Porras A. Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. Biomé. 2018;39:102-12
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4061

Correspondencia:
Ivonne Gisel Pineda, Departamento de Cirugía Cardiovascular, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Calle 163A No 13B-60, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 356 2817, 667 2727, extensiones 52307 y 52308
igiselpineda@gmail.com; ipineda@cardioinfantil.org

Contribución de los autores:
Judith Liliana Ortiz e Ivonne Pineda: diseño del estudio, recolección de los datos, análisis de la información, interpretación de los resultados y redacción del manuscrito
Rodolfo Dennis y Alexandra Porras: asesoría metodológica y revisión del documento final

Financiación:
Esta investigación fue financiada con recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran que durante este trabajo no tuvieron conflicto de intereses alguno.

El análisis de los costos derivados de las infecciones asociadas con la atención en salud representa un desafío para el sistema, dados los factores determinantes que intervienen. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),

> "[…] las infecciones por gérmenes cada vez más resistentes a la acción de los antimicrobianos son consideradas como un problema de salud pública por su rápida diseminación que se asocia con el aumento de la estancia hospitalaria, morbilidad, mortalidad y costos de la atención en salud […]" (1,2).

En Colombia, los pocos estudios que abordan esta temática son producto del esfuerzo de algunas instituciones para aproximarse a la medición de su magnitud (3-7). Además, la mayoría de ellos comparan sujetos sanos con aquellos que presentan infecciones, sin conocer con exactitud la variabilidad de los costos del manejo de las infecciones según las características específicas de los pacientes.

En el 2008, la Asociación de Clínicas y Hospitales de Colombia hizo una encuesta para estimar la prevalencia de las infecciones hospitalarias y su manejo por parte de las instituciones prestadoras de servicios de salud, cuyos resultados evidenciaron que el comportamiento de dichas infecciones en los hospitales de tercer nivel es similar al reportado en la literatura especializada. Se sabe también que su frecuencia aumenta con el nivel de complejidad, principalmente por la exposición a una hospitalización prolongada y al mayor número de procedimientos invasivos, entre otros aspectos. En cuanto al costo, solo dos instituciones aportaron datos relacionados con esa variable e informaron que el promedio de los costos generados por el manejo de dichas infecciones en ese año fue de COP $6'000.000 a COP $10'000.000, y que los costos adicionales derivados de medicamentos e insumos eran de COP $2'300.000 en promedio (8). Estos resultados dejan ver las dificultades existentes para calcular los costos del manejo de las infecciones, entre ellas, la falta de información y de sistemas adecuados para manejarla y el déficit de personal debidamente entrenado para la aplicación de los protocolos ideados para hacer estas mediciones.

En Colombia, aún no se conocen con exactitud los costos derivados de los procesos infecciosos hospitalarios. Según los datos reportados en el Estudio Iberoamericano de Eventos Adversos (IBEAS, 2009) (9), el 37,14 % de los eventos más comunes son las infecciones ligadas a la atención. Según este estudio, Colombia tuvo un buen desempeño en las mediciones de las infecciones hospitalarias comparado con el conjunto de países incluidos; sin embargo, aún se desconoce el costo generado por estos eventos para el sistema de salud, lo cual dificulta establecer los parámetros del uso racional de los recursos.

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores relacionados con el aumento y la variabilidad de los costos de la atención hospitalaria por las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de cuarto nivel de Bogotá entre el 2011 y el 2015.

A partir de los cambios que ha tenido nuestro sistema de salud y los retos para garantizar su sostenibilidad actual y su desarrollo futuro, es necesario garantizar modelos de atención en salud que sean costo-efectivos y consideren los cambios más evidentes en la transición epidemiológica. Las medidas preventivas orientadas a reducir el número de infecciones constituyen la mejor estrategia para garantizar no solo la seguridad en la atención sino la contención del impacto económico derivado de los procesos infecciosos.

Materiales y métodos

El presente estudio abordó la variabilidad en los costos del manejo de una infección asociada con la atención sanitaria, así como los factores clínicos y demográficos que la determinan. Partiendo del hecho de que la infección ya se había presentado, se querían conocer las variables que influían en los costos de su manejo y no en el desarrollo del evento *per se*. A partir de esta premisa, el diseño epidemiológico más recomendado era un estudio de casos y controles que emplea una variable de emparejamiento (tipo de infección) para controlar los posibles sesgos derivados del manejo específico de cada infección.

Se diseñó un estudio de casos y controles de pacientes mayores de 18 años hospitalizados entre enero de 2011 y diciembre de 2015. Se calculó un tamaño de muestra de 146 parejas de sujetos, tomando una proporción de pares discordantes del 50 % con un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80 %.

La distribución de la muestra se hizo por afijación proporcional para los siguientes tipos de infección asociada con la atención en salud: neumonía asociada con asistencia respiratoria mecánica, infección urinaria, bacteriemia y neumonía asociada con la atención en salud, según la frecuencia de cada una de ellas en el hospital.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con hospitalización de más de 48 horas y diagnóstico de infección asociada con la atención en salud, según los registros de vigilancia epidemiológica de la institución y las definiciones y los criterios de clasificación establecidos por la Secretaría Distrital de Salud (10).

Criterios de exclusión

Paciente con dos o más de dichas infecciones simultáneas fallecido durante la hospitalización.

Definición de casos y controles

Dado que no se tenía un valor de referencia del costo del manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud en Colombia, para clasificar los costos de los grupos de casos y de controles se tomó como referencia la mediana del costo calculado a partir de un ejercicio de microcosteo, el cual se describió en el estudio como la fase 1 del plan de análisis.

Caso. Paciente mayor de 18 años de cualquier sexo a quien durante la hospitalización se le diagnosticó alguna de dichas infecciones, cuyo manejo tuvo un costo mayor a la mediana calculada.

Control. Paciente mayor de 18 años de cualquier sexo a quien se le diagnosticó una infección adquirida durante la hospitalización, cuyo manejo tuvo un costo menor a la mediana calculada.

El presente estudio se realizó en dos fases. En la fase 1 se tomó la población conformada por los pacientes adultos que presentaron una infección asociada con la atención en salud durante el ciclo de atención, según la evaluación del departamento de control de infecciones del hospital consignada en la base epidemiológica de datos.

Se revisaron las historias clínicas para determinar las variables relacionadas con el manejo de la infección y para establecer el número de actividades efectivas realizadas como parte del tratamiento, así como su costo. Las variables incluidas para establecer los costos de dichas infecciones fueron: cultivos, radiografías, tomografías, ecografías, ecocardiogramas, antibióticos, interconsultas y exámenes de laboratorio.

El total de actividades correspondió a las intervenciones llevadas a cabo desde el día en que se sospechó el proceso infeccioso hasta aquel en que se consideró tratado según la evolución clínica.

Los costos se analizaron desde la perspectiva del tercer pagador que, en Colombia, corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Los costos se expresaron en pesos colombianos (COP) y en dólares (USD) de acuerdo con la tasa de cambio del peso colombiano reportada por el Banco de la República al 31 de diciembre de 2014 (11), y se incluyeron los costos médicos directos debidos al manejo de la infección: antibióticos, procedimientos, imágenes diagnósticas y exámenes de laboratorio.

Considerando que en la mayoría de las instituciones hospitalarias las tarifas empleadas para hacer el recobro de las actividades y procedimientos son las establecidas en el manual tarifario del ISS de 2001 (12), a las cuales se les añade un porcentaje concertado en la contratación con el asegurador, se emplearon como referencia los valores del manual para evitar la variabilidad que podía introducir el tipo de contratación.

Para el cálculo del costo de los exámenes de laboratorio, interconsultas e imágenes diagnósticas, se tomó el costo especificado en el manual del ISS; para los antibióticos, se tomaron los valores del manual de facturación de medicamentos de la institución prestadora de servicios de salud (IPS), el cual se ajustaba a la Resolución 0000718 de 2015 que regula los precios de los medicamentos. Los costos calculados en cada caso fueron ajustados según el costo en COP de 2014, para lo cual se usó el índice de precios al consumidor (IPC) en salud (13).

La definición de alto costo y de bajo costo se estableció tomando como referencia el percentil 50 del costo total resultante del tratamiento para cada tipo de infección; así, los que estaban por debajo de dicho percentil correspondieron a los pacientes con bajo costo y aquellos que superaron el percentil 50 se clasificaron como pacientes de alto costo.

En la fase 2, una vez identificados los costos y clasificados como altos o bajos, se le asignó a cada sujeto del grupo de casos uno del grupo de control ajustado por la variable de tipo de infección. Dicho emparejamiento permitió controlar los principales factores de confusión y encontrar diferencias en los costos entre pacientes con un mismo tipo de infección asociada con la atención en salud. Las variables incluidas en esta fase fueron: edad, sexo, diagnóstico principal, especialidad tratante, comorbilidad, complejidad según grupos relacionados por el diagnóstico, tipo de infección asociada, días de estancia previos a la sospecha de infección y germen causante.

Los datos se describieron mediante la determinación de porcentajes en el caso de las variables categóricas, y de la mediana y el rango intercuartílico en el caso de las variables numéricas. Se establecieron cuatro grupos de edad según la distribución por percentiles de la variable continua.

Se hizo un análisis univariado y uno bivariado mediante tablas de contingencia para el caso de las dos variables categóricas, con razones de probabilidad (*odds ratio,* OR) e intervalos de confianza del 95 %. La significación de dicha asociación se determinó mediante la prueba t para muestras pareadas, la prueba de los rangos con signo de *Wilcoxon* o la prueba de McNemar, según la que fuera más pertinente. Para el análisis multivariado, se utilizó un modelo logístico condicional y se tomaron las variables con significación estadística (valor de p menor de 0,2) y aquellas plausibles dada su importancia clínica; el modelo se seleccionó usando el método de 'paso adelante y paso atrás' para determinar con mejor precisión las variables colineales. Se evaluaron los potenciales factores de confusión mediante la creación de las variables de interacción –simples y complejas– omitidas por el modelo logístico. Todos los análisis se hicieron con el paquete estadístico Stata 12™.

Resultados

La mediana del costo del tratamiento y manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud fue de COP $1'190.879. Como se aprecia en el cuadro 1, el tratamiento antibiótico representó el 41 % del valor total, seguido de los exámenes de laboratorio, con el 13,5 %. En general, los costos del manejo de todas las infecciones tienen un comportamiento similar: los antibióticos tienen el mayor peso del costo total, seguido de los exámenes de laboratorio.

En la figura 1 se presenta la distribución de los costos para cada una de las infecciones analizadas. Según estos resultados, los costos del manejo de la neumonía asociada con la asistencia respiratoria mecánica fueron mayores; es importante aclarar que, en este estudio, la asistencia respiratoria mecánica y otras actividades derivadas, como las terapias respiratorias y físicas y el consumo de gases medicinales, no se incluyeron en la estimación de costos debido a que, tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos, es muy difícil diferenciar si estas actividades forman parte del manejo de la infección o de la enfermedad de base en todos los casos. En el cuadro 2 se presentan los costos para cada tipo de infección asociada con la atención en salud.

Cuadro 1. Descripción general de los costos de atención de las infecciones asociadas a la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011 a 2015

Descripción de la actividad	COP Mediana (RIC)	USD* Mediana (RIC)
Interconsultas con infectología y otras especialidades**	28.013 (0-88.785)	11.71 (0-37,1)
Antibióticos	490.548 (201.300-1.330.525)	205,04 (84,14-556,13)
Laboratorios***	153.875 (81.291-290.412)	64,32 (33,98-121,38)
Ayudas diagnósticas****	69.313 (34.656-308.034)	28,97(14,48-128,75)
Costo total	1.190.879 (688.889-2.184.687)	497,76 (287,94-913,15)

RIC: rango intercuartílico

* Precio del dólar a 31 de diciembre de 2014: COP $2.392,46 (http://www.banrep.gov.co/es/trm)

** Incluye interconsultas con medicina interna y neumología.

*** Incluye química sanguínea y cultivos.

**** Incluye rayos X de tórax, ecografías, ecocardiogramas, tomografías computarizadas y fibrobroncoscopias.

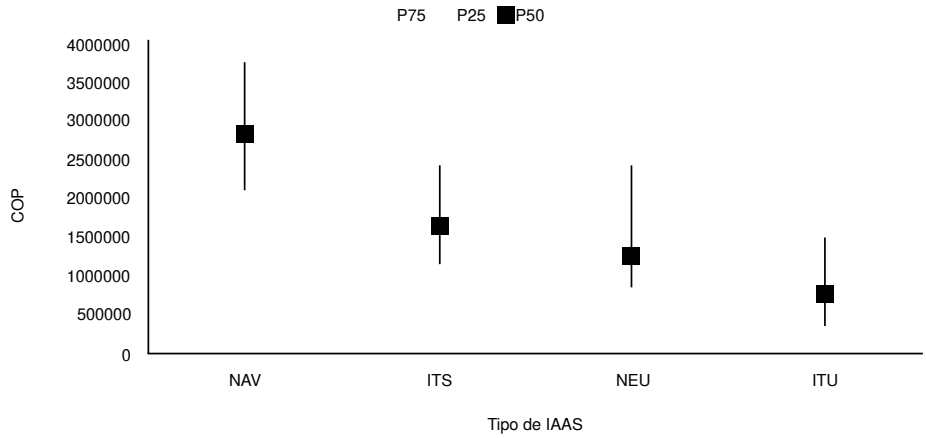


Figura 1. Costo medio de la atención de las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011 a 2015

COP: pesos colombianos; IAAS: infecciones asociadas con la atención en salud; NAV: neumonía asociada con la asistencia respiratoria mecánica; ITS: bacteriemia; NEU: neumonía asociada con el cuidado de la salud; ITU: infección urinaria

Cuadro 2. Descripción de los costos de atención de las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011 a 2015

Descripción de la actividad	COP Mediana (RIC)	USD* Mediana (RIC)
Infección de vías sanguíneas		
Interconsultas con infectología y otras especialidades**	58.399 (28.014-119.171)	24,4 (11,7- 49,8)
Antibióticos	680.977 (276.047-1´690.365)	284,6 (115,4-706,5)
Laboratorios***	207.210 (109.748-307.971)	86,6 (45,9-128,7)
Ayudas diagnósticas****	42.69 (34.656-207.971)	17,8 (14,5-133,6)
Costo total	1’600.566 (1´149.060-2´444.921)	669 (480,3-1’021,9)
Infección urinaria		
Interconsultas con infectología y otras especialidades**	28.013,8 (0-58.399,5)	11,7 (0-24,4)
Antibióticos	344.000 (110.480-943.608)	143,8 (46,2-394,4)
Laboratorios	113.926 (55.684,7-173.309)	47,6 (23,3-72,4)
Ayudas diagnósticas***	34.656,6 (0-85.299)	14,5 (0-35,7)
Costo total	746.832 (349.471-1`519.101)	312,16 (146,7-634,9)
Neumonía asociada a la respiración mecánica		
Interconsultas con infectología y otras especialidades**	29.199,7 (0-119.171)	12,2 (0-49,8)
Antibióticos	¿1´.69.620? (¿621032?-2´360.696)	488,9 (259,6-986,7)
Laboratorios	619.080 (365.405-718.026)	258,8 (152,7-300,1)
Ayudas diagnósticas***	500.583 (335.952-648.205)	209,2 (140,4-270,9)
Costo total	2´803.209 (2.100.508-3.769.257)	1’171,68 (877,9-1575,4)
Neumonía		
Interconsultas con infectología y otras especialidades**	28.013,8 (0-88.785)	11,7 (0-37,1)
Antibióticos	583.696 (277.500-1´396.200)	244 (116-583,6)
Laboratorios	208.033 (107.778,6-328.005)	87 (45-137,1)
Ayudas diagnósticas***	250.291 (138.626-416.222,7)	104,6 (57,9-174)
Costo total	1´281.443 (864.360 - 2´422.639)	535,6 (361,3-1012,6)

RIC: rango intercuartílico

* Precio del dólar a 31 de diciembre de 2014: COP $2.392,46 (http://www.banrep.gov.co/es/trm)

** Incluye interconsultas con medicina interna y neumología.

*** Incluye química sanguínea y cultivos.

**** Incluye rayos X de tórax, ecografías, ecocardiogramas, tomografías computarizadas y fibrobroncoscopias.

En el análisis epidemiológico se observó una mayor proporción de hombres en el grupo de los casos (cuadro 3). En general, se obtuvo una adecuada distribución de los grupos de casos y de controles, aunque en el caso de la hipertensión arterial sistémica, la mayor proporción de pacientes se ubicó en el grupo de control. En el caso de variables como la especialidad de oncología y las complicaciones mayores según los grupos relacionados por el diagnóstico, la mayor proporción de pacientes se ubicó en el grupo de los casos.

Cuadro 3. Características generales de la población y factores relacionados con los costos de las infecciones asociadas con la atención en salud en una institución prestadora de servicios de salud de Colombia, 2011 a 2015

Variable	Bajo costo (n=146)	Alto costo (n=146)	p	$IC_{95\%}$
Grupos etarios (años)	n %			
21-54	32 (21,9)	41 (28,1)	0,43	0 ,81 - 2,23
55-68	37 (25,3)	38 (26)	0,61	0,45 - 1,59
69-77	38 (26)	39 (26,7)	0,89	0,62 - 1,74
78-92	39 (26,7)	28 (19,2)	0,105	0,27 - 1,08
Hombre ¿(%)?	66 (45,2)	77 (52,7)	0,19	-3,9 - 18,9
Hipertensión arterial sistémica	89 (61)	68 (46,6)	0,01	3,1 - 25,7
Diabetes	32 (21,9)	37 (25,3)	0,49	-13,2 - 6,3
Cáncer	22 (15,1)	32 (21,9)	0,13	-15,7 - 2
Inmunocompromiso por medicamentos	2 (1,4)	7 (4,8)	0,09	-7,3 - 0,5
Trasplante	3 (2)	4 (2,7)	0,7	-4,2 - 2,8
Enfermedad autoinmunitaria	1 (0,7)	4 (2,7)	0,17	-5,0 - 0,9
Especialidades clínicas				
Oncología	13 (8,9)	25 (17,1)	0,03	-15,8 - 0,5
Trasplantes	5 (3,4)	1 (0,7)	0,09	-0,4 - 5,9
Sistema afectado según el diagnóstico de ingreso				
Músculo-esquelético	11 (7,5)	3 (2)	0,02	0,06 - 10,3
Mieloproliferativo	9 (6,2)	16 (10,9)	0,14	-11,1 - 16
Oído, nariz, boca y garganta	3 (2)	0	0,08	-0,2 - 4,3
Complicaciones según grupos relacionados por el diagnóstico				
Con complicaciones mayores	82 (61,2)	98 (74,2)	0,02	-24,1 - 19,2
Con complicaciones	37 (27,6)	24 (18,2)	0,06	-5,9 - 19,4
Germen				
Hongos	3 (2)	11 (7,5)	0,02	-10,3 - 0,6
Días de estancia previos a la sospecha de infección				
Menos de nueve días	68 (46,6)	42 (28,8)	0,001	-28,7 - 6,8

Se incluyeron los antecedentes de comorbilidad, teniendo en cuenta el tipo de población que se atiende en la institución, así como los costos que conlleva específicamente su atención, aunque su frecuencia fue baja en la población estudiada.

Según los resultados del análisis bivariado, los principales factores relacionados con el alto costo del manejo de las infecciones hospitalarias fueron el agente causal de la infección, señalando que cuando se trata de un hongo los costos son más altos (OR=3,66; $IC_{95\%}$ 1,02-13,14), y una estancia hospitalaria de nueve días o más antes de la sospecha del cuadro infeccioso (OR=2,36; $IC_{95\%}$ 1,38-4,04). Dada la naturaleza clínica de su condición, el manejo de las infecciones de los pacientes tratados por el servicio de oncología tuvo un mayor costo (OR=2,2; $IC_{95\%}$ 1,04-4,64), así como el de aquellos con complicaciones mayores durante el proceso de atención (OR=1,83; $IC_{95\%}$ 1,03-3,25).

En el modelo logístico condicional, se encontró que una estancia hospitalaria de nueve días o más previa a la infección fue el único factor asociado con el aumento del costo directo en el manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud (cuadro 4). Este factor representó un riesgo dos veces mayor (OR=2,06; $IC_{95\%}$ 1,11-3,63) de aumentar el costo de la atención de la infección cuando se ajustó por otras variables de interés.

En el presente estudio, variables como la infección por hongos y la inmunosupresión por medicamentos, se comportaron como un factor de riesgo (OR=3,2; $IC_{95\%}$ 0,85-12,8 y OR=2,5; $IC_{95\%}$ 0,4-12,5, respectivamente), asociación que no fue estadísticamente significativa debido a la baja frecuencia de casos en la muestra. Se cree que los pacientes con infecciones causadas por hongos presentan un mayor costo debido al número de intervenciones requeridas para la identificación del agente y el tratamiento farmacológico prolongado, usualmente con medicamentos costosos.

Cuadro 4. Modelo de regresión logística y factores relacionados con los costos de las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011 a 2015

Variable	OR	p	$IC_{95\%}$
Grupos etarios (años)			
55-68	0,82	0,60	0,4 - 1,7
69-77	0,92	0,83	0,4 - 2,1
78-92	0,54	0,17	0,2 - 1,3
Sexo	0,66	0,12	0,4 - 1,1
Hipertensión arterial sistémica	0,79	0,44	0,4 - 1,4
Cáncer	1,23	0,57	0,6 - 2,5
Inmunocompromiso por medicamentos	2,52	0,28	0,5 - 13,7
Sistema afectado según el diagnóstico de ingreso			
Respiratorio	1,56	0,18	0,8 - 3,0
Músculo-esquelético	0,34	0,12	0,1 - 1,3
Germen: hongo	3,21	0,09	0,8 - 12,4
Nueve o más días de estancia hospitalaria previos a la sospecha de infección	2,06	0,02	1,1 - 3,7

Discusión

Al ser los análisis de costos de la atención en salud una metodología compleja debido a la dificultad para aislar los costos específicos del manejo de situaciones como las infecciones, en este estudio de casos y controles se intentó determinar si las condiciones clínicas y los antecedentes de los pacientes se relacionaban con un mayor costo en el tratamiento de las infecciones asociadas con la atención en salud.

En el método empleado para la estimación de los costos, se consideraron las actividades para el manejo de la infección estudiada desde el período prodrómico hasta su curación, lo cual permitió una estimación más precisa al controlar su posible sobrevaloración como efecto de aislarlos de los costos generales de la atención, reflejados en la facturación total.

En cuanto a los costos derivados del manejo de la infección, los antimicrobianos tuvieron una mediana de USD $205.04, lo cual se aproxima a los reportados por Saavedra, *et al.* (5), cuya mediana fue de USD $132,5 para el 2008. Asimismo, en el estudio reportado por Dietrich, *et al*. (14), el uso de antimicrobianos representó el 3,4 % del exceso del costo total en pacientes con neumonía adquirida en el hospital. En este

estudio, los antibióticos representaron el 41 % del costo total del manejo de una infección, seguidos por los cultivos y las imágenes diagnósticas, principalmente los rayos X de tórax.

En el estudio de Defez, *et al.* (15), el exceso del costo de la atención en pacientes con infección urinaria correspondió a los exámenes de laboratorio, los agentes antimicrobianos y las ayudas diagnósticas de radiología. En el presente estudio se encontró que el costo del manejo de las infecciones urinarias fue de alrededor de COP $746.832, el menor del grupo de las infecciones analizadas.

Los factores relacionados con un mayor costo en el manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud establecidos en este estudio fueron los días de estancia previos a la infección (OR=2,06), la presencia de gérmenes como los hongos (OR=3,2) y la inmunosupresión por medicamentos (OR=2,52).

En los diversos estudios reportados en la literatura médica no se toma en cuenta la estancia previa a la infección como un factor que pueda influir en los costos finales; sin embargo, la mayoría de ellos la reporta como el rubro más importante del costo en la facturación total del proceso de hospitalización (16).

Es bien conocido que las infecciones por hongos generan un mayor volumen de pruebas diagnósticas durante el período de tipificación del germen y que, además, su manejo requiere un número mayor de días de tratamiento (17-19). Por otra parte, el tratamiento de infecciones en los pacientes inmunocomprometidos farmacológicamente, implica un mayor riesgo de costos elevados debido a que son colonizados más fácilmente por gérmenes hospitalarios y se requieren tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro.

En la población de este estudio la presencia de antecedentes de comorbilidad no constituyó un factor asociado al aumento del costo del tratamiento de las infecciones adquiridas en el hospital. Estos resultados concuerdan con los reportados por Mathai, *et al*. (20), en cuya evaluación de costos, al controlar el efecto de variables como la puntuación en la evaluación Apache II y la edad, se reportó que el exceso del costo fue el resultado de la estancia hospitalaria y las intervenciones llevadas a cabo para tratar la neumonía, en tanto que ninguna de las características del paciente fue estadísticamente significativa.

Los resultados del presente estudio evidencian la necesidad de implementar estrategias que permitan controlar la estancia hospitalaria, ya que cuanto más prolongada sea esta, mayor es la probabilidad de presentar complicaciones como las infecciones asociadas con la atención, lo cual representaría un aumento en los costos del tratamiento general. Asimismo, se debe prevenir al máximo la infección por hongos, especialmente en pacientes que por sus condiciones clínicas son más propensos a presentarlas.

Las fortalezas del estudio incluyen el equilibrio logrado en la clasificación de los grupos de casos y de controles con respecto a la mediana de costos, ya que es una medida real y no se ve afectada por la dispersión ocasionada con valores extremos; además, el método de costeo, con el cual se consideró de manera independiente cada una de las actividades enfocadas de las infecciones, permitió limitar el efecto de sobrevaloración que pudo haberse reflejado en la facturación total.

La estandarización de los costos mediante las tarifas de los manuales de referencia permite que la estimación de los costos se pueda generalizar a instituciones del mismo nivel de atención y complejidad, sin el efecto que entrañan las formas de contratación con los aseguradores.

En este estudio no se tomaron en cuenta los días de estancia total en el análisis de costos, pues el tipo de diseño no permitía establecer si la estancia se derivaba de la infección o de la condición clínica por la que el paciente había ingresado, información que no se encontraba disponible en los registros clínicos. Por ello, los costos totales registrados tendieron a ser menores comparados con los reportados en otros estudios.

Las actividades para tratar las infecciones asociadas con la atención en salud se seleccionaron con base en la evolución médica descrita y los informes del laboratorio clínico; por lo tanto, es posible que no se incluyeran algunas actividades cuya relación específica con el manejo de la infección no hubiera quedado documentada en la historia clínica.

Además, el que no se haya evidenciado la asociación entre los costos del manejo de las infecciones analizadas y la complejidad del estado del paciente según el grupo relacionado por el diagnóstico pudo ser consecuencia de la calidad del registro de los diagnósticos principales y asociados en la historia clínica, pues este es el principal dato que el sistema de clasificación considera. Por otra parte, entre los criterios para evaluar la complejidad, el grupo relacionado por el diagnóstico incluye los diagnósticos, el pronóstico, los recursos consumidos y el número de intervenciones realizadas durante la atención, lo cual influyó en la complejidad y pudo modificar la relación existente entre dicha complejidad y el costo.

En este estudio se encontró que los antecedentes patológicos de los pacientes no se asociaron con el costo del manejo de las infecciones asociadas con la atención en salud, pero sí la estancia hospitalaria previa a la infección. Aunque la asociación no fue estadísticamente significativa, se encontró una relación entre agentes causales como los hongos y el costo del manejo de la infección. Se hace necesario que nuestros sistemas de información en salud cuenten con bases de datos y sistemas contables que faciliten el uso de las técnicas para determinar con mayor precisión los costos derivados de situaciones como las infecciones asociadas a la atención en salud.

Además, los resultados evidencian la necesidad de avanzar en el proceso de implementación de guías de práctica clínica que permitan algún grado de estandarización del manejo médico y faciliten la toma de decisiones y el uso adecuado de los recursos para garantizar así la sostenibilidad del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Referencias

1. **Instituto Nacional de Salud.** ¿Qué son las IAAS? Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2016. Fecha de consulta: 25 de agosto de 2016. Disponible en: http://simposiovirologia.ins.gov.co/iaas/Paginas/que-son-las-iaas.aspx

2. **World Health Organization.** Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Genova: WHO; 2011. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2016. Disponible en: http://www.who.int/iris/handle/10665/80135.

3. **Ordóñez-Díaz KM.** Evaluación económica de un programa de control de infección nosocomial en Bogotá (Col): un análisis desde la perspectiva del prestador (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2011. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2016. Disponible en: http://bdigital.unal.edu.co/11127/

4. **Jiménez JG, Balparda JK, Castrillón DM, Díaz SY, Echeverri JA, Estrada C, *et al.*** Caracterización epidemiológica de las infecciones nosocomiales en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Medellín, Colombia: enero 2005-junio 2009. Med UPB. 2010;29:46-55.

5. **Saavedra CH, Ord**óñez KM, D**íaz JA.** Impacto de la infección nosocomial en un hospital de Bogotá (Colombia): efectos en mortalidad y costos. Rev Chil Infectol. 2015;32:25-9. https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000200004

6. **Rend**ó**n LA, Correa JC, Giraldo ME.** Costo de las infecciones del sitio operatorio en una institución de alta complejidad. Medellín, Colombia, 2008-2009. CES Salud Pública. 2011;2:169-86.

7. **Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, S**á**nchez R, Cortés JA,** Á**lvarez CA, *et al.*** Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteremia (sic) por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. Biomédica. 2014;34:345-53. https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1692

8. **Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas.** Diagnóstico de las infecciones nosocomiales en instituciones afiliadas a ACHC. Estudios técnicos. Bogotá: Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas; 2008. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2016. Disponible en: https://docplayer.es/43842833-Estudios-tecnicos-area-de-investigacion-y-proyectos-diagnostico-de-las-infecciones-nosocomiales-en-instituciones-afiliadas-a-la-achc-febrero-de-2008.html.

9. **Ministerio de Sanidad y Política Social.** Estudio IBEAS: prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid: GRAFO, S.A.; 2009. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2016. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/INFORME_IBEAS.pdf

10. **Secretaría Distrital de Salud.** Criterios para la notificación de Infecciones asociadas al cuidado de la salud al subsistema de vigilancia de epidemiología en Bogotá. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud, 2011.

11. **Banco de la República.** Tasa de cambio del peso colombiano (TRM): serie historica por año. Bogotá: Banco de la República. Fecha de consulta: 18 de marzo de 2015. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/es/trm

12. **Ministerio de Salud, Instituto de Seguros Sociales.** Acuerdo No. 256 del 19 de diciembre 2001. Por el cual se aprueba el "Manual de tarifas" de la entidad promotora de Salud del seguro social "EPS-ISS". Bogotá: Ministerio de Salud, Instituto de Seguros Sociales; 2001. Fecha de consulta: 13 de julio de 2015. Disponible en: https://es.scribd.com/doc/149101268/Manual-Tarifario-ISS-Acuerdo-256-de-2001-doc.

13. **As**í **vamos en salud.** Evolucion del IPC y el IPC en salud. Seguimiento al sector salud en Colombia. Bogotá: Así vamos en salud. Fecha de consulta: 21 de enero de 2017. Disponible en: https://www.asivamosensalud.org/indicadores/financiamiento/evolucion-del-ipc-y-del-ipc-salud

14. **Dietrich ES, Demmier M, Shulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, *et al.*** Nosocomial pneumonia: A cost-of-illness analysis. Infection. 2002;30:61-7.

15. **Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daures JP.** Additional direct medical costs of nosocomial infections: An estimation from a cohort of patients in a French university hospital. J Hosp Infect. 2008;68:130-6. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.11.005

16. **Hassan M, Tuckman HP, Patrick RH, Kountz DS, Kohn JL, Hassan M, *et al.*** Cost of hospital-acquired infection. Hosp Top. 2010;88:82-9. https://doi.org/10.1080/00185868.2010.507124

17. **Barcelos de Figueiredo W, Aquino S, Piscopo MR.** Cost of treatment to control fungal nosocomial infections in a public hospital of the Brazilian unified system of health. Espacios. 2016;37:15-18.

18. **Nyamogoba H, Obala AA.** Nosocomial infections in developing countries: Cost-effective control and prevention. East Afr Med J. 2002;79:435-41.

19. **Sheng WH, Chie WC, Chen YC, Hung CC, Wang JT, Chang SC.** Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay and outcome in hospitalized patients. J Formos Med Assoc. 2005;104:318-26.

20. **Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R.** Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. J Infect Public Health. 2015;8:127-35. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2014.07.005

Biomédica 2019;39:113-31
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4103

ARTÍCULO ORIGINAL

Propiedades psicométricas de la escala EMUN-AR determinadas mediante el análisis de Rasch

Mauricio Rivera[1], Óscar Cano[1], Jorge Rodríguez-Losada[2], Ricardo Sánchez[2]

[1] Facultad de Medicina, posgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
[2] Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Las escalas de autorreporte se han considerado útiles para evaluar y vigilar los síntomas de la enfermedad maníaco-depresiva. Uno de estos instrumentos, la escala de medición de la enfermedad maníaco-depresiva mediante autorreporte (EMUN-AR), no se ha validado aún.
Objetivo. Validar la escala EMUN-AR usando el modelo de Rasch.
Materiales y métodos. La escala EMUN-AR mide 26 ítems que evalúan por dimensiones los síntomas de la enfermedad maníaco-depresiva en tres categorías: frecuencia, intensidad y grado de molestia causada. Para evaluar las propiedades psicométricas de la escala, se efectuaron análisis factoriales exploratorios con el fin de tener una aproximación de su estructura latente, y se usaron modelos de Rasch que incluyeron la 'unidimensionalidad', la confiabilidad, el ajuste de ítems, el ordenamiento de umbrales, y los mapas de personas e ítems.
Resultados. Se seleccionó una muestra de 267 pacientes hospitalizados, 204 de los cuales había sufrido un episodio maníaco (76,4 %) y estaba recibiendo tratamiento farmacológico. Se encontró una estructura factorial que puede resumirse en cuatro dominios: activación, inhibición, ideas depresivas e inadaptación. El análisis de Rasch evidenció la unidimensionalidad en los factores, adecuados valores de confiabilidad, buen ajuste de los 26 ítems en general (excepto en el ítem que mide las ideas de muerte o suicidio), un funcionamiento deficiente del sistema de calificación de los ítems y un cubrimiento limitado de los síntomas de la enfermedad correspondientes a las formas atenuadas.
Conclusión. Se modificó la escala original en dos aspectos: se ajustó un ítem cuyos indicadores marginales tenían mal ajuste y se redujo el número de categorías. En su forma actual, el instrumento es apropiado para medir las formas graves de la enfermedad maníaco-depresiva, mas no así las atenuadas.

Palabras clave: psiquiatría; servicio de psiquiatría en hospital; trastorno bipolar; estudios de validación; autoevaluación; autoevaluación diagnóstica; escalas de valoración psiquiátrica.

Psychometric variables of the EMUN-AR scale using Rasch analysis

Introduction: Self-report scales have been considered to be useful for evaluating and monitoring symptoms of manic-depressive illnesses. The EMUN-AR scale is one of such scales but it has not been validated.
Objective: To validate the EMUN-AR scale using Rasch models.
Materials and methods: The EMUN-AR scale measures 26 items to assess comprehensively symptoms of manic-depressive illnesses in three domains: Frequency, severity, and level of disturbance caused by the symptoms. To test the psychometric properties of this scale, we used the exploratory factorial and Rasch analyses. The Rasch analysis included unidimensionality, reliability, item fit, threshold ordering, and person-item maps.
Results: The study included 267 hospitalized patients, most of them with a manic episode diagnosis (n=204, 76.4%), and receiving pharmacological treatment. The factor structure was summarized in four domains: Activation, inhibition, depressive ideation, and maladaptive behavior. The Rasch analysis supported unidimensionality of the EMUN-AR factors, satisfactory levels of reliability, and appropriate item fit, except for one of the items measuring death or suicidal thoughts. However, the scale did not measure adequately the mild forms of the illness given its redundant and unordered thresholds.
Conclusion: The EMUN-AR was modified in two aspects: An item whose marginal indicators were poorly adjusted and the reduction in the number of categories. In its current form, the EMUN-AR is appropriate for measuring severe forms of the illnesses, but it does not adequately measure the mild forms of manic-depressive illnesses.

Key words: Psychiatry; psychiatric department, hospital; bipolar disorder; validation studies; self-assessment; diagnostic self-evaluation; psychiatric status rating scales.

Recibido: 28/09/17
Aceptado: 09/08/18
Publicado: 09/08/18

Citación:
Rivera M, Cano O, Rodríguez-Losada J, Sánchez R. Propiedades psicométricas de la escala EMUN-AR determinadas mediante el análisis de Rasch. Biomédica. 2019;39:113-31
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4103

Correspondencia:
Ricardo Sánchez, Carrera 65 No 22A-43, apartamento 502, torre 7, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (313) 419 0729
rsanchezpe@unal.edu.co

Contribución de los autores:
Mauricio Rivera y Óscar Cano: recolección de los datos
Jorge Rodríguez-Losada y Ricardo Sánchez: concepción del estudio, análisis e interpretación de los datos
Todos los autores participaron en el diseño del estudio y en la redacción del manuscrito.

Financiación:
El proyecto en cuyo marco se obtuvieron los resultados presentados, recibió financiación de la Universidad Nacional de Colombia.

Conflicto de intereses:
Los autores declaramos que no tenemos conflictos de intereses personales ni financieros, ni ningún acuerdo que pudiera representar un conflicto con el contenido del manuscrito.

El trastorno bipolar es una condición relativamente frecuente. Su prevalencia en diversas situaciones de la atención primaria de muchos países (por ejemplo, Estados Unidos, Hungría, Finlandia, España, Bélgica, Canadá, Francia y Brasil) alcanza valores entre 7,6 y 9,8 % (1,2), y la prevalencia a lo largo de la vida se encuentra entre el 1 y el 2 % en la población mayor de 20 años (3).

Es un trastorno mental crónico y grave que se caracteriza por la aparición irregular y frecuentemente alternada de episodios de activación (manía-hipomanía) o inhibición (depresión) entremezclados con períodos de eutimia. La gravedad de dichos episodios varía mucho y pueden verse desde cuadros clínicos con sintomatología leve hasta episodios muy graves que requieren hospitalizaciones prolongadas. Esta variabilidad en la gravedad de los síntomas ha llevado a plantear la existencia de un espectro bipolar (3), cuya frecuencia en la población general es de hasta 6,5 % (4,5). El trastorno bipolar es potencialmente letal (el riesgo de suicidio es veinte veces mayor que en la población general) (6), y tiene unas repercusiones sociales y económicas importantes que pueden atenuarse si se hacen un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

Se ha encontrado que, a menudo, en la evaluación del médico tratante los síntomas hipomaníacos de la enfermedad bipolar pasan desapercibidos y se tiende a subvalorar los síntomas depresivos (7,8). Estos hallazgos han justificado el desarrollo de instrumentos de autorreporte para diagnosticar categorías relacionadas con el espectro bipolar, entre los cuales se encuentran: el cuestionario de depresión bipolar II (9), el cuestionario de autorreporte de síntomas afectivos (MOODS-SR) (10,11), la lista de chequeo de la hipomanía (12), las escalas análogo-visuales múltiples para bipolaridad (13), la escala de manía autocalificada de Altman (14), el inventario rápido de sintomatología depresiva (15), el inventario de manía por autorreporte (16) y la escala del estado interno (17).

Las medidas de los resultados reportados por los pacientes (*Patient Reported Outcome Measures*, PROM) vienen ganando importancia en la atención en salud (18,19). Aunque habitualmente las PROM se han relacionado con medidas de la calidad de vida, también se incluyen en esta categoría reportes del estado de salud, el autorreporte de disfuncionalidad, el de satisfacción del paciente y la autoevaluación de síntomas, entre otros (18,20).

Aunque la utilidad de los instrumentos de autoevaluación en pacientes con trastornos del estado de ánimo se ha cuestionado en diferentes estudios (21), algunos autores han encontrado un funcionamiento similar de las escalas de evaluación empleadas por el médico tratante y la autoevaluación de la depresión (22). Hay estudios que sugieren que, independientemente de la gravedad de su cuadro clínico, los pacientes con sintomatología maníaca pueden calificar sus síntomas de manera válida y confiable (23), y que tales instrumentos resultan de utilidad en la práctica (24). Además, se ha encontrado que con este tipo de instrumentos se detectan manera adecuada los efectos del tratamiento, por lo cual pueden ser de gran utilidad para vigilar el resultado de las intervenciones terapéuticas (25). Otras ventajas de los instrumentos de autoevaluación incluyen la posibilidad de efectuar una medición más frecuente de los síntomas, la utilidad que pueden tener en las intervenciones de psicoeducación y la capacidad de detectar con mayor facilidad cambios rápidos en el cuadro clínico, como sucede en variedades de ciclos rápidos de la enfermedad bipolar (26).

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen instrumentos de autoevaluación de los síntomas de la enfermedad bipolar que se hayan desarrollado y validado en poblaciones hispanoamericanas; el único instrumento que encontramos disponible fue la escala de autorreporte para medición de síntomas maniacos en enfermedad maniaco depresiva (EMUN-AR) (27), basada en la escala para manía de la Universidad Nacional de Colombia (EMUN) (28), cuyas propiedades psicométricas no se han determinado aún. Además, el instrumento no fue diseñado para hacer el diagnóstico sino para evaluar la evolución del trastorno (27).

El objetivo del presente estudio fue validar la escala EMUN-AR para determinar sus propiedades psicométricas. Según la información disponible, este es el primer instrumento desarrollado en una población hispanoparlante, que utiliza la medición de los resultados reportados por los propios pacientes.

Materiales y métodos

La escala se validó utilizando la metodología de análisis de Rasch para ítems politómicos mediante modelos de escala de clasificación. Los pacientes se evaluaron entre el 2012 y el 2016, en diferentes servicios de hospitalización de instituciones de atención psiquiátrica en Bogotá (Clínica Fray Bartolomé de las Casas, Clínica Santa Clara, Hospital La Victoria, Clínica Nuestra Señora de la Paz, Hospital Simón Bolívar), en Chía (Hospital San Juan de Dios) y en Manizales (Hospital San Juan de Dios).

Se consideraron como elegibles los pacientes con diagnóstico consignado en la historia clínica de trastorno bipolar en episodio maníaco, hipomaníaco o mixto, que supieran leer y escribir, y que expresaran su aceptación de participar en el estudio luego de tramitar un consentimiento informado.

Los pacientes elegibles fueron evaluados por dos investigadores, psiquiatras con experiencia clínica en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad bipolar, quienes de manera independiente hicieron una entrevista semiestructurada basada en criterios del DSM-IV, durante el curso de los primeros ocho días a partir del ingreso del paciente.

Después de la evaluación, un investigador independiente, también médico psiquiatra, contrastaba el diagnóstico efectuado por cada psiquiatra; en caso de que no hubiera concordancia, se trataba de llegar a un consenso informal con la participación de los dos psiquiatras y el investigador independiente. En la muestra del estudio, se incluyeron solo los pacientes sobre cuyo diagnóstico hubo acuerdo o consenso entre los investigadores.

La escala evaluada consta de 26 ítems, cada uno con tres dimensiones calificadas de manera ordinal, mediante los cuales se evalúan los síntomas del trastorno bipolar aparecidos durante la semana anterior a su utilización.

Esta escala se desarrolló para medir los síntomas de la enfermedad maníaco-depresiva a partir del reporte del propio paciente y desde una perspectiva dimensional, asumiendo que los síntomas depresivos pueden ser parte constitutiva del síndrome maníaco, por lo que en nueve de los 26 ítems se evalúa la sintomatología depresiva (27). La escala permite evaluar el síndrome maníaco en tres dimensiones: frecuencia, intensidad y grado de inadaptación generado por los síntomas.

Los 26 ítems, distribuidos en estas tres dimensiones, se miden en una escala de tipo Likert con diez categorías, que van de “nada” a “muchísimo”

para la intensidad y, de “nunca” a “todo el tiempo”, para la frecuencia. Para el grado de inadaptación, la escala tiene cuatro categorías, también en escala ordinal, que van de “ninguna molestia” a “mucha molestia”.

El puntaje total de la escala resulta de la suma de los puntos de cada uno de los ítems, de manera que los puntajes más altos reflejan los cuadros clínicos de mayor gravedad. Además, se diseñó un instrumento en el que se registraron variables como el sexo, la edad, los medicamentos que estaba recibiendo el paciente en el momento de la evaluación y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Análisis estadístico

Se hicieron análisis descriptivos de las variables demográficas, clínicas y de los puntajes de la escala en cada una de sus tres dimensiones. Para resumir las variables continuas, se usaron medias o medianas con sus correspondientes medidas de dispersión: desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC). En el caso de las variables categóricas, se reportaron frecuencias y porcentajes.

El tamaño de la muestra se ajustó a la recomendación de un mínimo de 200 observaciones como número aceptable para los análisis factoriales (29) y un mínimo de 250 como número adecuado para el análisis con el modelo de Rasch (30).

Se efectuó un análisis factorial exploratorio para hacer una primera aproximación a la estructura de dominios del instrumento en cada una de sus dimensiones. Este análisis preliminar se basó en la recomendación de disponer tempranamente de posibles dimensiones latentes antes del análisis de Rasch (31).

Considerando que cada ítem estaba calificado en una escala ordinal, se calcularon matrices de correlación policórica, a partir de las cuales se hicieron pruebas de viabilidad de factorización (la de esfericidad de Bartlett y la de Kaiser-Neyer-Olkin o KMO) (32). Para determinar el número de factores, se utilizaron un análisis paralelo (33) y un método de extracción de factores de mínimos cuadrados ponderados y, posteriormente, una rotación ortogonal y una oblicua, para determinar la estructura factorial que permitiera la mejor interpretación. Para estos procedimientos, se utilizó el programa R. Teniendo en cuenta que todos los ítems del instrumento en cada uno de sus tres componentes (intensidad, frecuencia y grado de molestia) se miden en una misma escala ordinal, para el análisis de Rasch se usaron los siguientes procedimientos en un modelo de escala de calificación:

1. Evaluación de la unidimensionalidad mediante la evaluación de los valores de cuadrado medio de ajuste con información ponderada (*infit*): el rango aceptable está entre 0,6 y 1,5 y los valores correspondientes a la desviación estándar de los coeficientes estandarizados menores de dos. Otra forma de asumir la unidimensionalidad es cuando, en el análisis de componentes principales de residuos, la varianza explicada por la medición es mayor del 40 % y el valor propio de la varianza no explicada en el primer contraste es menor a dos valores propios (34).

2. Determinación de los índices de confiabilidad de personas e ítems: se calcularon los coeficientes de confiabilidad usando el análisis de componentes principales de residuos. Como medida adicional de confiabilidad, se estimaron las medidas de separación (número de niveles

en los cuales pueden agruparse tanto los ítems como los individuos). Se consideran adecuadas las medidas de separación superiores a dos para las personas y a tres para los ítems (35).

3. Examen de la calidad del ajuste de cada uno de los ítems al modelo mediante la estimación del cuadrado medio (*median square*, MSQ) de los parámetros estadísticos de ajuste *infit*, es decir, el ajuste sensible a los casos atípicos (*outliers*) y el ajuste sensible a los patrones internos (*outfit*).

4. Evaluación de la calidad de las categorías de respuesta de los ítems, para lo cual se evaluó qué tan adecuado era el orden de las categorías en la detección de una mayor intensidad del atributo (mayor gravedad del episodio de la enfermedad maniacodepresiva). Además, se evaluaron las curvas de probabilidades de las categorías.

5. Evaluación de los mapas de personas e ítems.

Estos análisis se hicieron con el programa Winsteps™.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados

En el estudio participaron 267 pacientes, de los cuales 114 eran mujeres (42,7 %). La media de edad fue de 40,3 años (DE=12,7 años). La mediana de evolución de la enfermedad fue de 12 años (RIC=16 años).

El tipo de episodio más frecuentemente encontrado fue el maniaco (76,4 %; n=204), seguido del depresivo, el mixto y el no especificado (6,7 % para cada una de estas tres categorías; n=17) y, por último, del hipomaníaco (4,5 %; n=12).

En total, 251 (94 %) pacientes recibían tratamiento con moduladores del ánimo, 208 (78 %), con antipsicóticos, 163 (61 %), con benzodiacepinas y, 16 (6 %), con antidepresivos.

La mediana del puntaje en la dimensión de frecuencia fue de 67 (RIC=71) y, en la de intensidad, de 71 (RIC=78) (en estas dos dimensiones los posibles rangos de los puntajes estuvieron entre 0 y 260). En la dimensión de la molestia, la mediana fue de 18 (RIC=29), dimensión en la que los puntajes estuvieron entre 0 y 78.

En los componentes de intensidad y frecuencia, los ítems que tuvieron la mayor mediana de puntaje fueron la hiperbulia y la euforia, en tanto que aquellos con las menores medianas fueron los relacionados con los episodios depresivos (cuadro 1). En el grado de molestia, las medianas de la puntuación estuvieron por debajo de 2 en todos los ítems.

En los componentes de frecuencia, intensidad y nivel de molestia, respectivamente, las medianas (RIC) según los diagnósticos fueron las siguientes: episodio maníaco: 64,5 (71,5), 69,5 (78) y 13,5 (25,5); episodio depresivo: 63 (61), 81 (78) y 35 (18); episodio mixto: 100 (39), 105 (76) y 39 (22); episodio no especificado: 81 (42), 74 (46) y 24 (15); episodio hipomaníaco: 23 (77), 37,5 (87) y 13,5 (36,5).

Cuadro 1. Estructura factorial de cada una de las dimensiones de la escala EMUN-AR

Ítem resumido	Cargas factoriales en cada una de las tres dimensiones												
	Intensidad (Varimax)					Frecuencia (Promax)				Molestia (Promax)			
	F1	F2	F3	F4	F5	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
Aumento de energía	0,91					0,88				0,70			
Afecto eufórico	0,88					0,90				0,47			
Hiperactividad	0,78					0,78				0,65			
Megalomanía	0,78					0,78				0,66			
Hiperbulia	0,74					0,78				0,73			
Aumento de sociabilidad	0,74					0,60						0,50	
Hipersexualidad	0,58					0,57				0,50			
Intensidad de voz (alta)	0,52					0,54				0,51			
Urgencia del pensamiento	0,42					0,48				0,45			
Afecto anhedónico		0,84					0,79				0,75		
Aburrimiento - desgano		0,77					0,73				0,58		
Afecto triste		0,69					0,73				0,57		
Intensidad de voz baja		0,64					0,68				0,67		
Pesimismo		0,57					0,56				0,69		
Minusvalía - desesperanza				0,50					0,52				0,61
Dificultad para evaluar consecuencias			0,84					0,75				0,68	
Distracción			0,79					0,39					0,45
Fuga de ideas			0,68					0,31		0,46			
Hipocinesia- fatiga			0,66						0,61		0,48		
Imprudencia, indiscreción			0,65					0,72				0,66	
Menor necesidad de dormir			0,42					0,44			0,43		
Muerte - suicidio				0,83					0,83				0,78
Agresividad - hostilidad					0,52			0,90				0,77	
Afecto irritable					0,80			0,83				0,62	
Labilidad					0,51			0,60				0,58	
Culpa				0,54					0,63				0,68

Análisis factorial

En los análisis de viabilidad de la factorización de las matrices de correlación, se encontraron los siguientes resultados: para la dimensión de intensidad, el KMO fue de 0,91; para la dimensión de frecuencia, de 0,91, y para la de molestia, de 0,93. En las tres dimensiones, el test de esfericidad de Bartlett arrojó un valor de p menor de 0,0001. Según el criterio de análisis paralelo, se sugirieron cuatro factores en las dimensiones de frecuencia y molestia, y cinco en la dimensión de intensidad. Estos factores explicaron el 63 % de la varianza en la dimensión de intensidad, el 60 % en la dimensión de frecuencia y el 51 % en la de molestia.

Los resultados del análisis factorial se presentan en el cuadro 1. La estructura de dominios fue similar en cada una de las tres dimensiones de la escala, especialmente en las dimensiones de intensidad y frecuencia; esta estructura factorial puede resumirse de la siguiente manera.

- Factor 1 (F_1): representa un síndrome de activación y está compuesto por los síntomas típicos del episodio maníaco.

- Factor 2 (F_2): corresponde a un síndrome de inhibición en el cual se agrupan los síntomas típicos de un episodio depresivo.

- Factor 3 (F_3): agrupa síntomas relacionados con las consecuencias sociales del estado de activación o inhibición.

- Factor 4 (F_4): corresponde a un dominio relacionado con ideas depresivas.

- Factor 5 (F_5): representa un síndrome de descontrol caracterizado por irritabilidad, hostilidad y agresividad.

Los factores 3 y 5 tienden a agruparse en uno solo, cuando los síntomas se miden según su frecuencia o el grado de molestia que generan. Esta agrupación corresponde a un dominio relacionado con los síntomas de inadaptación.

Análisis de Rasch

Unidimensionalidad. En los cuatro dominios encontrados en el análisis factorial exploratorio, la varianza explicada por la medición superó en todos los casos el 40 %, y el valor propio de la varianza no explicada en el primer contraste fue menor de dos valores propios (cuadro 2).

Cuadro 2. Valores de la varianza de los residuos dentro de cada factor y para cada componente de la escala*

	Intensidad			Frecuencia			Nivel de molestia		
	Valores propios	**Porcentaje observado**	**Porcentaje esperado**	**Valores propios**	**Porcentaje observado**	**Porcentaje esperado**	**Valores propios**	**Porcentaje observado**	**Porcentaje esperado**
Activación									
Varianza total cruda	19,2	100	100	17,4	100	100	16,0	100	100
Varianza cruda explicada por la medición	10,2	53,1	53,6	8,4	48,2	49,3	7,0	43,9	44,6
Varianza cruda no explicada en primer contraste	1,7	9,0	19,1	1,7	9,9	19,2	1,5	9,4	16,8
Inhibición									
Varianza total cruda	11,1	100	100	11,3	100	100	10,8	100	100
Varianza cruda explicada por la medición	6,1	55,1	56,7	6,3	55,8	57,7	5,8	53,6	54,4
Varianza cruda no explicada en primer contraste	1,3	12,0	26,8	1,4	12,1	27,4	1,5	13,9	30,0
Síntomas de inadaptación									
Varianza total cruda	17,9	100	100	16,4	100	100	12,4	100	100
Varianza cruda explicada por la medición	8,9	49,8	51,0	8,4	51,1	52,6	6,4	51,5	51,7
Varianza cruda no explicada en primer contraste	1,6	9,0	17,8	1,5	9,5	19,3	1,4	11,7	24,1
Ideas depresivas									
Varianza total cruda	6,6	100	100	8,6	100	100	7,6	100	100
Varianza cruda explicada por la medición	3,6	54,7	57,4	4,6	53,3	55,7	3,6	47,5	47,9
Varianza cruda no explicada en primer contraste	1,6	23,7	52,4	1,5	17,9	38,4	1,5	19,7	37,5

* Para el componente de intensidad, se colapsaron los factores 3 y 5 de manera que coincidieran con el factor de síntomas de inadaptación.

Para el componente de frecuencia, los valores de cuadrado medio del *infit* se ubicaron entre 0,74 para el ítem 6 (*f*uga de ideas) y 1,54 para el ítem 12 (ideación de muerte o suicidio). Para el componente de intensidad, estos valores se encontraron entre 0,71 para el ítem 6 (fuga de ideas) y 1,56 para el ítem 12 (ideación de muerte o suicidio). Para el componente del grado de molestia, dichos valores se encontraron entre 0,81 para el ítem 15 (*h*iperactividad) y 1,15 para el 19 (*d*isminución de la necesidad de dormir). Los valores globales de los cuadrados medios del *infit* y el *outfit* estuvieron dentro de los rangos considerados adecuados (cuadro 3).

Determinación de los índices de confiabilidad de personas e ítems. Todos los valores de confiabilidad, tanto para las personas como para los ítems, tuvieron valores superiores a 0,8. Los índices de separación fueron superiores a 2 para las personas y, a 3, para los ítems (cuadro 3).

Cuadro 3. Medidas de ajuste y confiabilidad de los modelos correspondientes a cada componente de la escala

	Infit		***Outfit***		**Separación**	**Confiabilidad**
	MNSQ	**ZSTD**	**MNSQ**	**ZSTD**		
Intensidad						
Personas	0,97 (0,53)	-0,2 (2,0)	0,97 (0,56)	-0,2 (1,9)	2,13	0,82
Ítems	1,04 (0,19)	0,2 (1,9)	0,97 (0,17)	-0,3 (1,4)	4,85	0,96
Frecuencia						
Personas	0,98 (0,55)	-0,2 (1,9)	0,98 (0,56)	-0,1 (1,9)	2,08	0,81
Ítems	1,05 (0,19)	0,3 (1,9)	0,98 (0,18)	-0,2 (1,5)	5,13	0,96
Nivel de molestia						
Personas	0,98 (0,45)	-0,1 (1,7)	0,96 (0,47)	-0,1 (1,6)	2,19	0,83
Ítems	1,01 (0,15)	0,1 (1,5)	0,96 (0,2)	-0,3 (1,2)	3,72	0,93

MNSQ: cuadrados medios; ZSTD: estandarización Z

Examen de la calidad del ajuste de cada uno de los ítems al modelo. Para el ítem 12 (ideación de muerte o suicidio), los cuadrados medios (MNSQ) del *infit* arrojaron valores ligeramente superiores a 1,5 en los componentes de intensidad y frecuencia y valores superiores a tres en los resultados estandarizados como un puntaje z *(standardized as a z-score*, ZSTD) de los tres componentes (cuadro 4). Esto sugiere que este ítem puede presentar problemas de ajuste dentro de la escala. Para los demás ítems no se encontraron valores anómalos de MNSQ, lo cual indica un adecuado ajuste en el modelo de medición.

Evaluación de la calidad de las categorías de respuesta de los ítems

Las medidas de las categorías de cada componente de la escala, mostraron los siguientes resultados:

Frecuencia: las medidas para cada uno de los diez niveles consecutivos en los que se evalúan los ítems, fueron 0,97; -1,04; 0,46; 0,21; -1,04; 1,63; -0,81; -0,35; 1,46, y -1,49.

Intensidad: las medidas correspondientes a cada uno de los diez niveles fueron 1,04; -0,83; 0,49; 0,23; -1,38; 1,29; -0,78; 0,19; 0,86, y -1,10.

Nivel de molestia: las medidas en cada uno de los cuatro niveles en los que se evalúan los ítems (de 0 a 3), fueron -0,12; -0,17, y 0,9.

Cuadro 4. Medidas de ajuste de los ítems para cada uno de los tres componentes de la escala

Ítem	Intensidad					Frecuencia					Molestia				
	Medida	*Infit*		*Outfit*		Medida	*Infit*		*Outfit*		Medida	*Infit*		*Outfit*	
		MNSQ	ZSTD	MNSQ	ZSTD		MNSQ	ZSTD	MNSQ	ZSTD		MNSQ	ZSTD	MNSQ	ZSTD
1	-0,08	0,92	-1,0	1,12	1,0	-0,07	0,83	-2,2	1,12	1,0	-0,55	1,02	0,2	1,31	2,2
2	-0,04	0,97	-0,4	1,00	0,0	-0,03	0,98	-0,2	1,00	0,1	-0,49	0,82	-1,9	0,94	-0,4
3	-0,02	1,01	0,2	0,89	-0,9	-0,01	1,03	0,4	0,86	-1,2	-0,36	1,07	0,7	0,91	-0,6
4	0,07	1,11	1,2	1,07	0,6	0,09	1,11	1,1	1,14	1,1	-0,16	1,01	0,2	0,81	-1,3
5	0,12	1,09	0,9	0,85	-1,1	0,13	1,12	1,2	0,90	-0,7	0,01	0,94	-0,7	0,74	-1,7
6	0,01	0,71	-3,8	0,78	-1,9	0,00	0,74	-3,1	0,76	-2,1	-0,12	0,83	-2,0	1,00	0,1
7	-0,19	0,85	-2,0	0,95	-0,5	-0,21	0,88	-1,5	0,98	-0,2	-0,26	0,80	-2,3	0,87	-0,9
8	0,27	1,33	2,6	1,16	1,0	0,26	1,38	2,7	1,19	1,2	0,51	0,99	0,0	0,80	-1,0
9	-0,09	0,99	-0,2	0,91	-0,7	-0,08	0,95	-0,6	0,85	-1,3	-0,02	0,90	-1,1	0,85	-0,9
10	0,17	1,22	2,1	1,04	0,3	0,16	1,29	2,5	1,13	0,9	0,10	1,21	2,2	1,04	0,3
11	-0,11	1,39	4,4	1,36	2,9	-0,13	1,25	2,9	1,23	2,0	0,47	0,90	-0,9	0,90	-0,5
12	0,29	1,53	4,0	1,20	1,2	0,40	1,52	3,2	1,08	0,5	0,25	1,45	4,2	1,11	0,7
13	0,06	0,97	-0,3	0,86	-1,1	0,05	1,00	0,1	0,88	-0,9	-0,31	1,02	0,3	0,87	-0,9
14	0,08	1,05	0,6	1,31	2,2	0,08	1,11	1,1	1,34	2,4	-0,21	1,17	1,9	1,40	2,5
15	-0,07	0,94	-0,8	0,87	-1,1	-0,10	0,95	-0,6	0,82	-1,6	0,22	0,81	-2,1	0,66	-2,2
16	-0,19	0,89	-1,4	0,81	-1,8	-0,21	0,92	-1,0	0,87	-1,3	0,05	1,09	1,0	0,99	0,0
17	-0,16	1,04	0,6	0,94	-0,5	-0,17	1,11	1,3	0,98	-0,1	0,37	0,88	-1,2	0,72	-1,6
18	0,14	1,26	2,5	1,13	0,9	0,15	1,25	2,2	1,03	0,3	0,36	1,16	1,5	0,85	-0,8
19	-0,03	1,00	0,0	1,06	0,6	-0,01	1,00	0,0	1,14	1,2	0,01	1,15	1,6	1,49	2,7
20	-0,14	1,09	1,1	0,98	-0,2	-0,17	1,10	1,2	1,00	0,1	0,55	1,19	1,6	1,19	0,9
21	-0,06	0,84	-2,1	0,81	-1,7	-0,08	0,83	-2,1	0,84	-1,4	-0,10	0,87	-1,5	1,04	0,3
22	-0,06	0,79	-2,7	0,76	-2,1	-0,09	0,75	-3,3	0,73	-2,6	-0,49	0,90	-1,0	0,85	-1,1
23	0,10	0,86	-1,5	0,67	-2,7	0,08	0,87	-1,3	0,68	-2,7	-0,08	1,06	0,7	0,90	-0,6
24	0,08	0,93	-0,8	0,76	-1,9	0,09	1,02	0,2	0,81	-1,5	0,02	1,00	0,0	0,80	-1,3
25	0,07	1,02	0,3	0,89	-0,8	0,08	0,99	-0,1	0,88	-0,9	-0,14	1,10	1,2	1,06	0,5
26	-0,20	1,17	2,1	1,12	1,1	-0,23	1,29	3,5	1,34	3,0	0,35	1,03	0,3	0,82	-1,0

MNSQ: cuadrados medios; ZSTD: estandarización Z

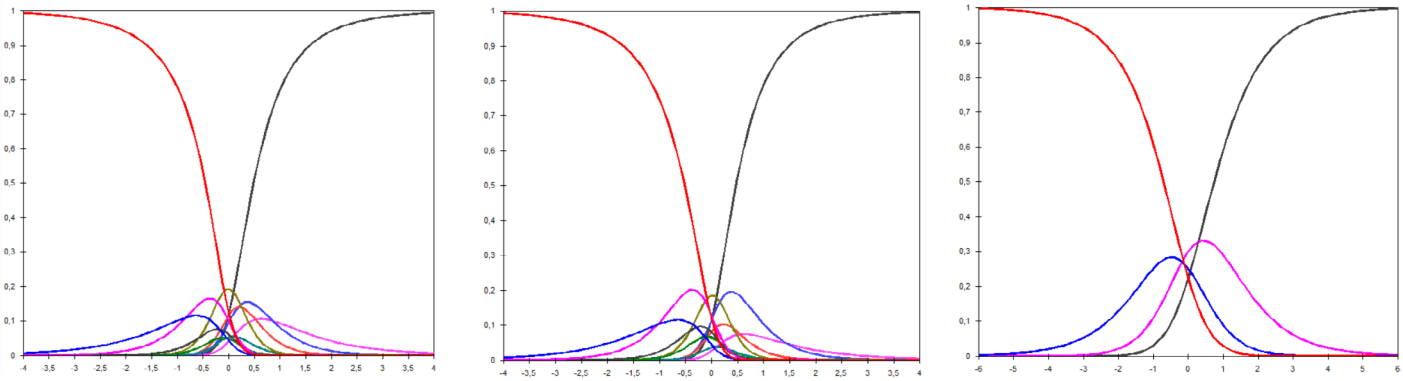
Como puede verse, no hubo un ordenamiento en las medidas según el nivel. Las curvas de probabilidad evidenciaron que solo tres categorías captaron la variabilidad de la medida de cada componente (figura 1).

Evaluación de los mapas de personas e ítems

En las dimensiones de intensidad y frecuencia la media de las personas fue cercana a la desviación estándar media por debajo de la media de dificultad de los ítems; en el grado de molestia esta diferencia fue de una desviación estándar. En las tres dimensiones, aproximadamente la mitad de los pacientes con síntomas maníaco-depresivos de menor intensidad no quedó adecuadamente cubierta por los ítems de la escala, lo cual indica que el instrumento mide cuadros graves de la enfermedad.

En los componentes de intensidad y frecuencia los ítems 8 (intensidad de voz baja) y 12 (ideación de muerte o suicidio) fueron los mejores indicadores de la gravedad del cuadro. En el componente del nivel de molestia el mejor indicador fue el aumento de sociabilidad.

En cuanto la frecuencia e intensidad de los síntomas de manía clásica (urgencia del pensamiento, megalomanía, hiperbulia, aumento de energía y afecto eufórico), estos son síntomas fácilmente reportados que no permiten definir la gravedad del episodio (se presentan, incluso, en cuadros no tan graves). En el grado de molestia, los síntomas depresivos (irritabilidad, aburrimiento y labilidad) fueron los reportados con más facilidad, por lo que no resultan buenos indicadores de la gravedad del episodio (figura 2).



Intensidad Fecuencia Nivel de molestia

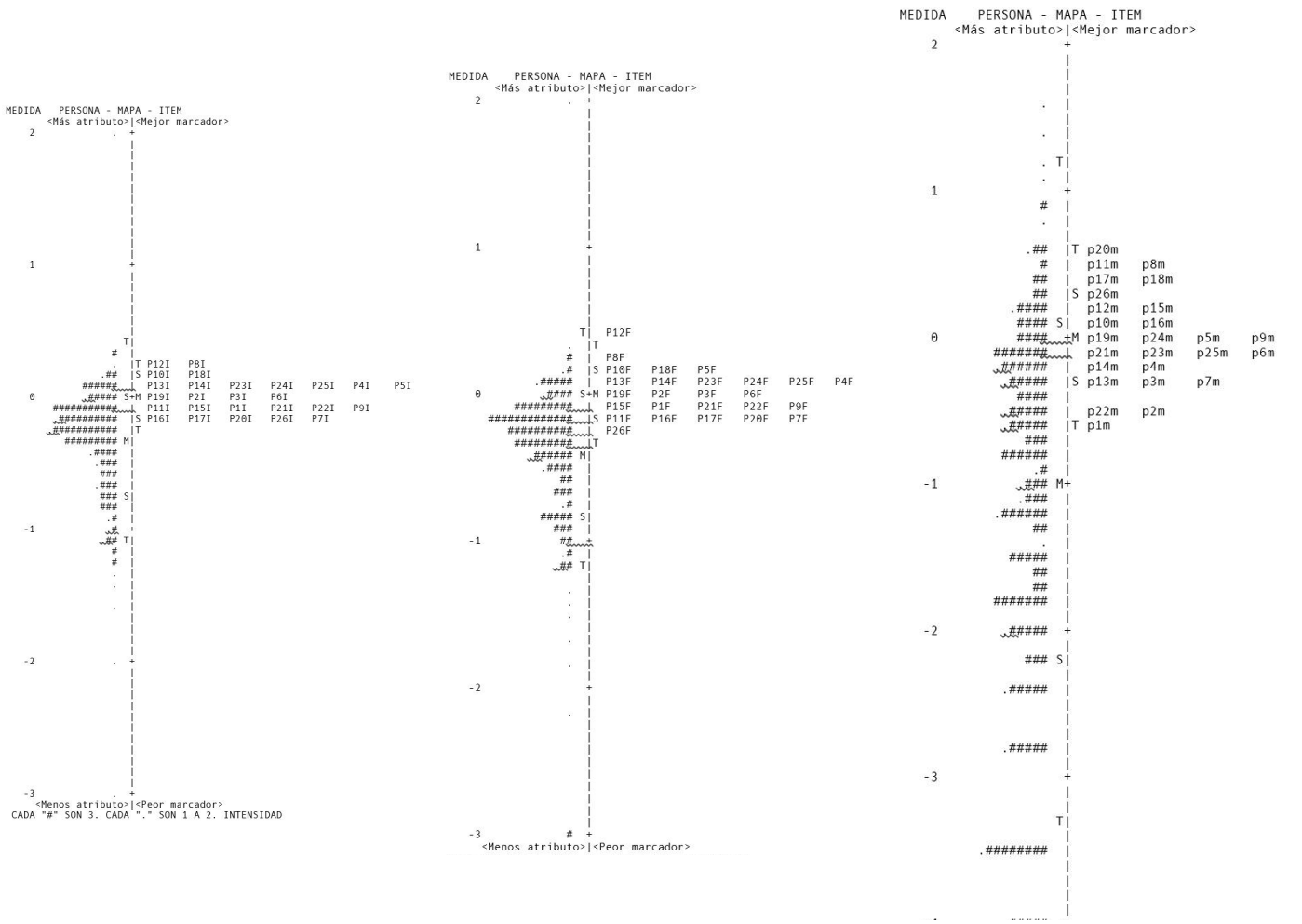
Figura 1. Curvas de probabilidades de las categorías para cada componente de la escala

En el eje de las x, se presenta la medida relacionada con la dificultad del ítem.

En el eje de las y, se presenta la probabilidad de cada categoría.

Los componentes de intensidad y frecuencia tienen 10 categorías.

El componente de grado de molestia tiene 4 categorías.



Intensidad Fecuencia Molestia

Figura 2. Mapas de personas e ítems para cada dimensión de la escala EMUN-AR

En el lado izquierdo, se representa la distribución de los pacientes.

En el lado derecho, se representa la distribución de los ítems de la escala.

Para las personas, en la parte superior se ubican los pacientes con mayor intensidad, frecuencia o molestia causada por los síntomas.

Para los ítems, en la parte superior se ubican los que recibieron mayor puntaje por parte de los pacientes con episodios de mayor gravedad.

Discusión

El presente estudio se hizo en una muestra conformada principalmente por pacientes que habían presentado un episodio maníaco, pero con poca representación de otro tipo de episodios de la enfermedad maniacodepresiva (especialmente, pacientes con episodios hipomaníacos). Los valores encontrados en las medianas de los ítems reflejan esta característica de la muestra: los puntajes más bajos se encontraron en los ítems que miden características depresivas y de inhibición. Los valores bajos en las medianas de los ítems, especialmente en el componente de nivel de molestia, pudieron deberse a que los pacientes estaban recibiendo tratamiento.

En cada uno de los tres componentes del instrumento, se detectó una gradación de los síntomas (el episodio mixto fue el más grave, seguido del depresivo o del no especificado, luego del maníaco y, por último, del hipomaníaco). Esta gradación concuerda con la observación clínica (los episodios hipomaníacos son formas menos graves) y con los hallazgos reportados en otros estudios en los que la formas mixtas resultaron ser las más graves (36). Esto sugiere que la escala detectó adecuadamente diferentes niveles de gravedad de los episodios, independientemente de su tipo; el instrumento no fue diseñado para medir solamente episodios maniacos, sino también episodios de enfermedad maníaco-depresiva, trastorno en el que se considera que la mayoría de episodios tiene características mixtas.

Según los resultados del análisis factorial, el instrumento midió un síndrome constituido por cuatro dominios, en los que se destacaron un componente de activación, otro de inhibición y otro de descontrol y desajuste; la proporción de la varianza explicada por los factores en todos los casos, superó el mínimo recomendado (37).

Los resultados del análisis son similares a los reportados en estudios previos en Colombia al utilizar instrumentos de evaluación a cargo del médico tratante (28), en los que, además del componente de activación, se reconocen componentes depresivos y de agresividad (de forma similar a los de descontrol y desajuste detectados con los instrumentos de autoevaluación).

La diferencia que resulta llamativa entre la estructura factorial medida mediante la autoevaluación y la medida mediante el reporte del clínico, es que en la primera se diferencia el síndrome de activación en dos componentes (motor y cognoscitivo), mientras que, en la segunda, es el componente de inhibición el que se descompone (inhibición e ideas depresivas). Esto podría indicar que la medición por parte del médico tratante hace poco énfasis en la sintomatología depresiva cuando se miden los síntomas de la enfermedad maníaco-depresiva. En este sentido, podría decirse que la EMUN-AR tiene una mayor capacidad para detectar la sintomatología mixta que la versión disponible de la escala utilizada por el médico tratante.

En cuanto al análisis de Rasch, se encontró que el instrumento tiene una adecuada dimensionalidad de los factores subyacentes, lo cual es de destacar ya que, si hay violaciones al supuesto de unidimensionalidad, las estimaciones de los parámetros de la escala y de los ítems pueden resultar sesgados por una mala especificación del modelo (38).

Los indicadores de confiabilidad del modelo de Rasch resultaron adecuados (se consideran como buenos los valores mayores de 0,8 y, excelentes, los mayores de 0,9) (39). Además, los índices de separación de

ítems fueron adecuados, lo cual indica una correcta jerarquía de ítems y de personas. Se encontró que solamente uno de los ítems (ideación de muerte o suicidio) presentó indicadores marginales de mal funcionamiento, lo que se explicaría por varias razones:

1. este ítem constituyó un indicador de la gravedad del episodio y la muestra tuvo niveles más bajos del atributo de los que la escala permite detectar;

2. el ítem tuvo un mal ajuste y debe retirarse del instrumento;

3. los indicadores marginales de mal ajuste sugieren que este debía evaluarse nuevamente, aplicándolo en una muestra con una variabilidad mayor o incluyendo en la escala ítems adicionales que expandan el espectro depresivo u otros síntomas adicionales, y

4. el ítem podría dividirse en dos componentes independientes (muerte o suicidio), pues la causa de los parámetros estadísticos de ajuste podría ser una mala formulación del ítem.

Se consideró que esta última razón debía ser evaluada prioritariamente, por la cual se propuso ajustar el instrumento original e introducir esta modificación.

El desempeño de la escala de medición de los ítems evidenció que solamente tres de los diez niveles de medición utilizados resultaron adecuado: los pacientes no fueron capaces de discernir entre tantos puntos de medición (pudieron discriminar adecuadamente tres niveles en cada uno de los tres componentes de la escala).

El hallazgo de niveles de medición redundantes en los ítems se acompañó de una falta de orden en la detección de diferentes volúmenes de intensidad del atributo, lo que exige reajustar este sistema de medición: con solo tres niveles se podría evaluar adecuadamente cada síntoma en cualquiera de los tres componentes. Este hallazgo podría explicarse por la poca exposición de los pacientes a sistemas de medición de esta complejidad (son los médicos tratantes los que más están habituados a utilizar tales sistemas).

En cuanto a los mapas de personas e ítems, se destaca lo siguiente:

1. la escala EMUN-AR resultó ser más eficaz para medir cuadros graves de la enfermedad bipolar;

2. los cuadros leves no pudieron medirse adecuadamente;

3. si el paciente detectaba la baja intensidad de la voz y reportaba ideaciones de muerte o suicidio entre sus síntomas, el cuadro tenía más probabilidad de ser grave, y

4. si el aumento de sociabilidad era percibido por el paciente como molesto, había mayor probabilidad de que presentara un cuadro grave.

Teniendo en cuenta estos resultados, el diseño de un instrumento que permita medir todo el espectro de episodios de la enfermedad maníaco-depresiva, debe incluir ítems que cubran el espectro de menor gravedad. Dada la deficiente cobertura de síntomas correspondientes a episodios menos graves, la utilidad del instrumento en su versión actual puede ser mayor en servicios de hospitalización; sin embargo, ello no descarta que se pueda utilizar como un instrumento de autoevaluación que permita al paciente detectar la reactivación de episodios graves de la enfermedad.

El estudio tuvo las siguientes dos limitaciones. La primera es que la muestra representaba solo de manera parcial a los pacientes con cuadros graves de trastorno bipolar bajo tratamiento farmacológico en el hospital. Es posible que el tratamiento recibido distorsione la calidad de la medición de la autoevaluación. El hecho de que se tratara de pacientes hospitalizados implica que los síntomas iniciales (que no son tanto de inadaptación) no se registraron, lo que es una debilidad del instrumento. La segunda limitación es que no se registró el tiempo de hospitalización y no se puede descartar que, al ser tan prolongados los periodos de evolución de los síntomas, su percepción se atenúe.

La disponibilidad de este instrumento de autoevaluación supone continuar la investigación para agregarle nuevos ítems y, así, incorporar la medición de formas atenuadas de la enfermedad. Los estudios adicionales que midan la concordancia entre la evaluación médica y la autoevaluación del paciente, pueden dar información importante sobre puntos que no se hayan tenido en cuenta en la valoración clínica del paciente, lo cual sería útil en estudios de diagnóstico y seguimiento.

La escala EMUN-AR tiene una estructura factorial que incorpora diferentes componentes de la enfermedad maníaco-depresiva y no solo síntomas maníacos. El instrumento demostró tener valores adecuados de confiabilidad y, con excepción de un caso, un ajuste apropiado de los ítems. La escala de medición de los ítems evidenció problemas de redundancia y de falta de capacidad para detectar ordenadamente diferentes grados de intensidad del síntoma. Por esta razón, se modificó su estructura y se dejaron solo tres niveles (Anexo). La medición adecuada de todo el espectro de la enfermedad requerirá la incorporación de ítems adicionales que midan los síntomas de formas atenuadas.

Referencias

1. **Cerimele JM, Chwastiak LA, Dodson S, Katon WJ.** The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: A systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2014;36:19-25. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.09.008
2. **Rouillon F, Gasquet I, Garay RP, Lancrenon S.** Screening for bipolar disorder in patients consulting general practitioners in France. J Affect Disord. 2011;130:492-5. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.037
3. **Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN.** Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. Second edition. New York, N.Y.: Oxford University Press; 2007. p. 1262.
4. **Bauer M, Pfennig A.** Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia. 2005;46(Suppl.4):8-13.
5. **Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, *et al.*** Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:543-52. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543
6. **Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr., *et al.*** Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry. 2000;157:1873-5. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1873
7. **Perlis RH.** Misdiagnosis of bipolar disorder. Am J Manag Care. 2005;11(Suppl.9):S271-4.
8. **Correa R, Akiskal H, Gilmer W, Nierenberg AA, Trivedi M, Zisook S.** Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? J Affect Disord. 2010;127:10-8. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.036
9. **Leung CM, Yim CL, Yan CT, Chan CC, Xiang YT, Mak AD, *et al.*** The Bipolar II Depression Questionnaire: A self-report tool for detecting bipolar II depression. PLoS One. 2016;11:e0149752. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149752

10. **Rucci P, Maser JD.** Instrument development in the Italy-USA Collaborative Spectrum Project. Epidemiol Psichiatr Soc. 2000;9:249-56.

11. **Ioannou M, Dellepiane M, Benvenuti A, Feloukatzis K, Skondra N, Dell'Osso L, *et al.*** Swedish version of Mood Spectrum Self-Report Questionnaire: Psychometric properties of lifetime and last-week version. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2016;12:14-23. https://doi.org/10.2174/1745017901612010014

12. **Meyer TD, Schrader J, Ridley M, Lex C.** The Hypomania Checklist (HCL) - systematic review of its properties to screen for bipolar disorders. Compr Psychiatry. 2014;55:1310-21. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2014.03.002

13. **Ahearn EP, Cassidy F, Kelley L, Weisler RH, Carroll BJ.** Dimensions of self-rated mood in depressed, manic, and normal subjects. Compr Psychiatry. 2001;42:196-201. https://doi.org/10.1053/comp.2001.23125

14. **Altman EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM.** The Altman Self-Rating Mania Scale. Biol Psychiatry. 1997;42:948-55. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00548-3

15. **Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH.** The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Psychometric properties. Psychol Med. 1996;26:477-86.

16. **Shugar G, Schertzer S, Toner BB, Di Gasbarro I.** Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. Compr Psychiatry. 1992;33:325-31. https://doi.org/10.1016/0010-440X(92)90040-W

17. **Bauer MS, Crits-Christoph P, Ball WA, Dewees E, McAllister T, Alahi P, *et al.*** Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating. Scale characteristics and implications for the study of mania. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:807-12. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330031005

18. **Rose M, Bezjak A.** Logistics of collecting patient-reported outcomes (PROs) in clinical practice: An overview and practical examples. Qual Life Res. 2009;18:125-36. https://doi.org/10.1007/s11136-008-9436-0

19. **Lohr KN, Zebrack BJ.** Using patient-reported outcomes in clinical practice: Challenges and opportunities. Qual Life Res. 2009;18:99-107. https://doi.org/10.1007/s11136-008-9413-7

20. **Greenhalgh J.** The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? Qual Life Res. 2009;18:115-23. https://doi.org/10.1007/s11136-008-9430-6

21. **Jonsdottir H, Engh JA, Friis S, Birkenaes A, Ringen PA, Vaskinn A, *et al.*** Measurement of insight in patients with bipolar disorder: Are self-rated scales developed for patients with schizophrenia applicable? J Nerv Ment Dis. 2008;196:333-5. https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31816a62b2

22. **Bernstein IH, Rush AJ, Carmody TJ, Woo A, Trivedi MH.** Clinical vs. self-report versions of the quick inventory of depressive symptomatology in a public sector sample. J Psychiatr Res. 2007;41:239-46. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.04.001

23. **Altman E.** Rating scales for mania: Is self-rating reliable? J Affect Disord. 1998;50:283-6. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00018-4

24. **Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, *et al.*** Toward a refined phenomenology of mania: Combining clinician-assessment and self-report in the French EPIMAN study. J Affect Disord. 2001;67:89-96. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00441-4

25. **Altman E, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM.** A comparative evaluation of three self-rating scales for acute mania. Biol Psychiatry. 2001;50:468-71. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01065-4

26. **Picardi A.** Rating scales in bipolar disorder. Curr Opin Psychiatry. 2009;22:42-9. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328315a4d2

27. **Barrios K, Rodríguez-Losada J, Sánchez R.** Desarrollo de una escala de auto-reporte para medición de síntomas maníacos. Revista de la Facultad de Medicina. 2013;61:245-53.

28. **Sánchez R, Navarro Á, Rueda-Jaimes GE, Gómez-Restrepo C.** Desarrollo y validación de la versión II de la escala EMUN. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2011;40:647-59.

29. **Tabachnick BG, Fidell LS.** Using multivariate statistics. Fourth edition. Boston, MA: Allyn and Bacon; 2001. p. 966.

30. **DeMars C.** Item response theory. Oxford; New York: Oxford University Press; 2010. p. 131.

31. **Smith R.** A comparison of methods for determining dimensionality in Rasch measurement. Structural Equation Modeling. 1996;3:25-40. https://doi.org/10.1080/10705519609540027

32. **Cerny BA, Kaiser HF.** A study of a measure of sampling adequacy for factor-analytic correlation matrices. Multivariate Behav Res. 1977;12:43-7. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr1201_3

33. **Ruscio J, Roche B.** Determining the number of factors to retain in an exploratory factor analysis using comparison data of known factorial structure. Psychol Assess. 2012;24:282-92. https://doi.org/10.1037/a0025697

34. **Linacre JM.** Rasch analysis of rank-ordered data. J Appl Meas. 2006;7:129-39.

35. **Dimitrov DM, Smith RM.** Adjusted Rasch person-fit statistics. J Appl Meas. 2006;7:170-83.

36. **Pringuey D, Cherikh F, Giordana B, Fakra E, Dassa D, Cermolacce M, *et al.*** Mixed states: Evolution of classifications. Encephale. 2013;39(Suppl.3):S134-8. https://doi.org/10.1016/S0013-7006(13)70111-8

37. **Beavers A, Lounsbury J, Richards J, Huck S, Skolits G, Esquivel S.** Practical considerations for using exploratory factor analysis in educational research. Practical Assessment, Research & Evaluation. 2013;18:13.

38. **Christensen KB, Kreiner S, Mesbah M.** Rasch models in health. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 368.

39. **Bond TG, Fox CM.** Applying the Rasch model: Fundamental measurement in the human sciences. Third edition. New York; London: Routledge, Taylor and Francis Group; 2015. p. 383.

Escala EMUN-AR para medición por autoreporte de síntomas maníacos

Esta es una escala para medir algunas características del trastorno bipolar o enfermedad maniacodepresiva. La escala mide 26 síntomas en tres aspectos: intensidad, frecuencia y grado de molestia que le generaron a usted estas manifestaciones de la enfermedad.

Para llenar la escala tenga en cuenta lo que ha sentido en la última semana o lo que sintió durante la semana en que estuvo más grave (si no tiene síntomas recientemente, considere solo lo de la semana en que estuvo más grave, no importa cuándo haya sido).

Hay una tabla por aparte para calificar cada uno de estos tres componentes (intensidad, frecuencia, grado de molestia). Para calificar cada síntoma marque con una equis sobre el círculo que mejor represente lo que usted sintió durante esa semana.

Intensidad de los síntomas

Síntoma	Intensidad del síntoma durante la última semana		
	Nada	Más o menos	Mucho
1. He sentido que mi estado de ánimo ha estado muy alegre y que estoy exageradamente optimista.	◯	◯	◯
2. Me he sentido últimamente más irritable o de peor genio.	◯	◯	◯
3. Me he sentido triste.	◯	◯	◯
4. Me he sentido con aburrimiento y desgano.	◯	◯	◯
5. Me he sentido exageradamente pesimista.	◯	◯	◯
6. Siento que nada me atrae y que no puedo disfrutar nada.	◯	◯	◯
7. He sentido que produzco muchas ideas de manera continua o excesiva.	◯	◯	◯
8. Me ha sucedido que con facilidad paso de un tema a otro y que por momentos pierdo el hilo de la conversación.	◯	◯	◯
9. Estoy hablando muy fuerte.	◯	◯	◯
10. Estoy hablando muy pasito, casi no me oyen.	◯	◯	◯
11. Últimamente me he sentido que soy una persona especialmente importante o que tengo poderes o capacidades especiales.	◯	◯	◯
12. Siento que soy un fracasado y veo el futuro negro.	◯	◯	◯
13. Siento que muchas cosas malas que han sucedido son por mi culpa.	◯	◯	◯
14. Siento ganas de morirme o matarme.	◯	◯	◯
15. He notado que mis movimientos están aumentados.	◯	◯	◯
16. He notado que me muevo menos y que me fatigo con facilidad.	◯	◯	◯
17. Me he sentido con más energía que lo usual para hacer las cosas.	◯	◯	◯
18. He notado que tengo muchos planes y que podría hacer muchas cosas a la vez.	◯	◯	◯

19. Me ha sucedido que en las noches no duermo o duermo poco y que al levantarme no me siento cansado.	◯	◯	◯
20. He sentido que mi actividad sexual esta incrementada.	◯	◯	◯
21. He notado que me distraigo fácilmente.	◯	◯	◯
22. He sentido que estoy más sociable y más hablador con las personas.	◯	◯	◯
23. He notado que me comporto de manera imprudente, cometo indiscreciones, no mido las consecuencias de mis actos, he hecho algunas cosas que han causado problemas a mi o a mi familia, o he dicho cosas que antes no se me hubiera ocurrido ni mencionar.	◯	◯	◯
24. He notado que mi estado de ánimo cambia fácilmente, que todo me afecta y que no puedo controlar mi estado de ánimo; lloro, me emociono, me enfurezco o río fácilmente, sin poderme controlar.	◯	◯	◯
25. He estado agresivo, desafiante, hostil y violento con las personas o con el medio que me rodea.	◯	◯	◯
26. He tenido dificultades en evaluar y considerar las consecuencias de mis acciones, lo que me lleva a realizar conductas imprudentes, peligrosas o potencialmente dañinas.	◯	◯	◯

Frecuencia de los síntomas

Síntoma	**Frecuencia del síntoma durante la última semana**		
	Nunca	**Con frecuencia**	**Casi todo el tiempo**
1. He sentido que mi estado de ánimo ha estado muy alegre y que estoy exageradamente optimista.	◯	◯	◯
2. Me he sentido últimamente más irritable o de peor genio.	◯	◯	◯
3. Me he sentido triste.	◯	◯	◯
4. Me he sentido con aburrimiento y desgano.	◯	◯	◯
5. Me he sentido exageradamente pesimista.	◯	◯	◯
6. Siento que nada me atrae y que no puedo disfrutar nada.	◯	◯	◯
7. He sentido que produzco muchas ideas de manera continua o excesiva.	◯	◯	◯
8. Me ha sucedido que con facilidad paso de un tema a otro y que por momentos pierdo el hilo de la conversación.	◯	◯	◯
9. Estoy hablando muy fuerte.	◯	◯	◯
10. Estoy hablando muy pasito, casi no me oyen.	◯	◯	◯
11. Últimamente me he sentido que soy una persona especialmente importante o que tengo poderes o capacidades especiales.	◯	◯	◯
12. Siento que soy un fracasado y veo el futuro negro.	◯	◯	◯

13. Siento que muchas cosas malas que han sucedido son por mi culpa.	◯	◯	◯
14. Siento ganas de morirme o matarme.	◯	◯	◯
15. He notado que mis movimientos están aumentados.	◯	◯	◯
16. He notado que me muevo menos y que me fatigo con facilidad.	◯	◯	◯
17. Me he sentido con más energía que lo usual para hacer las cosas.	◯	◯	◯
18. He notado que tengo muchos planes y que podría hacer muchas cosas a la vez.	◯	◯	◯
19. Me ha sucedido que en las noches no duermo o duermo poco y que al levantarme no me siento cansado.	◯	◯	◯
20. He sentido que mi actividad sexual esta incrementada.	◯	◯	◯
21. He notado que me distraigo fácilmente.	◯	◯	◯
22. He sentido que estoy más sociable y más hablador con las personas.	◯	◯	◯
23. He notado que me comporto de manera imprudente, cometo indiscreciones, no mido las consecuencias de mis actos, he hecho algunas cosas que han causado problemas a mi o a mi familia, o he dicho cosas que antes no se me hubiera ocurrido ni mencionar.	◯	◯	◯
24. He notado que mi estado de ánimo cambia fácilmente, que todo me afecta y que no puedo controlar mi estado de ánimo; lloro, me emociono, me enfurezco o río fácilmente, sin poderme controlar.	◯	◯	◯
25. He estado agresivo, desafiante, hostil y violento con las personas o con el medio que me rodea.	◯	◯	◯
26. He tenido dificultades en evaluar y considerar las consecuencias de mis acciones, lo que me lleva a realizar conductas imprudentes, peligrosas o potencialmente dañinas.	◯	◯	◯

Grado de molestia producido por los síntomas

Síntoma	**Molestia producida por el síntoma durante la última semana**		
	Ninguna	**Moderada**	**Mucha**
1. He sentido que mi estado de ánimo ha estado muy alegre y que estoy exageradamente optimista.	◯	◯	◯
2. Me he sentido últimamente más irritable o de peor genio.	◯	◯	◯
3. Me he sentido triste.	◯	◯	◯
4. Me he sentido con aburrimiento y desgano.	◯	◯	◯
5. Me he sentido exageradamente pesimista.	◯	◯	◯
6. Siento que nada me atrae y que no puedo disfrutar nada.	◯	◯	◯

7. He sentido que produzco muchas ideas de manera continua o excesiva.	◯	◯	◯
8. Me ha sucedido que con facilidad paso de un tema a otro y que por momentos pierdo el hilo de la conversación.	◯	◯	◯
9. Estoy hablando muy fuerte.	◯	◯	◯
10. Estoy hablando muy pasito, casi no me oyen.	◯	◯	◯
11. Últimamente me he sentido que soy una persona especialmente importante o que tengo poderes o capacidades especiales.	◯	◯	◯
12. Siento que soy un fracasado y veo el futuro negro.	◯	◯	◯
13. Siento que muchas cosas malas que han sucedido son por mi culpa.	◯	◯	◯
14. Siento ganas de morirme o matarme.	◯	◯	◯
15. He notado que mis movimientos están aumentados.	◯	◯	◯
16. He notado que me muevo menos y que me fatigo con facilidad.	◯	◯	◯
17. Me he sentido con más energía que lo usual para hacer las cosas.	◯	◯	◯
18. He notado que tengo muchos planes y que podría hacer muchas cosas a la vez.	◯	◯	◯
19. Me ha sucedido que en las noches no duermo o duermo poco y que al levantarme no me siento cansado.	◯	◯	◯
20. He sentido que mi actividad sexual esta incrementada.	◯	◯	◯
21. He notado que me distraigo fácilmente.	◯	◯	◯
22. He sentido que estoy más sociable y más hablador con las personas.	◯	◯	◯
23. He notado que me comporto de manera imprudente, cometo indiscreciones, no mido las consecuencias de mis actos, he hecho algunas cosas que han causado problemas a mi o a mi familia, o he dicho cosas que antes no se me hubiera ocurrido ni mencionar.	◯	◯	◯
24. He notado que mi estado de ánimo cambia fácilmente, que todo me afecta y que no puedo controlar mi estado de ánimo; lloro, me emociono, me enfurezco o río fácilmente, sin poderme controlar.	◯	◯	◯
25. He estado agresivo, desafiante, hostil y violento con las personas o con el medio que me rodea.	◯	◯	◯
26. He tenido dificultades en evaluar y considerar las consecuencias de mis acciones, lo que me lleva a realizar conductas imprudentes, peligrosas o potencialmente dañinas.	◯	◯	◯

Biomédica 2019;39:132-46
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3906

ARTÍCULO ORIGINAL

Bioética y políticas públicas de tamización neonatal en los Estados Unidos, el Reino Unido y Colombia

Ricardo A. Cifuentes

Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La reflexión sobre cómo deber ser la tamización neonatal requiere revelar la relevancia de los factores bioéticos involucrados.
Objetivo. Comprender la relación de las consideraciones bioéticas con la forma en que se efectúa la tamización neonatal e indicar la relevancia de esta actividad en las normas colombianas.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio comparado de las políticas públicas en Estados Unidos y el Reino Unido, las cuales representan casos extremos de la tamización neonatal. Con base en las similitudes y las diferencias, se interpretó la influencia de los principios bioéticos. Con esta información, se indicaron en la normatividad colombiana sobre tamización neonatal las consideraciones bioéticas pertinentes.
Resultados. En el Reino Unido prevalece la autonomía de los padres, lo que ocasiona riesgos al no cumplirse con las acciones obligatorias de beneficencia. En los Estados Unidos prevalece la beneficencia, con un amplio y obligatorio cubrimiento de anomalías sujetas a tamización, lo cual incrementa la probabilidad de falsos positivos y ocasiona un alto costo de oportunidad. Hay similitudes entre los procedimientos de los dos países que también están parcialmente contemplados en Colombia, como la pretensión de equidad en el acceso. Otras, como el asesoramiento profesional especializado o la posibilidad de rechazar la tamización, no se tienen en cuenta en la normatividad colombiana sobre tamización neonatal. Además, hay diferentes enfoques de justicia frente a la inclusión de las anomalías en la tamización y falta de armonía entre las normas, lo que impide una detección eficaz.
Conclusión. Las consideraciones bioéticas no solo explican las diferencias entre países, sino que algunas veces prevalecen en la concepción de las políticas públicas de tamización neonatal. En Colombia, se propone su inclusión en las normas de mayor jerarquía para hacerlas más efectivas.

Palabras clave: tamización neonatal; bioética; política social; autonomía personal; justicia social; beneficencia.

Bioethics and public policies in neonatal screening in the United States, United Kingdom, and Colombia

Introduction: Thinking about how neonatal screening should be done requires explaining the relevance of the bioethical factors involved.
Objective: To understand the relationship between bioethical considerations and the way neonatal screening is done and to identify its relevance in the Colombian legislation.
Materials and methods: A comparative study of public policies in the United States and the United Kingdom was done, as they exemplify extreme cases of neonatal screening. The influence of bioethical principles was interpreted based on similarities and differences. With this information, locally affected bioethical considerations were identified in the Colombian legislation on neonatal screening.
Results: In the United Kingdom, paternal autonomy prevails allowing parents to deny obligatory beneficence. In the USA, beneficence prevails and a significant number of anomalies must be screened for. This increases the likelihood of false positives and causes a high opportunity cost. Both countries have similarities which are also partially accepted in Colombia, such as the demand for equity of access. Others, such as specialized professional advice or the right to refuse screening, are not considered in the Colombian legislation on neonatal screening. Additionally, there are circumstances in Colombia such as different perspectives on what respecting justice means and how to apply that in choosing which abnormalities are screened for and lack of harmony between norms that prevents efficacious detection.
Conclusion: Bioethical considerations explain the differences between countries and sometimes prevail in the development of public policies on neonatal screening. Their inclusion in high-level norms in Colombia for effective screening is proposed.

Key words: Neonatal screening; bioethics; public policy; personal autonomy; social justice; beneficence.

Recibido: 28/09/17
Aceptado: 09/08/18
Publicado: 09/08/18

Citación:
Cifuentes R. Políticas públicas del tamizaje neonatal y bioética: Estados Unidos, Reino Unido y Colombia. Biomédica. 2018;39:132-46.
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3906

Correspondencia:
Ricardo A. Cifuentes, Calle 44C No 45-28, interior 4, apartamento 503, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (301) 601 1209
ricardo.cifuentes@unimilitar.edu.co

Financiación:
Este estudio hizo parte del proyecto de investigación doctoral del autor para el cual la Universidad Militar Nueva Granada le concedió tiempo de su carga académica.

Conflicto de intereses:
El autor declara no tener conflicto de intereses.

Actualmente, se considera básico detectar dos anomalías en los recién nacidos antes de que presenten signos de enfermedad: la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. Algunos países no cumplen con este estándar porque comenzaron su detección en los últimos años, o por tener una baja cobertura debida a factores externos como los nacimientos fuera del hospital o los problemas financieros (1). En Colombia, la única anomalía que se detecta es el hipotiroidismo mediante la prueba de TSH en el momento del nacimiento, lo cual se aprobó en el 2000 como actividad de demanda inducida de obligatorio cumplimiento (2). Por el contrario, la tamización neonatal, o sea, la detección en el momento del nacimiento de alteraciones endocrinas, hematológicas o metabólicas que suelen resultar en enfermedades devastadoras e, incluso, en la muerte cuando no reciben un tratamiento temprano (3,4), ha sido impulsada por los adelantos tecnológicos en los países desarrollados, en los cuales se evalúan alrededor de 15 anomalías (1).

En este contexto, la reflexión sobre el deber ser de la tamización neonatal requiere comprender las razones de las diversas maneras en que se realiza esta actividad. Aplicando una especie de reduccionismo, frecuentemente se intenta construir una teoría a partir de observaciones uniformes, lo cual es un error cuando se enfrenta la incertidumbre de un mundo complejo, interconectado y vulnerable a situaciones inesperadas, como el actual (5). La alternativa es analizar los llamados 'casos extremos', los cuales son especialmente útiles para entender el objeto de estudio. La interpretación de un caso provee una información de riqueza única y puede, incluso, revelar la parte oculta de los fenómenos sociales (6).

Un caso extremo de la tamización neonatal es el del Reino Unido, pues este es el país desarrollado conde se tamiza el menor número de anomalías en el momento del nacimiento, a pesar de contar con la tecnología que permite evaluar simultáneamente decenas de ellas. Por otra parte, los Estados Unidos es el caso extremo opuesto, pues, contrario a lo que sucede en el Reino Unido, es el país desarrollado en el que se tamiza con la misma tecnología el mayor número de anomalías. Con este tipo de casos extremos y contrastados se puede, incluso, explorar el rango cubierto por una proposición general (7).

En este sentido, para la comprensión de las formas en que se adelanta la tamización neonatal resulta fundamental analizar las políticas públicas, ya que su objetivo es enfrentar los desafíos que surgen con las nuevas tecnologías y su uso expandido (4), así como proteger el desarrollo de una actividad de importancia para cada nación y tener efecto sobre la manera en que esta se lleva a cabo (8,9). Además, dado que el periodo neonatal se caracteriza por la heteronomía y la vulnerabilidad del neonato, pues las decisiones sobre su cuidado reposan en cabeza de los padres (10), el análisis de dichas políticas en este ámbito debe considerar circunstancias bioéticas específicas.

Por los motivos expuestos, se cotejaron las políticas públicas de tamización neonatal en el Reino Unido y en los Estados Unidos, con el fin de comprender la relación de los aspectos bioéticos con la forma en que se lleva a cabo esta actividad en el ámbito internacional y, con base en dicha información, establecer las consideraciones bioéticas que se ven afectadas por las circunstancias locales y los riesgos asociados en la regulación colombiana relativa a la implementación de la tamización neonatal. Asimismo, se aportan elementos que deben tenerse en cuenta si se aspira a implementar una tamización neonatal efectiva.

Mediante un método analítico-interpretativo con enfoque cualitativo, se compararon las políticas públicas como paso preliminar para interpretar la influencia de los aspectos bioéticos sobre la forma en que se lleva a cabo la tamización neonatal.

Materiales y métodos

Se abordaron tres fases. En la primera, se hizo una revisión sistemática utilizando las bases de datos electrónicas Pubmed y Embase, como se ha hecho en estudios previos (11), utilizando los términos "*Policy*" y "*Neonatal Screening*" de los *Medical Subject Headings* (MeSH) en publicaciones en inglés o español registradas entre el 2005 y el 2015. En el caso de Embase, se excluyeron los artículos publicados en otras bases mediante la instrucción [embase]/lim.

Una vez recuperado el listado de artículos, los criterios de inclusión fueron la mención en el título o en el resumen de los países en estudio (Estados Unidos o Reino Unido, "USA" y "UK") y de los términos "*policy*", "*political*" o "*public health*" y "*newborn screening*" o "*neonatal screening*" y su publicación como artículos completos en revistas evaluadas por pares.

Posteriormente, se cotejó la forma en que se lleva a cabo la tamización neonatal en los Estados Unidos y en el Reino Unido mediante un estudio comparado, estableciendo similitudes y diferencias en las políticas públicas (12). Con este fin, se clasificaron los hallazgos en los artículos incluidos y en los documentos relacionados en una matriz de datos cualitativos según el contexto y el procedimiento. Con respecto al contexto, los siguientes términos facilitaron el estudio del texto: estructura para la fijación de políticas, historia, anomalías tamizadas y costos. En cuanto al procedimiento, dichos términos fueron los siguientes: consentimiento, manejo de resultados y manejo de muestras.

Por último, mediante un proceso inductivo, se abordó en dos etapas la fase de interpretación (12,13). Primero, se dilucidó de qué forma influían los principios bioéticos descritos en los artículos en las políticas públicas sobre tamización neonatal en los Estados Unidos y en el Reino Unido. En segundo lugar, se analizó la forma en que los principios bioéticos contemplados en estos dos países se consideran en las normas que rigen la implementación de la tamización neonatal en Colombia (14).

Con este fin, se indagaron las normas desarrolladas para la tamización del hipotiroidismo congénito y la ley de enfermedades huérfanas (dado que muchas de ellas pueden detectarse mediante la tamización neonatal), las cuales se analizaron en el contexto del plan obligatorio de salud (POS), el Código de Infancia y Adolescencia y la Constitución Política de Colombia. Después, se establecieron las consideraciones bioéticas pertinentes localmente, utilizando una matriz de datos cualitativos con las normas en un eje y los principios bioéticos en el otro eje.

Resultados

Se encontraron 133 artículos y se excluyeron 39 que no mencionaban a los Estados Unidos ni al Reino Unido, 51 que no incluían los términos indicativos de una aproximación a las políticas públicas de tamización neonatal ni en el título ni en el resumen y tres que estaban disponibles solo como resúmenes, con lo cual se incluyeron 40 artículos en total.

Políticas públicas en el Reino Unido

El *UK National Screening Committee* (UK NSC) evalúa la evidencia y hace recomendaciones a los cuatro países del Reino Unido con respecto a los programas de tamización (15). Decidida su ejecución, el centro responsable de los programas de tamización se encarga del desarrollo, implementación y mantenimiento de programas uniformes, los cuales quedan bajo la responsabilidad del director del UK NSC y de la autoridad de salud (16).

Desde el 2003, dicho comité estableció los criterios para determinar las anomalías sujetas a detección, los cuales se basan en los postulados por Wilson y Jungner en un informe de la Organización Mundial de la Salud, pero, además, consideran trabajos internacionales, informes sobre la actividad y el uso de tecnologías múltiples, como la espectrometría de masas en tándem. Por lo tanto, para considerar la posible inclusión de una anomalía en los programas, se requieren pruebas de alta calidad y datos empíricos sobre la viabilidad y la eficacia que con frecuencia son de difícil obtención debido al reducido número de casos y a la heterogeneidad de tales anomalías. Es así que aquellas anomalías solo parcialmente estudiadas en el Reino Unido, como la hiperplasia suprarrenal congénita, no se incluyen en la tamización (17,18).

Actualmente, la tamización neonatal se ofrece a los cerca de 800.000 menores que nacen anualmente en el Reino Unido. A finales de la década de 1990, las anomalías tamizadas incluían la fenilcetonuria (analizada en muestras de orina desde 1950 y en sangre desde 1969) y el hipotiroidismo congénito (desde 1980). En el 2006 se agregaron la enfermedad de células falciformes y la fibrosis quística y, en el 2009, la deficiencia de la deshidrogenasa de la acil-CoA de cadena media luego de un estudio de cuatro años (16,19). Hoy en día, se tamizan cuatro anomalías más, para un total de nueve: la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la acidemia isovalérica, la aciduria glutárica de tipo 1 y la homocistinuria (15). La tamización neonatal de estas anomalías es de financiación pública (1) y los análisis económicos han demostrado su costo-efectividad (20,21).

Políticas públicas en los Estados Unidos

Tanto el gobierno federal como los de los estados fijan políticas para manejar la tamización neonatal, pero, comparativamente, el gobierno federal tiene un papel limitado: contribuye con fondos para ayudar a los estados y cuenta con comités de trabajo para explorar las implicaciones clínicas, éticas, sociales y políticas de esta actividad. Además, se asegura de que los laboratorios cumplan con los estándares y aprueba las plataformas de tamización de uso público. Los estados tienen un papel mayor, pues escogen las plataformas y las anomalías sujetas a tamización. Cada estado es responsable de garantizar la oportunidad de tamización a los recién nacidos en su territorio y de pagar la mayoría de los costos del proceso (22). Son pocos los que no cuentan con una legislación específica y la actividad también está regulada por la normatividad general de salud pública (23).

La tamización neonatal se viene efectuando en todos los estados desde la década de 1970 (24) y, actualmente, cubre a cerca de cuatro millones de neonatos al año. Los criterios de Wilson y Jungner han servido como un estándar para determinar las anomalías incluidas en el panel y básicamente se tamizan aquellas con tratamiento disponible. Sin embargo, en años recientes algunas autoridades han abogado por introducir modificaciones en los criterios,

incluso algunas sustanciales, en respuesta a la evolución tecnológica (4,25), y han propuesto que se “tamicen (todas las anomalías posibles técnicamente) a menos que exista una poderosa razón para no tamizar” (22).

En el 2002, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) hizo una evaluación sistemática de los programas de tamización neonatal, en cuyo marco se evaluaron 83 anomalías y se tomaron en consideración los beneficios para la familia, incluso en ausencia de beneficio directo para el menor sujeto a tamización (4). El ACMG recomendó incluir en la tamización 29 anomalías universales y 25 secundarias. Las secundarias se detectan simultáneamente con las universales mediante técnicas como la espectrometría de masas en tándem, a pesar de no cumplir con los criterios clásicos para incluirlas (22), como son conocer su historia natural o la necesidad, duración y eficacia del tratamiento (4). Este proceso de evaluación fue criticado argumentando que se había empleado una encuesta respondida por 289 individuos únicamente y que no se conoció la frecuencia de respuesta, se prestó poca atención a la calidad de la evidencia, no se discutieron los aspectos éticos o legales, se conformó un comité responsable principalmente con defensores de la tamización y la justificación de la inclusión de las anomalías y no respondió al bienestar del neonato sujeto a evaluación (26).

Dado el apoyo del *Secretary’s Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (27), el número de anomalías sujetas a tamización se expandió drásticamente cuando los estados adoptaron el panel propuesto por el ACMG (4). Los avances en la tecnología y en los tratamientos médicos han tenido un papel fundamental en este cambio, sin embargo, debe reconocerse el papel de los grupos de activistas (22). Así, en algunos estados, incluso, se tamizan anomalías sin posibilidad de tratamiento y otras adicionales a las sugeridas por el ACMG, debido a los esfuerzos locales de las familias afectadas y de las organizaciones voluntarias en el campo de la salud que convencen a los legisladores (3) y justifican la inclusión por los posibles daños, como la ansiedad familiar y el estigma para el menor, y beneficios como impedir los tratamientos innecesarios, evitar la odisea diagnóstica y planear futuros embarazos (16).

En cuanto a los costos, en los Estados Unidos –donde se tamiza un gran número de anomalías–, las preocupaciones financieras han aumentado a medida que los programas se han vuelto más complejos. Además, hay un aumento de la dependencia relacionado con los cobros, que en el 90 % de los programas deben ser cubiertos por los padres o por un tercer pagador. En este sentido, el 61 % de los programas ha reportado haber recibido algunos fondos de los servicios de salud materno-infantil y el 24 % reportó el reembolso directo de Medicaid, el seguro del gobierno para las personas de bajos ingresos (28).

Comparación de las políticas públicas del Reino Unido y de los Estados Unidos

Como se practica actualmente, la tamización neonatal se concentra casi exclusivamente en anomalías causadas por alteraciones en los genes (22,29). Con excepción del hipotiroidismo congénito, las anomalías objeto de la tamización en el Reino Unido y en los Estados Unidos son de tipo autosómico-recesivo. Otra similitud es que en ambos países se toma la muestra en los primeros cinco días de vida y los resultados anormales se comunican en la primera semana después de la tamización (15,22). Asimismo, se reconoce la importancia de los resultados para garantizar la efectividad de los programas,

y de las muestras residuales para controlar la calidad de las prácticas de laboratorio y resolver problemas clínicos e, incluso, forenses (30,31).

En los Estados Unidos, cada estado elabora su propio programa y, al igual que en el Reino Unido, se han desarrollado normas específicas para la tamización neonatal. Sin embargo, aunque las reglas, regulaciones, protocolos y estrategias financieras de la tamización varían entre los estados (32), hay diferencias sustanciales con respecto al Reino Unido, donde las políticas públicas en este campo son de nivel nacional (cuadro 1).

Relación de los aspectos bioéticos con las políticas públicas en el Reino Unido y en los Estados Unidos

Con respecto al principio de justicia, en estos dos países la tamización neonatal se hace a toda la población (35,37), con lo cual prevalece la equidad (38). Asimismo, no se discute la necesidad de tener un adecuado asesoramiento médico sobre el principio de beneficencia. Se destaca que, en el Reino Unido, los resultados son comunicados por pediatras entrenados y especializados en tamización neonatal (15,21).

Un aspecto específico de las políticas es su relación con el principio de autonomía. Hay acuerdo con respecto al disentimiento informado, es decir, la potestad de los padres de rechazar la tamización (4,15). También, hay acuerdo en cuanto a la preocupación por la privacidad de las muestras residuales (39) y la necesidad de garantizar la confidencialidad para prevenir la discriminación, por lo cual los resultados utilizados para el seguimiento se mantienen anónimos (21,23).

Cuadro 1. Diferencias en las políticas públicas de los Estados Unidos y el Reino Unido

Aspecto	Diferencias
Número de anomalías	En los Estados Unidos, se someten a tamización más de cinco decenas de anomalías, en tanto que, en el Reino Unido, se permite el uso de la misma tecnología solo para detectar un número reducido de anomalías (33).
Pago	Contrario a lo que sucede en el Reino Unido, en los Estados Unidos hay preocupaciones financieras. En el 90 % de los estados se cobran cuotas a los padres o a un tercer pagador (28).
Consentimiento	En el Reino Unido, los padres dan el consentimiento verbal para la tamización (15) incluido el uso de resultados para investigación protegidos con el anonimato (16,21). En los Estados Unidos, la tamización neonatal es obligatoria en 49 de los 51 estados (23), y no se ha considerado factible ni deseable un proceso de consentimiento para cada anomalía (4); los padres deben estar informados, pero no es común que las normas lo requieran (34), y hay 'evidencia' de que solo están vagamente conscientes del proceso (22).
Reporte de resultados	En los Estados Unidos, los resultados anormales se comunican al hospital donde se toman las pruebas y un médico de planta informa a los padres (22). En el Reino Unido, usualmente es un pediatra especialista quien comunica los resultados anormales y los "no sospechosos" mediante carta a los padres (21), en tanto que los de portadores sanos se informan mediante cartas o, incluso, en visitas domiciliarias de los consejeros (35).
Seguimiento	En el Reino Unido, los laboratorios envían los datos de forma anónimos al Departamento de Registros de Salud Infantil y allí se recogen en hojas de cálculo para su envío electrónico al centro de tamización. La cobertura de este procedimiento alcanzó el 95 % en el 2014 (15). En los Estados Unidos, la mayoría de los estados que recolectan los datos a largo plazo lo hacen en papel o verbalmente (36).
Confidencialidad de los datos	En el Reino Unido, los resultados de la tamización de la enfermedad de células falciformes no se mantienen anónimos para el seguimiento, pero sí los demás resultados, tanto para este fin como para la investigación (21). En algunos estados de los Estados Unidos, se mantiene el anonimato para la investigación, pero en otros se requiere autorización de los padres (23).
Muestras residuales	En los Estados Unidos, se conservan por un año en un buen número de estados (23). Algunos estados dan a los padres la opción de solicitar su destrucción o rechazar su uso en la investigación. A pesar de su importancia científica, el uso y el almacenamiento de las muestras no están integralmente abordados por las normas (27). En el Reino Unido, está reglamentado su uso en investigación sin develar la identificación personal y previa autorización del comité de ética, y se permite un almacenamiento de mínimo cinco años (31).

Por otro lado, hay diferencias en cuanto a la forma en que se relacionan entre sí los principios bioéticos en la tamización neonatal. En los Estados Unidos, prevalece el principio de beneficencia, con un amplio cubrimiento obligatorio de las anomalías objeto de tamización. Este enfoque pone en riesgo el respeto a la dignidad del neonato, pues se le instrumentaliza con el fin de beneficiar a otros, pero también otros principios como los de no maleficencia y justicia (cuadro 2). En el Reino Unido, se le da preponderancia a la autonomía de los padres, pues se requiere su consentimiento incluso para la tamización con probado beneficio para el neonato, lo cual podría impedir el beneficio obligatorio desde una perspectiva moral (40).

Aspectos bioéticos y políticas públicas sobre la tamización neonatal en Colombia

En concordancia con el Artículo 44 de la Constitución Nacional, el Código de la Infancia y la Adolescencia expedido en el 2006 propende por una justicia con un enfoque de bienestar y le asigna al Estado la responsabilidad de ser garante del derecho a la salud integral de los niños. En el Artículo 36 del Código, se especifica que todos los niños con anomalías congénitas tienen derecho a ser diagnosticados y a recibir tratamiento (41). Una de tales anomalías es el hipotiroidismo congénito, cuya detección equitativa se reconoció como derecho desde el 2000, cuando se estableció la meta de una cobertura del 90 % como mínimo (42), y se estableció el 2010 como el plazo límite para garantizar el acceso a los servicios de salud de las personas que sufren de enfermedades huérfanas (43).

En este contexto, el Ministerio de Salud expidió en el 2013 la “Guía de práctica clínica de detección de anomalías congénitas en el recién nacido”, en la cual, además del hipotiroidismo, se recomienda la detección universal en sangre de otras siete anomalías como parte de la atención del recién nacido, recomendación que se basó en la adecuada relación costo-beneficio propia de un principio válido de justicia: la utilidad. Así, la guía propendió por una justicia con enfoque utilitarista al recomendar la tamización de ocho anomalías después de un análisis económico (44).

Cuadro 2. Principales diferencias en las políticas de tamización neonatal según los cuatro principios bioéticos clásicos

	Reino Unido	Estados Unidos
Beneficencia	El enfoque se basa en la evidencia de la eficacia (16), con beneficio directo para el evaluado. Hay probabilidad de daños evitables por negación del consentimiento.	Se busca beneficiar no solo al menor evaluado (16). La tamización de algunas anomalías beneficia a la familia o la sociedad, pero no al neonato sujeto a tamización.
No maleficencia	Se tamizan anomalías con equilibrio justificado entre riesgos y beneficios. Existe probabilidad de estigma o discriminación de los no afectados (22).	Hay mayor probabilidad de falsos positivos y de daños asociados (16) debido al gran número de anomalías tamizadas.
Autonomía	Se requiere el consentimiento previa información detallada de cada anomalía (15). En cuanto a la privacidad, los padres tienen acceso a todos los resultados. Las muestras anónimas pueden usarse en investigación (31).	Hay oferta de tamización obligatoria con información general de decenas de anomalías. En cuanto a la privacidad, los padres tienen acceso a los resultados anormales.
Justicia	Es posible la inequidad en el acceso a las pruebas de gran demanda, disponibles solo para quien pueda pagarlas (18), pues deben observarse criterios rigurosos de cumplimiento incierto.	Existe alto costo de oportunidad con posible uso de recursos de otros programas de gran eficacia (18). Se incluyen anomalías debido a intereses de sectores de la sociedad (3).

Con respecto al principio de no maleficencia, se le honra evitando tamizar anomalías para las cuales no existe tratamiento, así como resultados no confiables, lo cual es, sin duda, una pretensión difícil de lograr. En el momento del nacimiento hay una elevación de la TSH, la cual disminuye a los 5 a 7 días de edad (45), por lo que –así como se estipula en los Estados Unidos y en el Reino Unido– la guía reconoce como deseable tomar la muestra de sangre a las 72 horas. No obstante, considerando que el egreso se da frecuentemente antes de las 24 horas del parto, se permite la toma después del nacimiento o antes del egreso (44). En este contexto, el hipotiroidismo se detecta solo en el 4,3 % de los citados a las pruebas de confirmación (14), lo cual implica un número elevado de falsos positivos en la prueba inicial.

En cuanto a la autonomía, a pesar de iniciativas como el proyecto de ley sobre tamización neonatal del 17 de mayo de 2017, el cual fue objetado, y de ser parte fundamental de los derechos de los pacientes (46), en el momento no existe la obligación de proporcionar información sobre los resultados de la tamización neonatal ni la posibilidad de que los representantes de los menores autoricen o rechacen su realización, el uso de las muestras residuales o la revelación de tales resultados.

Por otra parte, en concordancia con el Artículo 15 de la Constitución Nacional, la norma reconoce la necesidad de mantener la confidencialidad de los datos de identificación, los cuales deben guardarse únicamente para la vigilancia de los casos detectados (47). Sin embargo, esto parecería insuficiente considerando que un perfil genético puede identificar un individuo, lo que justifica un manejo específico para mantener la confidencialidad de los resultados y la privacidad de las muestras.

Con respecto al principio de beneficencia, este se rescata con la oferta obligatoria de la tamización del hipotiroidismo, cuya detección temprana permite obtener un beneficio directo para el neonato examinado. Además, independientemente de los signos de enfermedad o de los factores de riesgo, en la guía se reconoce la necesidad de ampliar el beneficio de la detección temprana a ocho anomalías que tienen posibilidad de tratamiento (44). Sin embargo, en el Plan Obligatorio de Salud (POS) no se contemplan los exámenes de laboratorio para cuatro de las anomalías propuestas en la guía (48), lo que demuestra la falta de armonía entre las normas (cuadro 3). En resumen, actualmente no es forzosa la detección de dichas anomalías, pues las actividades de demanda inducida deben estar incluidas en el POS para que tengan un carácter obligatorio (42).

Cuadro 3. Pruebas de detección de anomalías recomendadas para la tamización universal en Colombia

Anomalía tamizada	Prueba (metabolito)	Código único de procedimiento
Hiperplasia suprarrenal congénita	17-α-hidroxiprogesterona	904509
Deficiencia de biotinidasa	Biotina	- - - - -
Fenilcetonuria	Fenilalanina y tirosina	908109 y 908113
Galactosemia	Galactosa	903301
Deficiencia de la deshidrogenasa de cadena media de acil-CoA	Perfil de acilcarnitinas (C8 acilcarnitina)	- - - - -
Aciduria orgánica metilmalónica	Metilmalonil-CoA	- - - - -
Aciduria orgánica propiónica	Propionil-CoA	- - - - -
Hipotiroidismo congénito	TSH neonatal	904903

Por otra parte, desde el 2000 se reconoce la necesidad de hacer seguimiento mediante indicadores, lo cual trae beneficios (2); en este sentido, se destaca que la cobertura de la tamización neonatal del hipotiroidismo llegó a cerca del 80 % entre el 2009 y el 2014 (14). Además, se reconoce la necesidad de hacer el seguimiento de los casos detectados mediante el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) (47). Sin embargo, solo alrededor del 52 % de los neonatos se somete a control para confirmación del diagnóstico (14), lo cual implica una pérdida de casos positivos con riesgo de desarrollar una discapacidad evitable y, por ende, la omisión de una acción moralmente obligatoria de beneficencia para prevenir un eventual daño (40).

En síntesis, en Colombia el enfoque de la tamización neonatal es similar al del Reino Unido en cuanto a la no maleficencia y a la beneficencia, pues se establece que se deben tamizar anomalías con un riesgo justificado y de beneficio directo para el neonato sujeto de la tamización. En cuanto a la autonomía, a pesar de los esfuerzos legislativos, hoy se acerca más al modelo de los Estados Unidos, ya que no se requiere un consentimiento específico para hacer la tamización neonatal. Sin embargo, hay consideraciones bioéticas propias del país que generan unos riesgos específicos (cuadro 4).

Cuadro 4. Consideraciones bioéticas afectadas por circunstancias locales y riesgos asociados

Consideraciones bioéticas	Riesgos asociados
Justicia: por un lado, se aprecia el enfoque utilitarista y, por otro, el enfoque de Estado garante de derechos.	Daños prevenibles (discapacidad) por inequidad de acceso a las pruebas disponibles solo a quien pueda pagarlas por no estar las anomalías incluidas en el panel de tamización neonatal
No maleficencia: hay alto riesgo de falsos positivos por la toma temprana de muestras para la detección del hipotiroidismo.	Daños psicosociales injustificados e, incluso, físicos por el estigma y la posible discriminación
Autonomía: no se reconoce el derecho a recibir información sobre la tamización neonatal o a autorizar o rechazar su realización, el uso de muestras o la revelación de resultados. Tampoco, hay alusión al acceso confidencial a los resultados ni a la privacidad de las muestras.	Daños prevenibles (discapacidad) debidos a pérdida de casos positivos en la tamización por la falta de comprensión de la comunidad y daños injustificados por discriminación
Beneficencia: no se aborda el asesoramiento especializado en la solicitud, el análisis y el seguimiento de las pruebas. Falta armonía en normas para la tamización y el seguimiento.	Daño por errores en la interpretación o en la comunicación de los resultados. Discapacidad evitable por no haberse realizado la tamización de reconocida eficacia

Discusión

La tamización neonatal se ha convertido en un asunto casi completamente genético sujeto al rápido aumento del conocimiento en este campo y al interés de la sociedad. Como se espera de una actividad originada en los desarrollos científicos, la evidencia empírica de sus beneficios y riesgos, así como la disponibilidad de recursos, son aspectos que se deben considerar en la implementación de las políticas pertinentes. Sin embargo, las consideraciones bioéticas pueden prevalecer a la hora de fijar políticas, no solo sobre los aspectos aceptados, sino también sobre los controversiales. En Colombia, se han esgrimido consideraciones bioéticas que responden a circunstancias locales que alteran la efectividad de la tamización neonatal por no considerar, en algunos casos, aspectos aceptados en el ámbito internacional y, en otros, incluso por falta de armonía entre las normas.

Actualmente, se acepta la evaluación de anomalías basada en la certeza del beneficio para el neonato sujeto a la tamización. Sin embargo, al aumentar el número de anomalías evaluadas, también se incrementa el número de falsos positivos, lo que ocasiona ansiedad en los padres, un efecto que no necesariamente desaparece al descartarse el diagnóstico (16). Es así como el equilibrio entre los beneficios y los riesgos de la evaluación de muchas de las nuevas anomalías incluidas en el panel de tamización se ha hecho más fino (49). En algunas ocasiones, dicho equilibrio no va en una sola dirección, por lo que los enfoques alternativos a la tamización obligatoria podrían mejorar el impacto de los programas (50).

Además, en la implementación de la tamización neonatal de cualquier anomalía, se considera la disponibilidad de los recursos financieros, de los servicios clínicos y de los sistemas de evaluación de los resultados (50). En este contexto, los criterios de Wilson y Jungner se presentan como la referencia para determinar las anomalías que deben tamizarse. Sin embargo, no parece haber una forma universalmente aceptada de usarlos o derivar de ellos herramientas de decisión objetivas (33). Los análisis de costo-efectividad solo indican qué tanto se estaría dispuesto a pagar para salvar la vida de un menor, pero, en últimas, las decisiones sobre la tamización generalmente están motivadas por factores emocionales, alianzas y compromisos morales (51). En consecuencia, frente a la tamización neonatal se consideran aspectos bioéticos congruentes con el derecho de referencia contenido en las declaraciones internacionales (52).

La tamización de la enfermedad de células falciformes, la cual es la anomalía más frecuente en algunos grupos étnicos, se hace a toda la población tanto en los Estados Unidos como en el Reino Unido, incluso en contra de las consideraciones económicas, pues se tiene en cuenta la equidad en el acceso, consideración bioética relacionada con el principio de justicia (37). Asimismo, se reconoce la necesidad de minimizar los falsos positivos para rescatar el principio de no maleficencia, y en aras de una correcta interpretación, comunicación y buenos resultados, se considera apropiado hacer seguimiento (36) y contar con asesoramiento médico especializado con el fin de salvaguardar el principio de beneficencia (15,21). En cuanto al principio de autonomía, en el Reino Unido y en los Estados Unidos se brinda a los padres la opción del disentimiento informado (4,15).

La opción de rechazar la tamización neonatal no se critica dada la poca probabilidad de obtener resultados positivos (4), rechazo que sería discutible solo cuando se tenga una razón específica y de peso sobre el riesgo de que se presente una discapacidad evitable. En relación con el disentimiento, también se considera éticamente apropiado hacer la tamización neonatal si los padres no hacen explícita su negativa una vez hayan sido debidamente ilustrados (34). Por ello, la mayor limitación para un disentimiento informado, es que no se hagan los esfuerzos suficientes para dar la información que permita tomar la decisión (53) y, en consecuencia, sería recomendable incluir en las normas la obligación de proveerla, incluyendo el propósito (beneficios y riesgos), y la posibilidad de hacer una prueba confirmatoria si los resultados son positivos (3) y de utilizar los resultados o las muestras residuales en investigación.

En cuanto al número de anomalías objeto de la tamización, no se puede desconocer la influencia de algunos sectores de la sociedad en la adición de nuevas pruebas (3). En este contexto, parece recomendable que un ente especializado analice cada anomalía propuesta para la tamización

considerando, en primer lugar, la evidencia de un adecuado equilibrio entre los riesgos y los beneficios. En el caso de que no haya un beneficio directo, deberá garantizarse que la evaluación no vulnere los derechos del neonato y que esta beneficie a otros individuos (54). Por el contrario, el no tamizar anomalías con posibilidad de tratamiento incumpliría con el principio de beneficencia, moralmente obligatorio para prevenir un daño (40).

Por otra parte, dados los vacíos en el derecho de referencia, debe concluirse que no hay acuerdo en las políticas públicas con respecto a algunas consideraciones bioéticas. Es el caso de la controversia sobre si debe haber un consentimiento informado específico para cada anomalía o si debe brindarse acceso a información general o, por el contrario, detallada. Sucede lo mismo con otra consideración bioética, la confidencialidad, con respecto a la cual se aprecia la falta de un enfoque integral (55). Por una parte, los registros son anónimos y, por ejemplo, en el Reino Unido se hace explícito el procedimiento para manejar los datos sin identificación personal, pero, por otra, la información del menor es frecuentemente revelada por los padres en contextos sociales como el escolar, lo cual ocasiona un gran riesgo de discriminación. En este sentido, se ha planteado el estudio de medidas como el no comunicar los resultados al médico tratante o a los padres del menor sobre aquellas anomalías cuya comprensión sea aún limitada (22) e, incluso, evitar la realización de pruebas como las de detección de portadores, hasta que el niño tenga la edad para autorizarlas (29).

Otra consideración bioética concierne a la privacidad de las muestras residuales, cuyos usos aceptados corresponden al control de la calidad técnica, el refinamiento de las pruebas y su utilización clínica (36). Estas también pueden utilizarse en la investigación, uso frente al cual la población ha expresado su aquiescencia (56), aunque existe la preocupación de que en las normas no se deja explícito si los padres deben conocer y consentir esta actividad o no (53). En este sentido, las políticas deben considerar la adecuada retención y recuperación de las muestras, su codificación para que se mantenga la privacidad y, también, para poder acceder a la fuente en caso de ser necesario (53). Además, debe considerarse el tipo de almacenamiento: a corto plazo, es decir, menos de tres años para usos estándar, y a largo plazo, incluso hasta que la persona tenga más de 18 años, lo cual facilita la investigación en salud pública (39).

En el ámbito colombiano, en que los aspectos bioéticos se consideran parcial y separadamente, parece recomendable contar con normas de la mayor jerarquía que no solo traten aisladamente aspectos bioéticos como el consentimiento informado, sino que también incorporen consideraciones aceptadas internacionalmente que armonicen tanto las normas de menor rango como las que se enfocan en los principios de justicia. La aplicación coherente de los principios materiales de justicia evita que un país enfrente mayores costos y mayor número de ciudadanos desprotegidos (57). Además, la armonización de las normas debe permitir la real implementación de la tamización, y el respeto de los principios de beneficencia y no maleficencia. Ello proporcionaría una detección eficaz basada en propuestas técnicas como la “Guía de práctica clínica de detección de anomalías congénitas en el recién nacido” y un uso eficiente de recursos que evite la inclusión de anomalías solo por presión de grupos interesados. Asimismo, se rescataría el principio de autonomía, con lo cual se contribuiría a la eficiencia mediante la obligatoriedad de suministrar información para mejorar la comprensión y disminuir la pérdida de casos positivos, como está sucediendo.

En conclusión, las consideraciones bioéticas prevalecen algunas veces sobre los modelos científicos de decisión en la formulación de las políticas públicas de tamización neonatal y se relacionan con las diferentes formas de llevarla a cabo en los países (58). En este contexto, es necesaria la reflexión en torno a los fundamentos bioéticos para fijar las políticas públicas frente a esta actividad y para resolver aspectos controversiales. La tamización neonatal es una actividad con el potencial de revelar la constitución genética de cada individuo, por lo que debe ser objeto de normas de mayor jerarquía que articulen las actividades de atención en salud con los principios bioéticos.

Referencias

1. **Raho JA.** The changing moral focus of newborn screening, an ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Newborn screening: An international survey 2008. Washington, D.C. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2014; Disponible en: https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/559379/the%20changing%20moral%20focus%20of%20newborn%20screening%20-%20appendix%20-%20joseph%20raho.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. **Ministerio de Salud de Colombia.** Resolución número 412 de 2000. Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2016. Disponible en: http://www.saludcolombia.com/actual/htmlnormas/Res412_00.htm
3. **Fleischman AR, Lin BK, Howse JL.** A commentary on the President's Council on Bioethics report: The changing moral focus of newborn screening. Genet Med. 2009;11:507-9. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a9d66c
4. **Friedman L, Saal H, David K, Anderson R.** Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Genet Med. 2013;15:234-45. https://doi.org/10.1038/gim.2012.176
5. **Bejarano D.** El cisne negro. El impacto de lo altamente improbable. Revista Científica Guillermo de Ockham. 2013;11:229-32.
6. **Flyvbjerg B.** Five misunderstandings about case-study research. Qual Inq. 2006;12:219-45. https://doi.org/doi:10.1177/1077800405284363
7. **Platt J.** Case Study. The SAGE handbook of social science methodology London: Sage; 2007. https://doi.org/10.4135/9781848607958.n6
8. **Koopmans J, Ross LF.** Does familiarity breed acceptance? The influence of policy on physicians' attitudes toward newborn screening programs. Pediatrics. 2006;117:1477-85. https://doi.org/10.1542/peds.2005-1990
9. **Koopmans J, Hiraki S, Ross LF.** Attitudes and beliefs of pediatricians and genetic counselors regarding testing and screening for CF and G6PD: Implications for policy. Am J Med Genet A. 2006;140:2305-11. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31463
10. **Barráez C.** Principios teóricos operativos para orientar la reflexión bioética clínica en la atención neonatal. En: León-Correa FJ, editor. Bioética global, y debates al inicio y fin de la vida en Latinoamérica, 20 años de FELAIBE. Viña del Mar: FELAIBE; 2011. p. 92-100.
11. **Cifuentes RA, Rojas-Villarraga A, Anaya JM.** Human leukocyte antigen class II and type 1 diabetes in Latin America: A combined meta-analysis of association and family-based studies. Hum Immunol. 2011;72:581-6. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.03.012
12. **Uribe J.** La investigación documental y el estado del arte como estrategias de investigación en ciencias sociales. La investigación en Ciencias Sociales: estrategias de investigación. Bogotá: Universidad Piloto de Colombia; 2011.
13. **Buendía L, González D, Gutiérrez J, Pelgajar M.** Modelos de análisis de la investigación educativa. Sevilla: Ediciones Alfar; 1999.
14. **Bermúdez AJ, Valera D, Robayo D, Ascencio A, Ching R.** Desarrollo de la tamización neonatal en Colombia: espectrometría de masas en tándem. Pediatría. 2015;42:47-54. https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2015.07.006
15. **Public Health England.** Data Collection and Performance Analysis Report Newborn Blood Spot Screening in the UK, 2014. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2015. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456183/2013-14_Data_Collection_and_Performance_Analysis_report.pdf

16. **Elliman D.** Ethical aspects of the expansion of neonatal screening programme due to technological advances. Clin Chem Lab Med. 2012;50:999-1002. https://doi.org/10.1515/cclm.2011.761

17. **Campos D.** Neonatal screening by tandem mass spectrometry: An update. Rev Panam Salud Pública. 2010;27:309-17. https://doi.org/S1020-49892010000400010

18. **Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, *et al.*** The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test 2014. Fecha de consulta: 27 de diciembre de 2015. Disponible en: http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=455

19. **Pollitt RJ.** The development of the British newborn screening programme: Committees, policies, and procedures. Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 2013;161:268.

20. **Kerruish NJ, Robertson SP.** Newborn screening: New developments, new dilemmas. J Med Ethics. 2005;31:393-8. https://doi.org/10.1136/jme.2004.008219

21. **UK Newborn Screening Programme Centre.** Health Professional Handbook: A guide to newborn blood spot screening for healthcare professionals 2012. Fecha de consulta: 28 de octubre de 2015. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/390977/Health_Professional_Handbook_2012_v1.0_December_2012.pdf

22. **President's Council on Bioethics.** The changing moral focus of newborn screening, 2008. Washington, D.C. Fecha de consulta: 7 de noviembre de 2014. Disponible en: https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/559367/Newborn%20Screening%20for%20the%20web.pdf?sequence=1&isAllowed=y

23. **Lewis MH, Goldenberg A, Anderson R, Rothwell E, Botkin J.** State laws regarding the retention and use of residual newborn screening blood samples. Pediatrics. 2011;127:703-12. https://doi.org/10.1542/peds.2010-1468

24. **Arn PH.** Newborn screening: Current status. Health Aff (Millwood). 2007;26:559-66. https://doi.org/10.1377/hlthaff.26.2.559

25. **Ross LF.** Ethical and policy issues raised by expanding newborn screening. Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 2013;161:270.

26. **Fost N.** Informed consent should be a required element for newborn screening, even for disorders with high benefit-risk ratios. J Law Med Ethics. 2016;44:241-55. https://doi.org/10.1177/1073110516654118

27. **Rodney-Howell R, Lloyd-Puryear MA.** Newborn screening policy development: The Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Mol Genet Metab. 2011;102:S21-S2. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.073

28. **Therrell BL, Williams D, Johnson K, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Ramos LR.** Financing newborn screening: Sources, issues, and future considerations. J Public Health Manag Pract. 2007;13:207-13.

29. **Almond B.** Genetic profiling of newborns: Ethical and social issues. Nat Rev Genet. 2006;7:67-71. https://doi.org/10.1038/nrg1745

30. **Olney RS, Moore CA, Ojodu JA, Lindegren ML, Hannon WH.** Storage and use of residual dried blood spots from state newborn screening programs. J Pediatr. 2006;148:618-22. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.053

31. **Public Health England.** Code of practice for the retention and storage of residual newborn blood spots, 2005. Fecha de consulta: 18 de octubre de 2015. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/415981/Code_of_Practice_for_the_Retention_and_Storage_of_Residual_Blood_Spots.pdf

32. **Therrell BL, Johnson A, Williams D.** Status of newborn screening programs in the United States. Pediatrics. 2006;117:S212-52. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2633C

33. **Pollitt RJ.** International perspectives on newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2006;29:390-6. https://doi.org/10.1007/s10545-006-0259-2

34. **Kemper AR, Fant KE, Clark SJ.** Informing parents about newborn screening. Public Health Nurs. 2005;22:332-8. https://doi.org/10.1111/j.0737-1209.2005.220408.x

35. **Parker H, Qureshi N, Ulph F, Kai J.** Imparting carrier status results detected by universal newborn screening for sickle cell and cystic fibrosis in England: A qualitative study of current practice and policy challenges. BMC Health Serv Res. 2007;7:203. https://doi.org/10.1186/1472-6963-7-203

36. **Hoff T, Ayoob M, Therrell BL.** Long-term follow-up data collection and use in state newborn screening programs. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161:994-1000. https://doi.org/10.1001/archpedi.161.10.994

37. **Hinton CF, Grant AM, Grosse SD.** Ethical implications and practical considerations of ethnically targeted screening for genetic disorders: The case of hemoglobinopathy screening. Ethn Health. 2011;16:377-88. https://doi.org/10.1080/13557858.2010.541902

38. **Grosse SD, Olney RS, Baily MA.** The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: A critique. Appl Health Econ Health Policy. 2005;4:239-47.

39. **Therrell BL Jr, Hannon WH, Bailey DB Jr, Goldman EB, Monaco J, Norgaard-Pedersen B, *et al.*** Committee report: Considerations and recommendations for national guidance regarding the retention and use of residual dried blood spot specimens after newborn screening. Genet Med. 2011;13:621-4. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182147639

40. **Beauchamp T, Childress JF.** Beneficence. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2009. p. 202-48.

41. **Congreso de la República de Colombia.** Ley 1098 de 2006. Fecha de consulta: 16 de junio de 2016. Disponible en: http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=22106

42. **Ministerio de Salud de Colombia.** Resolución 3384 de 2000. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%93N%203384%20DE%202000.pdf

43. **Congreso de la República de Colombia.** Ley 1392 de 2010. Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2014. Disponible en: http://www.ins.gov.co/normatividad/Leyes/LEY%201392%20DE%202010.pdf

44. **Ruíz J, Romero R, Buitrago A.** Guía de práctica clínica detección de anomalías congénitas en el recién nacido, 2013. Bogotá, Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes_AC.pdf

45. **National Health Service UK.** A laboratory guide to newborn screening in the UK for congenital hypothyroidism, 2014. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.bsped.org.uk/clinical/docs/CHTLabGuideFebruary2014.pdf

46. **Ministerio de Salud de Colombia.** Resolución 13437 de 1991. Fecha de consulta: 31 de agosto de 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%2013437%20DE%201991.pdf

47. **Ministerio de la Protección Social de Colombia.** Resolución 3518 de 2006. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.ins.gov.co/normatividad/Decretos/DECRETO%203518%20DE%202006.pdf

48. **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.** Resolución 5521 de 2013. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=60055

49. **Potter BK, Avard D, Wilson BJ.** Newborn blood spot screening in four countries: Stakeholder involvement. J Public Health Policy. 2008;29:121-42. https://doi.org/10.1057/palgrave.jphp.3200161

50. **Wilfond BS, Parad RB, Fost N.** Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: Implications for policy decisions. J Pediatr. 2005;147:S109-13. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.019

51. **Lantos JD.** Dangerous and expensive screening and treatment for rare childhood diseases: The case of Krabbe disease. Dev Disabil Res Rev. 2011;17:15-8. https://doi.org/10.1002/ddrr.133

52. **Cifuentes RA.** Consideraciones bioéticas del tamizaje neonatal: pautas para su regulación integral. Rev Latinoam Bioet. 2015;16:154-73. https://doi.org/10.18359/rlbi.1445

53. **Botkin JR, Goldenberg AJ, Rothwell E, Anderson RA, Lewis MH.** Retention and research use of residual newborn screening bloodspots. Pediatrics. 2013;131:120-7. https://doi.org/10.1542/peds.2012-0852

54. **UNESCO.** Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos, 1997. Fecha de consulta: 9 de febrero de 2015. Disponible en: http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990so.pdf.

55. **Hoff T, Hoyt A, Therrell B, Ayoob M.** Exploring barriers to long-term follow-up in newborn screening programs. Genet Med. 2006;8:563-70. https://doi.org/10.109701.gim.0000237790.54074.3d

56. **Duquette D, Langbo C, Bach J, Kleyn M.** Michigan BioTrust for Health: Public support for using residual dried blood spot samples for health research. Public Health Genomics. 2012;15:146-55. https://doi.org/10.1159/000336565

57. **Beauchamp T, Childress JF.** Justice. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2009. p. 249-301.

58. **Pollitt RJ.** New technologies extend the scope of newborn blood-spot screening, but old problems remain unresolved. Acta Paediatr. 2010;99:1766-72. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01950.x

ARTÍCULO ORIGINAL

Vivencias de los padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o con malformaciones anorrectales, bajo seguimiento después de la cirugía

Luis Mauricio Figueroa[1], Mercy Soto[2], Jaime Martínez[1]

[1] Programa de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia
[2] Programa de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Pereira, Colombia

Introducción. La enfermedad de Hirschsprung y las malformaciones anorrectales son enfermedades que afectan a los niños y comprometen su vida desde el nacimiento, por lo que su diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales. Las comorbilidades que implican a largo plazo llevan a los padres y cuidadores a situaciones que pueden generar graves complicaciones para el niño si no se cuenta con el acompañamiento adecuado.
Objetivo. Describir y analizar las vivencias de los padres de niños con enfermedad de Hirschsprung o malformaciones anorrectales bajo seguimiento tras haber sido sometidos a cirugía.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio cualitativo con un enfoque fenomenológico mediante entrevistas a cinco padres de niños con enfermedad de Hirschsprung y a otros cinco de niños con malformaciones anorrectales.
Resultados. Se encontraron experiencias comunes, de las cuales surgieron los siguientes temas: a) el diagnóstico difícil, debido a los sentimientos y al impacto generados por la noticia, situación que no siempre es detectada tempranamente por el personal de salud; b) el tratamiento, el cual provoca aislamiento social por las hospitalizaciones y la presencia de una ostomía, además de que los recursos se concentran en el niño en detrimento del hogar; se requiere capacidad de afrontamiento para lograr la reparación quirúrgica definitiva, y c) el contexto, ya que las instituciones de salud pueden convertirse en barreras; además, el personal de salud debe disponer de mayor educación al respecto y son necesarias las redes de apoyo social.
Conclusión. Las vivencias reflejan que el diagnóstico, el tratamiento y el contexto generan un gran impacto en las vidas de los padres o cuidadores de niños con estas condiciones.

Palabras clave: malformaciones anorrectales/diagnóstico; enfermedad de Hirschsprung/diagnóstico; cuidadores; cirugía.

Experiences of parents and/or caretakers of children with Hirschsprung's disease or anorectal malformations during follow-up after pediatric surgery

Introduction: Hirschsprung's disease and anorectal malformations are pathologies that affect the pediatric population and compromise life from birth, making diagnosis and early treatment essential. The comorbidities they lead to in the long-term take parents and caretakers to situations that, without proper accompaniment, can generate serious complications in the child.
Objective: To describe the meaning of the experiences of parents of children with Hirschsprung's disease or anorectal malformations who have had surgical treatment and are being followed-up.
Materials and methods: This was a phenomenological qualitative research carried out through interviews with five parents of children with Hirschsprung's disease and five parents of children with anorectal malformations.
Results: We found common experiences from which the following topics emerged: a) Difficult diagnosis, which involves the feelings and the impact generated by receiving this news; for health personnel it is not always a situation that is identified early; b) treatment: Social isolation due to hospitalizations and the presence of an ostomy, in addition to the channeling of resources for the child at the expense of those of the home; coping skills are required to achieve definitive surgical repair; and c) context: Health institutions may become barriers and health personnel must have more education in this regard; social support networks are necessary.
Conclusion: The experiences reflected that diagnosis, treatment, and context generated great impact on the lives of parents and/or caretakers of children with these pathologies.

Key words: Anorectal malformations/diagnosis; Hirschsprung disease/diagnosis; caregivers; surgery.

Recibido: 28/09/17
Aceptado: 09/08/18
Publicado: 09/08/18

Citación:
Figueroa L, Soto M, Martínez J. Vivencias de los padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o con malformaciones anorrectales, bajo seguimiento después de la cirugía. Biomédica. 2018;39:147-56
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3927

Correspondencia:
Luis Mauricio Figueroa, Villa Sol MB, Carrera 19 No 94-96, C. 19, Pereira, Colombia
Teléfonos: (576) 321 3465 y (313) 737 1166
luis.figueroa@uam.edu.co

Contribución de los autores:
Luis Mauricio Figueroa y Mercy Soto: concepción y diseño del estudio, recolección y análisis de la información y redacción del manuscrito
Jaime Martínez: adquisición, análisis e interpretación de los datos

Financiación:
La investigación fue financiada por la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas y por la Universidad Libre, seccional Pereira.

Conflicto de intereses:
Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

La enfermedad de Hirschsprung es una alteración del desarrollo del sistema nervioso entérico, que se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en una longitud variable del intestino, lo que ocasiona una obstrucción funcional (1). Después del nacimiento, los infantes afectados presentan tempranamente signos y síntomas de obstrucción intestinal (2,3); su incidencia es de uno en 5.000 nacidos vivos, siendo la aganglionosis confinada al intestino recto-sigmoides, conocida como de segmento corto, la más frecuente (2,3).

Más de las dos terceras partes de los pacientes con esta condición se diagnostican durante el periodo neonatal y casi el 95 % antes del año de edad (4,5). En el grupo restante los episodios que se manifiestan, como retardo en la expulsión de meconio, distensión abdominal y poca tolerancia a la alimentación, suelen ser erróneamente interpretados por el personal de salud como estreñimiento, en tanto que los eventos de infecciones gastrointestinales recurrentes y vómito por enterocolitis no se detectan oportunamente (6), lo cual expone a los pacientes a morbilidad preoperatoria y posoperatoria (7).

En los casos de diagnóstico tardío, la mayoría de las veces se impone un tratamiento por etapas, lo que somete al paciente a una colostomía y a su posterior cierre, situaciones que conllevan aumento en la morbilidad y la mortalidad (8) y, además, alteraciones del comportamiento y del entorno social, familiar y económico, entre otros, que al final deterioran la calidad de vida del paciente y la del grupo familiar (9). Por ello, es ideal practicar la reparación tan temprano como sea posible, de la manera menos invasiva y en una sola intervención (1).

Otras enfermedades colorrectales frecuentes que afectan a los neonatos, son las malformaciones anorrectales, grupo de anomalías que representa un componente importante de la práctica quirúrgica pediátrica, con una incidencia de 1:1.500 a 1:5.000 nacidos vivos y una presentación clínica variable, desde formas menos complejas a situaciones que se convierten en un reto que requiere cirugías en varias etapas (1). Dado su amplio espectro, existen diferentes formas de presentación en los niños, las cuales pueden afectar, además del ano y el recto, las vías genitales y urinarias, y determinan que unos pacientes tengan un excelente pronóstico y otros presenten un serio compromiso de la funcionalidad con pobres resultados a largo plazo (1).

A pesar del examen físico de rutina después del parto, en la literatura médica se han llegado a reportar elevados porcentajes, entre el 26 y el 57,9 %, de casos de diagnóstico tardío de estas malformaciones (10,11). El retardo se define como el diagnóstico después de 24 horas del nacimiento o la remisión a un centro de referencia de tercer nivel después de más de 24 horas del diagnóstico, con lo cual se incrementan la morbilidad y la mortalidad (11); la mayoría de estos pacientes presenta síntomas obstructivos (86 %), de distensión abdominal (57 %) y retardo en el paso del meconio (29 %) (12). El retraso en el diagnóstico puede llevar a complicaciones evitables del orden del 19 % e, incluso, una mortalidad de hasta el 4 % (13), por lo que son esenciales la práctica de un buen examen perineal y la educación del personal de salud para evitar estas situaciones (11,14).

Partiendo de las experiencias de los pacientes y de sus padres o cuidadores, durante las últimas dos décadas han surgido en diferentes partes del mundo instituciones orientadas a brindar apoyo, información y educación a los pacientes y a su grupo familiar, lo cual ha permitido el desarrollo de diversas estrategias de colaboración entre padres y pacientes, de un lado, y el personal de salud, del otro, con probados beneficios para todos en los campos de acción común (15-19).

El objetivo de este trabajo fue describir el significado de las vivencias de los padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o malformaciones anorrectales, bajo seguimiento por haber sido sometidos a tratamientos quirúrgicos.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio cualitativo con enfoque fenomenológico e interpretativo, siguiendo la perspectiva propuesta por Merleau Ponti (20), para develar mediante entrevistas a profundidad con los padres de niños afectados por la enfermedad de Hirschsprung o por malformaciones anorrectales, sus vivencias en cuanto al diagnóstico, el tratamiento y el contexto familiar y social.

Se tuvieron en cuenta los criterios éticos y bioéticos contenidos en la Declaración de Helsinki de 1964 para investigaciones con seres humanos y en la Resolución 8430 de 1993 adoptada por el Ministerio de Salud, y se obtuvo el aval del Comité de Bioética de la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas.

Se aplicó un muestreo intencional y se invitó a participar en el estudio a padres o cuidadores de niños con enfermedad de Hirschsprung o malformaciones anorrectales, bajo seguimiento después de la cirugía, que cumplían con los criterios de inclusión: ser mayor de edad, convivir en forma permanente con el niño, poseer las condiciones físicas y mentales para responder a las entrevistas, aceptar la participación voluntaria en el estudio y firmar el consentimiento informado.

Los participantes se seleccionaron de las bases de datos de un servicio de cirugía pediátrica y se acordaron visitas domiciliarias para hacer las entrevistas a profundidad hasta captar el fenómeno, es decir, la experiencia de los aspectos significativos, y descubrir un patrón predecible y consistente a partir de la información aportada por todos los participantes, que se evidenciara eventualmente en unidades de significado para cada tema (21). Se logró la participación de diez padres de familia, cinco para cada enfermedad.

Las entrevistas a profundidad se hicieron mediante preguntas centradas en las vivencias de los participantes como padres o cuidadores de niños con estas condiciones. Las entrevistas se llevaron a cabo en espacios privados y, tras un acercamiento para introducir la conversación, se les solicitó que contaran su experiencia como padres o cuidadores del niño en los momentos del diagnóstico y el tratamiento, así como para sobrellevar la enfermedad de sus hijos en el contexto social. Los diferentes aspectos se fueron entrelazando en un diálogo tranquilo y abierto en el cual los participantes pudieron expresar libremente sus vivencias. Para salvaguardar la identidad de los participantes, se les asignó un código (iniciales de los nombres y números) en secuencia, y las entrevistas se transcribieron posteriormente. Mediante un proceso de lectura y relectura, se descubrieron las estructuras latentes de los contenidos para captar el significado de las experiencias e integrar los hallazgos reveladores de aspectos que trascendían la apariencia de las cosas (22).

Según lo propuesto por Castillo, *et al.* (21), se aplicaron los siguientes criterios de rigor: credibilidad, en la medida en que los participantes reconocieron como verdaderos los hallazgos reportados por los investigadores; auditoría, ya que se elaboró un registro con la documentación completa de las

grabaciones, las transcripciones, las notas de campo y los análisis realizados, y transferibilidad o aplicabilidad, es decir, la posibilidad de aplicar los resultados a otras poblaciones en contextos similares, para lo cual se describieron detalladamente los hallazgos que sirven de respaldo a cada tema.

Resultados

Las entrevistas giraron en torno a los momentos vividos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento, y el contexto familiar y social.

Diagnóstico: "Momento muy difícil e inesperado". Al referirse al diagnóstico, los participantes manifestaron haber vivido esta situación como un "momento muy difícil" por enfrentarse a una enfermedad desconocida, no solo por ellos, sino por el personal de salud, pues percibieron las dificultades para hacer un diagnóstico oportuno.

Debido al desconocimiento de la enfermedad de Hirschsprung y de las malformaciones anorrectales, les fue difícil aceptar el diagnóstico, ya que no habían escuchado antes los términos en los que se les habló y, además, fue inesperado saber que sus niños tenían una enfermedad o malformación que afectaba sus vidas.

"Eso fue un momento muy difícil porque no sabía qué era eso, nunca había escuchado esa palabra: ano imperforado. Es más, yo no conocí a nadie que tuviera lo mismo que mi bebé; yo los vine a conocer fue acá, cuando mi bebé estaba hospitalizada".

"La niña tenía 15 días de nacida y fuimos nuevamente a consulta porque ella no había defecado y el neonatólogo me dijo: 'Sí, ella tiene un megacolon o síndrome de Hirschsprung, pero tranquila, le hacemos una colostomía y cuando tenga 10 meses la operamos'… Yo lo miraba asombrada, desconcertada... y yo decía, es que no estoy comprendiendo, no estoy asimilando esto, y mi hermana me miraba y me decía ¿este señor qué es lo que está diciendo?".

Además, los padres contaron que, en los exámenes realizados durante el embarazo, no se había detectado ninguna alteración que los alertara sobre la condición de su bebé, lo que aumentó el desconcierto.

"Porque uno siempre se pregunta: ¿y por qué nació así?"

"Pero yo siempre decía ¿por qué me había tocado a mí?, ¿qué habíamos hecho mal? porque a tantas personas le nacen bien y ¿por qué me tocó a mí? Eso fue inesperado".

Asimismo, los padres consideraron que establecer el diagnóstico fue difícil para el personal de salud, y que no fue oportuno, ya que en ninguno de los diez casos se hizo en el momento del nacimiento y algunos bebés fueron enviados a casa sin que hubieran expulsado el meconio. Además, los participantes refirieron que hubo falencias en el momento de comunicarles el diagnóstico, pues el lenguaje técnico empleado no facilitó que comprendieran y asimilaran la situación que tenían que afrontar.

"La bebé no hizo meconio, yo salí de la clínica, me dijeron que si no defecaba, regresara para estimularla; al día siguiente al consultar la manipularon y lograron que pasara meconio, pero seguía sin hacer espontáneamente. Después de múltiples consultas, contestaron: vamos

entonces a hacerle una radiografía para descartarle un megacolon y ya luego con el pediatra se dieron cuenta del diagnóstico".

"Bueno en el momento no nos dimos cuenta, porque nadie lo miró, nadie tomó esa precaución, inclusive, lo revisaron y me dijeron que el bebé estaba muy bien, pero no se tomó la precaución de mirarle la colita y darse cuenta que no tenía ano".

Tratamiento: "entre el dolor, la lucha, la tristeza y la esperanza".

Inmediatamente después de que los padres recibieron la noticia del diagnóstico, se les informó que sus bebés debían ser sometidos a un procedimiento quirúrgico de urgencia que en la mayoría de los casos implica una colostomía, lo cual generó en ellos sentimientos de dolor. Además, para el cuidado de sus hijos requerían insumos médicos que el sistema de salud no autoriza con facilidad, lo que provocó su enojo y angustia por la lucha constante para conseguir el tratamiento necesario para los niños. Asimismo, durante la evolución de la enfermedad, experimentaron tristeza por las recaídas a causa de las enterocolitis, que ocasionaron múltiples hospitalizaciones.

Los participantes enfrentaron con angustia las experiencias vividas durante las etapas del diagnóstico y el tratamiento, lo cual se acentuó en el momento del egreso, dada la ausencia de profesionales que les brindaran educación sobre los cuidados que debían prestarle a sus niños en el hogar. Por ello, regresaron a casa llenos de temores sobre el seguimiento, la dieta, la colostomía, el manejo de la herida y las dilataciones anales, aspectos que requerían atención por parte de los profesionales y las instituciones.

"Fue muy doloroso cuando me dijeron que le tenían que hacer una colostomía, él apenas empezando a vivir y ya con una cirugía… Yo me asusté mucho porque ver la colostomía era como verle los intestinos".

Enfrentarse a la colostomía de sus bebés fue algo doloroso, ya que pensaban que la exposición de los intestinos exigía limpiarlos y eso podía causarles daño. Además, los niños y sus madres experimentaron aislamiento social, pues el olor y la necesidad de limpieza frecuente hacía incómodo estar fuera de la casa.

"Siempre fue incómodo… había que cambiarle la colostomía... y así, cómo salíamos a la calle".

"Uno se va aislando y se va olvidando de uno, yo siento que todo pasa a segundo plano porque tengo que cuidarlo".

Los padres refirieron que sus hijos afectados por estas condiciones requirieron incontables hospitalizaciones, tanto por las intervenciones quirúrgicas como por las complicaciones derivadas del tratamiento y de la enfermedad.

"Las hospitalizaciones han sido incontables, por las crisis que le daban..., los médicos decían que tenía enterocolitis".

"Como ella tenía un solo orificio…, es decir, una cloaca, le daban muchas infecciones en la orina… Una vez estuvimos dos meses hospitalizados".

Para los padres estas enfermedades generaron un alto costo económico, ya que debieron asumir los gastos de muchos insumos necesarios que no los cubre el sistema de salud; asimismo, en ocasiones, el manejo interdisciplinario

requerido no estaba disponible en las instituciones y les correspondió a las familias cubrir los costos adicionales de las consultas con especialistas, así como los desplazamientos a otras ciudades en algunos casos.

“Tuvimos problemas para que nos dieran las barreras y las bolsas para la colostomía, incluso nos tocaba comprarlas y eran cosas muy costosas”.

“Mi niña nació con una cloaca, y necesitaba citas con el nefrólogo porque además tenía reflujo del riñón derecho y las citas eran en otra ciudad, varias veces tuvimos que asumir el costo porque la clínica no contaba con uno y la niña necesitaba urgente la consulta”.

Según los padres, las instituciones de salud se convirtieron en una barrera para la atención prioritaria que requerían sus hijos. Percibían que las autorizaciones de procedimientos, hospitalizaciones y dotación de los insumos necesarios para cumplir con el tratamiento, no eran oportunas y, en ocasiones, tuvieron que recurrir a mecanismos jurídicos para garantizar la prestación del servicio, lo que consideraron como una ‘lucha’ por el bienestar de su hijo.

“Se demoraban mucho para autorizar las cirugías”.

“No me autorizaban la entrega de los dilatadores, no sabían qué era eso. Todo es demorado para que lo autoricen”.

“Recurrimos a recursos jurídicos que obligaran a que las necesidades de atención e insumos fueran cubiertas”.

A pesar de su incertidumbre, los padres eran conscientes de la necesidad de afrontar la situación y lograr la recuperación de sus hijos, aferrándose a los profesionales que los atendían con empatía, como los cirujanos, quienes les explicaron en qué consistía el diagnóstico, cuáles eran los retos del tratamiento, los cuidados requeridos, los compromisos que debían asumir frente al seguimiento y, además, trabajaron de manera coordinada con un equipo interdisciplinario que acompañó a las familias. Por ello, los padres los consideraban personas dignas de confianza que les permitían mantener la esperanza.

“Él era muy claro… todo lo explicaba, nos decía qué iba a pasar y eso nos daba confianza”.

Por último, los padres desarrollaron la capacidad de afrontamiento que les permitió concentrar sus esfuerzos para lograr el objetivo de la recuperación, representada para ellos en la reparación quirúrgica definitiva y la garantía de una vida lo más funcional posible para sus hijos.

“Tenemos que seguir adelante para encontrar la luz al final del túnel”.

“Cuando le hicieron el ano y le cerraron la colostomía, ya se siente uno feliz”.

Contexto: “se requiere de apoyo social para compartir las experiencias”.

El apoyo social es un medio importante para brindar y recibir ayuda, y permite el intercambio de conocimientos a partir de la experiencia vivida por otros padres que enfrentan una situación similar, por lo que los participantes consideraron que esta es una forma de motivación y apoyo para superar las angustias propias del diagnóstico y del tratamiento.

“Es aterrador, pensar que lo vamos a traer para la casa; bueno, cuando uno está en la clínica, está con médicos y enfermeras, lo que más me aterraba era el manejo en la casa”.

“Fue horrible hacerle las dilataciones, eso me pareció estresante, pensar que podría hacerle daño. Pero el esposo mío siempre estuvo ahí conmigo diciéndome, el bebé nos necesita porque él va a depender de nosotros dos. Él siempre estaba allí conmigo y eso me ayudó mucho para seguir adelante”.

La familia, como primera línea de apoyo social, es el medio más cercano y, por ello, es necesario educar a sus integrantes en el cuidado de la enfermedad para fortalecer el vínculo familiar que facilite el intercambio de las ayudas requeridas para el bienestar del niño.

“Es importante contar las experiencias vividas, que brinden orientación… y compartirlas para contarles que mi niño tuvo una colostomía y explicarles cómo es el cuidado… Uno tiene que darle apoyo a la gente para que lo enfrenten, así como lo hemos enfrentado nosotros; que no es fácil, pero se puede lograr la recuperación del niño”.

Los padres percibieron que ayudar a otros en situación similar era una forma de agradecer la recuperación de sus hijos y de dar ejemplo y motivación, por lo cual consideraron necesarias las redes de apoyo social.

Discusión

Los padres de niños con enfermedad de Hirschsprung o con malformaciones anorrectales, comparten situaciones y experiencias de las cuales surgen temas comunes que permiten describir el fenómeno vivido y que estuvieron presentes en los participantes del estudio.

Tal como lo describen Peña, *et al.* (1), los padres mencionaron su felicidad y las grandes expectativas y esperanzas de tener un niño sano, por lo que recibir la noticia de que sufría una de estas condiciones en términos completamente desconocidos, los sumía en un estado de incertidumbre y desconsuelo, acrecentado por la información de que su bebé debía ser sometido a una intervención quirúrgica con diferentes posibilidades de morbilidad y mortalidad.

El diagnóstico de estas condiciones puede causar miedo, estrés y preocupación en los padres (23), principalmente, porque se trata de enfermedades raras y desconocidas para ellos, que afectan órganos y áreas anatómicas consideradas cercanas al tabú (24). En el estudio de Funakosi, *et al.*, sobre la ansiedad de padres cuyos hijos presentaban estas enfermedades, se estableció que las razones de la ansiedad se debían a la carga psicológica de dar a luz niños con discapacidad, lo cual se agravó ante la necesidad de someterlos a una cirugía y las preocupaciones sobre los cuidados posoperatorios, los cuales incluyen dilataciones e irrigaciones rectales, entre otros, que pueden afectar el estado mental de los padres o cuidadores (25,26). Estos hallazgos coinciden con el tema “momento muy difícil e inesperado” determinado en el presente estudio.

Con respecto al diagnóstico, el personal de salud involucrado en el cuidado neonatal de los niños con estas condiciones debe desarrollar un acusado sentido de la sospecha para llevar a cabo un diagnóstico precoz, ya que las decisiones terapéuticas que se tomen durante las primeras horas de vida serán cruciales para el futuro del niño y los enfoques inadecuados

pueden tener repercusiones en la calidad de vida del paciente (1). En el presente estudio, los padres percibieron que el diagnóstico fue tardío, retardo que les ocasionó mayor incertidumbre y expuso a sus hijos a procedimientos adicionales y a la resolución de la anomalía por etapas, lo que es evitable con la detección oportuna (6,7).

En cuanto al tratamiento, la decisión de hacer una colostomía a una edad tan temprana, sumada a los múltiples procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, los cuidados posoperatorios, como las dilataciones, las barreras institucionales y el alto costo asumido por los padres y cuidadores, generaron en los participantes sentimientos negativos, lo que concuerda con los hallazgos de Muzira, *et al*., quienes detectaron, en los padres de niños con una situación similar, emociones de culpa, vergüenza, tristeza, aislamiento, estigma, pérdida de la dignidad y dolor, entre otros. Además, se estableció que estas enfermedades comprometían la estabilidad familiar y económica, y restaban oportunidades de vincularse a la vida laboral por la demanda de cuidados del niño (27).

En cuanto a las necesidades de educación, apoyo social y confianza en el grupo interdisciplinario tratante, siempre debe tenerse en cuenta que el nacimiento de un niño con una anomalía no es solamente un reto quirúrgico, sino también una situación que afecta intensamente a los padres y la familia. Ningún padre que no sea médico puede imaginar cómo estas enfermedades, los esfuerzos que implica la solución definitiva y la funcionalidad futura, afectarán el desarrollo de su hijo (15). No hace mucho más de seis décadas, el diagnóstico de una de estas condiciones era una sentencia de muerte, pero como los tratamientos son cada vez más exitosos, otros aspectos esenciales como la calidad de vida y la evolución futura cobran cada vez más importancia. Son el paciente y su familia, no el cirujano, quienes cargan con el cuidado cotidiano después del procedimiento quirúrgico y viven con las consecuencias a largo plazo (1).

En las últimas dos décadas, se han organizado en diferentes partes del mundo instituciones de apoyo a las personas y a los grupos familiares afectados por esta situación, con el fin de brindar soporte, información y educación. Ello ha permitido el desarrollo de diversas estrategias de colaboración entre padres y pacientes, de un lado, y el personal de salud, del otro (15-18). Estas organizaciones de apoyo ilustran la importancia particular de los grupos de autoayuda para enfermedades raras, lo que entraña beneficios para las personas afectadas y sus familiares, pero también para el personal encargado de su atención. Los efectos sinérgicos de estas redes integradoras se han fortalecido aún más por la globalización y el internet, aunque aún hoy los campos de acción y las ventajas del apoyo mutuo con frecuencia se subestiman (19).

A pesar de las diferencias en el diagnóstico, los miembros de estas redes de apoyo encuentran puntos comunes en torno a las condiciones que aquejan a sus hijos, los procedimientos terapéuticos, las consecuencias a largo plazo y el efecto en su calidad de vida, aspectos sobre los cuales requieren información, educación, respaldo, y consejo para ellos y para sus familias (16). Esto convierte a estos grupos de apoyo en instituciones que ofrecen servicios invaluables, incluso para el personal médico y paramédico. Entre las estrategias de educación, se programan reuniones, conferencias y actividades lúdicas que permiten compartir y aprender lecciones de las experiencias de unos y otros (28).

En resumen, el desarrollo de redes de apoyo de padres tiene beneficios evidentes para los pacientes y sus familias, pero también para los prestadores de servicios de salud. Cuando los padres se encuentran con otros que han sufrido sus mismos padecimientos, se dan cuenta de que no están solos ni son los únicos en el mundo y que, por el contrario, son muchos los individuos afectados de formas menos o más graves que ellos mismos, pero, además, se percatan de los éxitos, dificultades, complicaciones y resultados de los equipos de salud y, de esta manera, van venciendo sus miedos y adquiriendo mayor confianza en los grupos médicos especializados y en sí mismos.

Agradecimientos

A la Fundación TRAER Vida y Futuro.

Referencias

1. **Peña A, Bischoff A.** Surgical treatment of colorectal problems in children. First edition. Heidelberg: Springer; 2013. p. 480.
2. **Wester T, Granström AL.** Hirschsprung disease – Bowel function beyond childhood. Semin Pediatr Surg. 2017;26:322-7. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.09.008
3. **Levitt MA, Dickie B, Peña A.** The Hirschsprung patient who is soiling after what was considered a "successful" pull-through. Semin Pediatr Surg. 2012;21:344-53. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.009
4. **Kapur RP, Kennedy AJ.** Transitional zone pull through: Surgical pathology considerations. Semin Pediatr Surg. 2012;21:291-301. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.003
5. **López JC, Jaramillo LE.** Utilidad de la biopsia rectal en el estudio del paciente pediátrico con estreñimiento. Experiencia de cinco años en un centro colombiano de referencia. Rev Fac Med. 2011;59:237-43.
6. **Maerzheuser S, Bassir C, Rothe K.** Hirschsprung disease in the older child: Diagnostic strategies. Clin Pediatr. 2012;51:1087-90. https://doi.org/10.1177/0009922812458354
7. **Lee CC, Lien R, Chian MC, Yang PH, Chu SM, Fu JH, *et al.*** Clinical impacts of delayed diagnosis of Hirschsrpung's disease in newborn infants. Pediatr Neonatol. 2012;53:133-7. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.01.011
8. **Ekenze SO, Agugua-Oblanyo NE, Amah C.** Colostomy for large bowel anomalies in children: A case controlled study. Int J Surg. 2007;5:273-7. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2007.01.008
9. **Guerrero S, Angelo M.** Impacto del estoma enteral en el niño y su familia. Av Enferm. 2010;28:99-108. https://doi.org/10.15446/av.enferm
10. **Theron A, Numanoglu A.** Birth prevalence of anorectal malformations for the Western Cape Province, South Africa, 2005 to 2012. Eur J Pediatr Surg. 2017;27:449-54. https://doi.org/10.1055/s-0036-1597945
11. **Govender S, Wiersma R.** Delayed diagnosis of anorectal malformations (ARM): Causes and consequences in a resource-constrained environment. Pediatr Surg Int. 2016;32:369-75. https://doi.org/10.1007/s00383-016-3866-5
12. **Wilson B, Etheridge C, Soundappan S, Holland A.** Delayed diagnosis of anorectal malformations: Are current guidelines sufficient? J Paediatr Child Health. 2010;46:268-72. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01683.x
13. **Haider N, Fisher R.** Mortality and morbidity associated with late diagnosis of anorectal malformations in children. Surgeon. 2007;5:327-30.
14. **Turowski C, Dingemann J, Gillick J.** Delayed diagnosis of imperforate anus: An unacceptable morbidity. Pediatr Surg Int. 2010;26:1083-6. https://doi.org/10.1007/s00383-010-2691-5
15. **Holschneider AM, Hutson JM.** Anorectal malformations in children. First edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 3.
16. **Pull-thru Network.** Glossary. Normal, United States. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2016. Disponible en: http://www.pullthrunetwork.org/Pages/DetailId/48

17. **SoMA EV.** Syndrome Fehlbildungs-Assoziationen und -Komplexe in Kombination mit anorektalen Malformationen und mit Morbus Hirschsprung. Munich, Alemania. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2016. Disponible en: http://soma-ev.de/fileadmin/Dokumente/downloads/Allgemein/Medizinische_Infos/2017_SoMA_Broschuere_Syndrome_finalWeb.pdf

18. **National Organization for Rare Disorders.** International joint recommendations to address specific needs of undiagnosed rare disease patients. The Rare Disease Database. Danbury, United States. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2016. Disponible en: http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/documents/pdf/Undiagnosed-International-Joint-Recommendations.pdf

19. **Jenetzky E, Schwarzer N.** Not alone with a rare disease. The importance of self-help given by the example of anorectal malformations. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008;51:529-38. https://doi.org/10.1007/s00103-008-0525-6

20. **Merleau Ponti M.** Phenomenology of perception. New York, Routledge, 1962. p. 567.

21. **Castillo E, Vásquez M.** El rigor metodológico en la investigación cualitativa. Colomb Med. 2003;34:164-7.

22. **Ayala R.** Formación de investigadores de las ciencias sociales y humanas en el enfoque fenomenológico hermenéutico (de van Manen) en el contexto hispanoamericano. Educación XX1. 2016;19:359-81. https://doi.org/10.5944/educXX1.13945

23. **Witvliet M, Sleeboom C, de Jong J, van Dijk A, Zwaveling S, van der Steeg A.** Anxiety and quality of life of parents with children diagnosed with an anorectal malformation or Hirschsprung disease. Eur J Pediatr Surg. 2014;24:70-4. https://doi.org/10.1055/s-0033-1353491

24. **Schwarzer N.** How could self-help support patients and families with anorectal malformations? -Psychosocial help offers of SoMA eV. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr. 2010;59:5-21. https://doi.org/10.13109/prkk.2010.59.1.5

25. **Funakosi S, Hayashi J, Kamiyama T, Ueno T, Ishii T, Wada M, *et al.*** Liaison-consultation for the children who have undergone repair of imperforate anus and Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 2005;40:1156-62. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.03.059

26. **Streisand R, Braniecki S, Tercyak KP, Kazak AE.** Childhood illness related parenting stress: The pediatric inventory for parents. J Pediatr Psychol. 2001;26:155-62.

27. **Muzira A, Kakembo N, Kisa P, Langer M, Sekabira J, Ozgediz D, *et al.*** The socioeconomic impact of a pediatric ostomy in Uganda: A pilot study. Pediatr Surg Int. 2018;34:457-466. https://doi.org/10.1007/s00383-018-4230-8

28. **Gribbin E, Croaker D.** Long-term follow-up of paediatric anorectal anomalies and the role and efficacy of parent support groups for such conditions. Pediatr Surg Int. 2013;29:931-6. https://doi.org/10.1007/s00383-013-3360-2

Biomédica 2019;39:157-69
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4069

ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación de sialometría, fosfato y calcio en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival con caries dental en escolares

Nesby Velásquez[1], Luis Pérez-Ybarra[2], Carmen J. Urdaneta[1], Mariela Pérez-Domínguez[1,3]

[1] Unidad de Investigaciones Morfopatológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela
[2] Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, sede Aragua, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, Venezuela
[3] Departamento de Ciencias Morfofuncionales, Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

Introducción. La capacidad de la saliva para la remineralización contribuye a mantener la integridad fisicoquímica de la estructura mineral de los dientes, lo cual los protege de la aparición y evolución de la caries dentaria.
Objetivo. Establecer la relación de la sialometría, la capacidad amortiguadora, la concentración de calcio y fosfato en la saliva total estimulada y en el líquido crevicular gingival, con la gravedad y la actividad de las caries en escolares.
Materiales y métodos. Se seleccionaron 36 escolares de 6 años, 18 con caries (*International Caries Detection and Assessment System,* ICDAS, código 2 o mayor) y 18 sin caries (ICDAS, código 0). En la dentición primaria, se evaluaron la gravedad y la actividad de la caries dentaria en la superficie de oclusión de los molares y en la vestibular de los dientes anteriores, y se codificaron mediante el ICDAS-II.
Resultados. Se evidenció una mayor gravedad de las caries en la superficie de oclusión que en la vestibular. Las concentraciones de calcio en la saliva y de fosfato en el líquido crevicular gingival de los dientes sanos, fueron mayores en el grupo con un código ICDAS de 2 o mayor. La concentración de calcio en el líquido crevicular gingival fue mayor en el grupo con código ICDAS 0 que en los dientes cariados del grupo con código ICDAS de 2 o mayor. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia de caries activas y la concentración de fosfato en el líquido crevicular gingival de los dientes afectados, como también entre la gravedad de las caries y la capacidad amortiguadora, por una parte, y la concentración de fosfato en el líquido crevicular gingival de los dientes afectados, por la otra.
Conclusión. Se evidenció una asociación entre la caries dental, la capacidad amortiguadora y la química bucal del calcio y el fosfato.

Palabras clave: caries dental; saliva; líquido del surco gingival; niño.

Sialometry and concentration of phosphate and calcium in stimulated whole saliva and gingival crevicular fluid and its association with dental caries in schoolchildren

Introduction: The remineralizing properties of saliva contribute to maintain the physical and chemical integrity of the mineral structure of teeth, which protects it from the installation and evolution of dental caries.
Objective: To relate sialometry, buffering capacity, calcium and phosphate concentration in whole stimulated saliva, and in gingival crevicular fluid with school children caries severity and activity.
Materials and methods: We selected 36 schoolchildren aged 6 years: 18 with caries (*International Caries Detection and Assessment System*, ICDAS>1 group) and 18 without caries (ICDAS=0 group). The severity and activity of dental caries were diagnosed in the primary dentition: in the occlusal surface of molars and in the vestibular of the anterior teeth by ICDAS-II.
Results: Caries in occlusal surface were more severe than in vestibular surface. The concentration of calcium in saliva and phosphate in healthy teeth gingival crevicular fluid were higher in the ICDAS>1 group. The concentration of calcium in gingival crevicular fluid was higher in the ICDAS=0 group than in the decayed teeth of the ICDAS>1 group. We found a statistically significant association between the frequency of active caries andthe concentration of phosphate in gingival crevicular fluid of teeth with caries, as well as between the severity of caries with buffering capacity and the concentration of phosphate in the gingival crevicular fluid of teeth with caries.
Conclusion: We found an association between dental caries with buffering capacity and buccal calcium and phosphate.

Key words: Dental caries; saliva; gingival crevicular fluid; child.

Recibido: 07/09/17
Aceptado: 22/08/18
Publicado: 27/08/18

Citación:
Velásquez N, Pérez-Ybarra L, Urdaneta C, Pérez-Domínguez M. Asociación de sialometría, fosfato y calcio en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival con caries dental en escolares. Biomédica. 2018;39:157-69
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4069

Correspondencia:
Mariela Pérez-Domínguez, Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo, pabellón 11, Ciudad Universitaria Bárbula, Estado Carabobo, Valencia, Venezuela
Teléfono: (58 424) 495 6321
marieldp1@gmail.com

Contribución de los autores:
Mariela Pérez-Domínguez: diseño de la investigación, procesamiento de las muestras biológicas, recopilación de la información bibliográfica, supervisión y revisión de todas las etapas de la investigación
Nesby Velásquez: recolección de las muestras biológicas y evaluación clínico odontológica de los escolares, procesamiento de las muestras biológicas
Luis Pérez-Ybarra: diseño de la investigación, análisis estadístico, recopilación de la información bibliográfica, supervisión y revisión de todas las etapas de la investigación
Carmen J. Urdaneta: procesamiento de las muestras biológicas
Todos los autores participaron en la redacción del artículo.

Financiación:
El estudio se financió con recursos propios.

Conflicto de intereses:
Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

La caries dental es un problema de salud pública con un alto grado de morbilidad y elevada prevalencia (1), que afecta a casi el 99 % de la población mundial. Se ha reportado que esta enfermedad afecta entre el 60 y el 90 % de los niños en edad escolar (2), y su distribución y gravedad varían en diferentes partes del mundo y dentro de una misma región o país. En las Américas, su prevalencia oscila entre el 45 y el 85 % (3-7). En el último reporte nacional, en Venezuela, se registró una prevalencia del 55 % en niños entre los 5 y los 12 años de edad, así como disminución de sus índices (8). En otros estudios en niños, en los que se utilizó el *International Caries Detection and Assessment System II* (ICDAS II), se detectó que la caries leve o de etapa temprana era la más frecuente (9,10).

El desarrollo de la caries dentaria se inicia cuando se rompe el equilibrio dinámico entre remineralización y desmineralización, lo que afecta la integridad fisicoquímica de la apatita del esmalte debido a la liberación e incorporación de iones como el calcio y el fosfato (11,12). Este proceso se observa más frecuentemente en las superficies de oclusión (puntos, fosas y fisuras profundas) que en las superficies lisas (13-15), por las condiciones de los microambientes biológicos y la exposición sistemática a los ácidos orgánicos procedentes del metabolismo de la biopelícula dentobacteriana. Las condiciones salivales que no neutralizan los ácidos orgánicos pueden favorecer la enfermedad.

En algunos estudios se ha registrado cómo la tasa de flujo salival, el pH, la capacidad amortiguadora y la concentración de calcio en la saliva, presentaban valores inferiores en escolares con caries dentaria (16-18). No obstante, no está claro si esto se asociaba con la actividad y la gravedad de la enfermedad, o si los iones presentes en la saliva y en el líquido crevicular gingival, o líquido del surco gingival, presentaban diferencias en los dientes cariados.

Por lo tanto, en el presente estudio se evaluaron los parámetros de sialometría (velocidad de flujo salival), concentración de las moléculas responsables de la capacidad amortiguadora de la saliva, pH, y concentración de calcio y fosfato, tanto en la saliva como en el líquido crevicular gingival, en niños en edad escolar atendidos en el área clínica del posgrado de Odontopediatría de la Universidad de Carabobo, con el fin de verificar si tales parámetros estaban asociados con la gravedad y la actividad de la caries dentaria en la dentición primaria.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio de tipo descriptivo y correlacional con diseño transversal. La población estaba conformada por 275 escolares de ambos sexos atendidos entre julio y octubre de 2015 en al área clínica del posgrado de Odontopediatría de la Universidad de Carabobo.

Se seleccionó una muestra de 36 escolares de 6 años de edad y se los distribuyó en dos grupos de 18 niños cada uno: el grupo ICDAS>1 (con caries) y el grupo ICDAS=0 (sin caries), cada uno conformado por nueve niños y nueve niñas. La selección de los sujetos fue intencional según los criterios de inclusión del estudio y se mantuvo la misma cantidad de individuos en cada grupo, determinada por el número mínimo de niños del mismo sexo seleccionados durante el periodo de estudio, es decir, nueve niños de cada sexo.

Se excluyeron los escolares con tratamientos odontológicos de ortopedia u ortodoncia, tratamientos farmacológicos con medicamentos

agonistas o antagonistas colinérgicos y adrenérgicos, enfermedades infecciosas o traumatismos que afectaran las glándulas salivales mayores o enfermedades sistémicas.

Todos los escolares que participaron en el estudio accedieron a hacerlo de forma voluntaria y sus padres o representantes firmaron el consentimiento informado en cumplimiento de las Normas de la Comisión de Bioética y Bioseguridad del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), y de la evaluación del proyecto No. SPBBOP-037-2016 por parte de la Comisión de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo.

Toma de muestras y análisis de laboratorio

La saliva total se recolectó bajo estímulo entre las 8:00 y las 11:00 a.m. Los escolares que participaron no consumieron alimentos ni bebidas y no se cepillaron los dientes durante los 90 minutos previos a la prueba. Se les instruyó para enjuagarse vigorosamente la boca con agua, tragar la primera secreción de saliva y, enseguida, masticar un gramo de cera (Parafilm M, Pechiney, Chicago, Illinois, USA) durante seis minutos, escupiendo cada 30 segundos.

Las muestras de líquido del surco gingival se obtuvieron de tres piezas de la dentición primaria de los escolares del grupo ICDAS=0 y, de seis piezas de la dentición primaria de los del grupo ICDAS>1: tres con caries y tres sin caries. En el grupo ICDAS=0 se evaluaron los dos dientes caninos y un segundo molar superior, y en el ICDAS>1, los dos primeros molares superiores y un segundo molar superior con caries, así como dos dientes caninos o incisivos inferiores y el primer o segundo molar superior sin caries.

Las muestras se recolectaron con puntas estériles de papel de endodoncia No. 25, que se colocaron en el surco gingival de cada diente (medial, distal, vestibular, lingual o palatino), tres por zona, durante 10 segundos. Las puntas contaminadas con sangre se descartaron (19).

Las muestras de saliva total bajo estímulo se sometieron a pruebas para determinar su sialometría, el pH, la capacidad amortiguadora de la saliva y las concentraciones de calcio y fosfato inorgánico, en tanto que en las muestras de líquido del surco gingival, se determinaron la concentración de calcio y la de fosfato inorgánico.

La determinación de la sialometría y del pH se hizo inmediatamente después de recolectar las muestras de saliva. Se registró el volumen total de saliva obtenido bajo estímulo en seis minutos y la tasa de flujo, es decir, la cantidad de saliva por minuto (ml/minuto).

El pH salival se obtuvo con un medidor de pH portátil (Hanna™) y la capacidad amortiguadora de la saliva (mmol-HCl/ml) se estableció mediante la titulación de 1 ml de saliva con HCl 0,1N y una gota del indicador colorimétrico de pH naranja de metilo (pH 3,1 a 4,4), procedimiento que fue repetido tres veces y se expresó como milimoles de ácido añadidos a 1 ml de saliva (20).

Para determinar la concentración del calcio (mM) y el fosfato inorgánico (mM) en saliva bajo estímulo y en líquido del surco gingival, se emplearon, respectivamente, los métodos colorimétricos Ca-Color AA y fosfatemia UV AA de Wiener Lab., según las indicaciones del fabricante. Las pruebas se hicieron por triplicado y las concentraciones se estimaron promediando las tres mediciones.

Diagnóstico de caries dental

Se hizo un examen clínico odontológico en los escolares para establecer el diagnóstico de caries dental, según los criterios del ICDAS II (21), modificados por Zambrano, *et al.* (22).

Dada su conocida sensibilidad, solo se evaluaron las superficies de oclusión de los dientes molares primarios y las superficies vestibulares de los dientes anteriores primarios (de canino a canino).

El diagnóstico de la seriedad de la caries dental se basó en los criterios establecidos para el estadio de caries temprana, establecida o grave. La actividad de la caries también se determinó clínicamente según el código ICDAS II (21,23).

El examen clínico dental se efectuó en el área clínica del posgrado de Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo, utilizando para ello un espejo bucal plano, la sonda periodontal sugerida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y calibrada en 11,5, 8,5, 5,5 y 3,5 mm, y una pinza algodonera.

La presencia de caries dentarias activas e inactivas se expresó en términos de porcentaje de caries por niño, y se calculó para las superficies de oclusión y vestibular como la razón entre el número de dientes cariados y el número de dientes del niño para cada superficie considerada.

Análisis estadístico

Para garantizar el cabal cumplimiento de las directrices del ICDAS II por parte del examinador clínico, se calculó el coeficiente kappa de concordancia de Cohen entre los resultados obtenidos por este y los de un experto.

Se calcularon los parámetros estadísticos descriptivos de media aritmética y desviación estándar para las variables de sialometría, pH, capacidad amortiguadora, calcio y fosfato en saliva y en líquido del surco gingival clasificadas por grupo, y a estas se les aplicó la prueba de medias t de Student. Para las variables de concentración de calcio y fosfato en saliva y en líquido del surco gingival, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson dentro de cada grupo.

En el grupo ICDAS>1 se usó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables de presencia, actividad y gravedad de las caries, clasificadas según la superficie del diente analizada (de oclusión o vestibular). En este grupo también se calcularon los coeficientes de correlación de rangos de Spearman entre las variables asociadas con la actividad y la gravedad de las caries, y las asociadas con la concentración de calcio y fosfato en saliva y en líquido del surco gingival.

Los niveles de significación se fijaron en 5 y 10 %, por lo cual una diferencia o asociación de 5 % se consideró estadísticamente significativa siempre que p fuera de 0,05 o menor y, una de 10 %, si el valor de p era mayor de 0,05 y menor o igual a 0,1. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0™ y Minitab 16.0™, ambos bajo ambiente Windows.

Resultados

El examinador clínico fue calibrado para la detección de caries dentaria, según los criterios del ICDAS II, por Olga Zambrano de la Universidad del Zulia, Venezuela (patrón nacional del país para la calibración de examinadores según el ICDAS II).

El índice kappa de concordancia entre examinadores fue de 0,86 y el coeficiente para el examinador consigo mismo fue de 0,75, lo cual representó una excelente concordancia entre ambos examinadores (24) e indicó que los resultados se ajustaban a los criterios del ICDAS II.

Características de las piezas dentales analizadas

Grupo ICDAS=0. En general, se evaluaron 144 superficies de oclusión de dientes molares primarios y 180 superficies vestibulares de dientes anteriores primarios en los 18 niños seleccionados. De estos dientes faltaban 36 debido al proceso de recambio dental.

Grupo ICDAS>1. En los 18 niños seleccionados se evaluaron 141 superficies de oclusión de dientes molares primarios, de las cuales 63 (44,68 %) resultaron sanas. Las restantes 78 (55,32 %) presentaban caries y, de ellas, 19 (13,48 %) presentaban caries en estadio temprano, 27 (19,15 %), caries establecidas, y 32 (22,70 %), caries graves. Asimismo, 77 (54,61 %) caries estaban activas y, además, se observó la ausencia de tres molares primarios.

Por otra parte, se evaluaron 182 superficies vestibulares de dientes anteriores primarios, de las cuales 150 (82,42 %) resultaron sanas, en tanto que las restantes 32 (17,58 %) presentaban caries; de ellas, 7 (3,85 %) presentaban caries en estado temprano, 18 (9,89 %), caries establecidas, y 7 (3,85 %), caries graves. Asimismo, 31 (17,03 %) caries estaban activas y, además, se observó la falta de 32 piezas primarias debido al proceso de recambio dental.

Parámetros de sialometría, capacidad amortiguadora, pH, calcio y fosfato en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival

La prueba t de Student indicó que había diferencias estadísticamente significativas en el grupo ICDAS=0 para el calcio en saliva (p=0,0028), el calcio en líquido crevicular gingival de los dientes con caries del grupo ICDAS>1 (p<0,0001) y el fosfato en líquido crevicular gingival de los dientes sanos del grupo ICDAS>1 (p<0,0001) (cuadro 1). La concentración de calcio en saliva y de fosfato en líquido crevicular de dientes sin caries fue mayor en el grupo ICDAS>1, en tanto que la concentración de Ca en líquido crevicular de dientes cariados fue mayor en el grupo ICDAS=0. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables.

Cuadro 1. Parámetros de sialometría, pH, capacidad amortiguadora, calcio y fosfato en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival clasificados por grupo

Variable	ICDAS>1	ICDAS=0	p
Volumen total de saliva (DE) (ml)	8,97 (1,43)	8,57 (1,41)	0,4042
Flujo salival (DE) (ml/minuto)	1,50 (0,24)	1,43 (0,24)	0,4042
pH (DE)	8,03 (0,36)	8,07 (0,34)	0,7756
Capacidad amortiguadora (DE) (mmol-HCl/ml-saliva)	8,50 (1,99)	8,19 (1,88)	0,6384
Calcio en saliva (DE) (mM)	2,91 (0,97)	1,81 (1,07)	0,0028*
Fosfato en saliva (DE) (mM)	33,62 (6,15)	32,65 (9,24)	0,6042
Calcio en LCG para dientes sanos del grupo ICDAS>1 (DE) (mM)	1,87 (1,05)	1,58 (1,12)	0,4166
Calcio en LCG para dientes con caries del grupo ICDAS>1 (DE) (mM)	0,44 (0,46)	1,58 (1,12)	<0,0001*
Fosfato en LCG para dientes sanos del grupo ICDAS>1 (DE) (mM)	4,50 (1,45)	0,81 (2,39)	<0,0001*
Fosfato en LCG para dientes con caries del grupo ICDAS>1 (DE) (mM)	0,73 (0,19)	0,81 (2,39)	0,8890

DE: desviación estándar; LCG: líquido crevicular gingival

* Diferencia estadísticamente significativa al 5 %

Por otra parte, la prueba t de Student no evidenció diferencias estadísticamente significativas (p>0,10) dentro de cada grupo de estudio para ninguna de las variables analizadas según el sexo de los niños (no se presentan los resultados).

El coeficiente de correlación de Pearson entre las concentraciones de calcio y de fosfato en la saliva y en el líquido del fondo gingival, no reveló una asociación estadísticamente significativa (p>0,10) en ninguno de los dos grupos bajo estudio (no se presentan los resultados).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables de frecuencia de las caries (p=0,0001), frecuencia de las caries activas (p=0,0001) y gravedad de las caries (p=0,0003). Todas estas variables presentaron valores mayores en la superficie de oclusión, lo cual indicaba que en la muestra analizada la presencia y la gravedad de las caries era mayor en los dientes molares que en los anteriores (cuadro 2).

Cuadro 2. Frecuencia, actividad y gravedad de las caries en las superficies analizadas en el grupo ICDAS>1

Variable	De oclusión	Vestibular	p
Dientes con caries (DE) (%)	56,05 (28,72)	18,05 (18,77)	0,0001*
Dientes con caries activas (DE) (%)	55,95 (27,16)	17,49 (19,16)	0,0001*
Gravedad de las caries (DE) (%)	2,72 (1,16)	1,44 (0,56)	0,0003*

DE: desviación estándar

* Diferencia estadísticamente significativa al 5 %

Cuadro 3. Coeficientes de correlación de Spearman entre los parámetros de sialometría, pH, capacidad amortiguadora, calcio y fosfato en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular gingival, y la actividad y la gravedad de las caries en el grupo ICDAS>1

Variables	Caries activas (%)		Gravedad de la caries	
	De oclusión	Vestibular	De oclusión	Vestibular
Saliva	r=0,1507	r=0,1023	r=-0,0695	r=-0,0230
	p=0,5467	p=0,6804	p=0,7859	p=0,9279
Flujo salival	r=0,1507	r=0,1023	r=-0,0695	r=-0,0230
	p=0,5467	p=0,6804	p=0,7859	p=0,9279
pH	r=-0,2169	r=-0,0618	r=-0,3861	r=-0,0740
	p=0,3838	p=0,8050	p=0,1135	p=0,7670
Capacidad amortiguadora	r=0,3870	r=0,2761	r=0,5245	r=0,3381
	p=0,1115	p=0,2637	p=0,0270*	p=0,1681
Calcio en saliva	r=-0,0566	r=0,0347	r=-0,2754	r=0,1482
	p=0,8242	p=0,8888	p=0,2674	p=0,5522
Fosfato en saliva	r=0,2416	r=-0,1121	r=0,3988	r=-0,0940
	p=0,3308	p=0,6563	p=0,1017	p=0,7109
Calcio en dientes sanos	r=0,0838	r=0,1494	r=0,1563	r=0,1232
	p=0,7357	p=0,5467	p=0,5302	p=0,6208
Calcio en dientes con caries	r=0,0136	r=-0,3136	r=0,0104	r=-0,3372
	p=0,9541	p=0,2029	p=0,9672	p=0,1709
Fosfato en dientes sanos	r=-0,0944	r=0,2022	r=-0,1171	r=0,2492
	p=0,7109	p=0,4168	p=0,6444	p=0,3142
Fosfato en dientes con caries	r=0,4195	r=-0,1210	r=0,4363	r=-0,0372
	p=0,0840**	p=0,6325	p=0,0702**	p=0,8823

FS: flujo salival; CA: capacidad amortiguadora

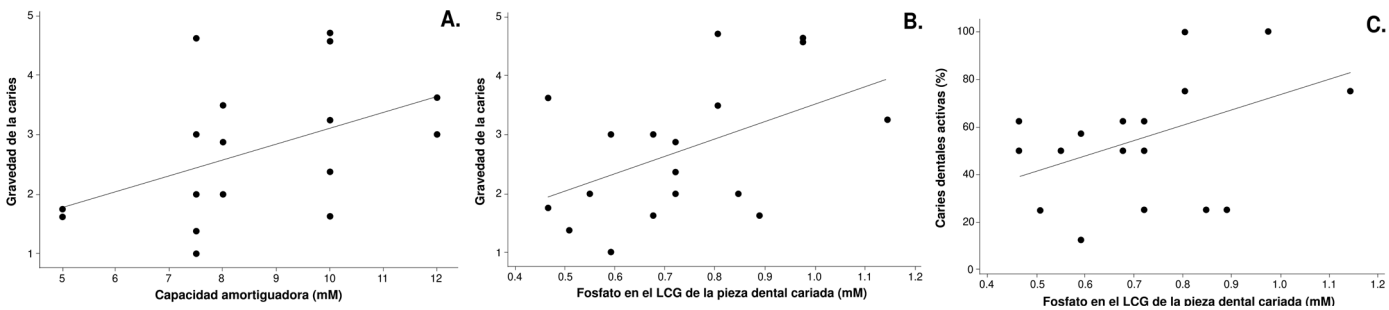
* Asociación estadísticamente significativa al 5 %

** Asociación estadísticamente significativa al 10 %

No se encontró una asociación estadísticamente significativa según el coeficiente de correlación de rangos de Spearman entre la gravedad y la actividad de la caries en la superficie vestibular y las variables de sialometría, pH, capacidad amortiguadora, calcio y fosfato en saliva total bajo estímulo y en líquido crevicular.

En cuanto a la frecuencia de caries activas, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la concentración de fosfato en el líquido crevicular de los dientes con caries (r=0,4195; p=0,0840). Con respecto a la gravedad de las caries, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre esta, la capacidad amortiguadora (r=0,5245; p=0,0270) y la concentración de fosfato en el líquido crevicular de los dientes con caries (r=0,4363; p=0,0702) (cuadro 3).

Todas las asociaciones encontradas fueron directamente proporcionales, es decir, cuanto mayores los valores de una variable, mayores también los de la variable asociada (figura 1). En esta figura se presentan los gráficos de dispersión y las líneas de tendencia de mínimos cuadrados para las asociaciones detectadas según el coeficiente de correlación de rangos de Spearman.



LCG: líquido crevicular gingival

Figura 1. Gráficos de dispersión de las asociaciones encontradas en los dientes molares primarios de escolares con caries dental. **A.** Capacidad amortiguadora y gravedad de las caries. **B.** Fosfato en líquido crevicular gingival en dientes cariados y gravedad de las caries. **C.** Fosfato en LCG en dientes cariados y caries activas

Discusión

En el presente trabajo se encontró una mayor frecuencia de caries dentaria en las superficies de oclusión que en las vestibulares, así como un mayor número de caries establecidas.

Díaz-Cárdenas, *et al.* (25), observaron hallazgos similares; reportaron que las superficies de oclusión, seguidas de las vestibulares, fueron las más afectadas por la enfermedad y que el estadio de las caries establecida fue el de mayor frecuencia. La vulnerabilidad de estas superficies se ha relacionado con características morfológicas como la convexidad, la concavidad y las fisuras, entre otras (15,26,27), así como con la microbiota que las coloniza como resultado del elevado consumo de carbohidratos fermentables en la dieta de los escolares, y con la saliva y la influencia genética (28,29).

Otro estudio en escolares reportó una mayor frecuencia de caries dentaria en el esmalte, aunque en estadio inicial; además, en la mayoría de las superficies examinadas con evidencia de caries, estas estaban activas, aunque con diversos grados de gravedad (30). Resultados similares fueron reportados por Piovesan, *et al.* (31), quienes observaron una mayor frecuencia de las lesiones de caries activas sin cavitaciones. Asimismo,

Guedes, *et al.* (32), observaron que las lesiones por caries activas en superficies de oclusión sin cavitaciones presentaban mayor riesgo de progresión que aquellas con lesiones inactivas e, inclusive, un mayor riesgo de desarrollar nuevas lesiones.

El flujo salival se ha correlacionado con las enfermedades orales (16,33). No obstante, en este estudio se evidenció que el volumen total de saliva bajo estímulo y el flujo salival no presentaron variaciones importantes según el grupo y el sexo, como tampoco se detectó una correlación con la frecuencia, la gravedad o la actividad de la caries dentaria. Los resultados obtenidos por Pandey, *et al.* (17), fueron similares; los autores demostraron que no había una correlación significativa entre la actividad de las caries y la tasa de flujo salival. Tampoco Maeda, *et al.* (34), Dogra, *et al.* (35), o Sullivan (36), encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el flujo salival y la caries dentaria, aunque le atribuyeron alguna participación en su etiología y patogenia.

Sin embargo, las conclusiones de otras investigaciones no concuerdan con las de este trabajo. Sakeenabi, *et al.* (37), demostraron una alta correlación entre la frecuencia de caries y el flujo salival. Asimismo, Kaur, *et al.* (38), Prabhakar, *et al.* (39) y Fiyaz, *et al.* (40), demostraron que el flujo salival fue menor en los niños con caries dental activa que en aquellos sin caries. Por su parte, Animireddy, *et al.* (41), observaron que los niños con caries dentaria presentaban una disminución significativa en la tasa de flujo salival y, además, lo consideraron como indicador de la actividad de la caries.

En el presente estudio, los valores de pH en el grupo ICDAS>1 oscilaron entre 7,2 y 8,5, en tanto que en el grupo ICDAS=0, entre 6,8 y 8,3. La propiedad amortiguadora de la saliva total con valores de pH de 5,1 y 8 se atribuye al hidrogenocarbonato de sodio, al dihidrogenofosfato de sodio y a una gran fracción de proteínas, entre las cuales, la alfa-amilasa parece tener una participación importante (42).

Sin embargo, si estos sistemas no logran compensar la producción de ácidos orgánicos generados por el metabolismo microbiano a partir de una dieta rica en carbohidratos fermentables, el pH disminuye y se favorece la desmineralización dentaria, lo que permite el desarrollo de la caries dentaria (17). Se ha demostrado, sin embargo, que los individuos con una higiene bucal deficiente, pero con un pH elevado, compensado por una eficiente capacidad amortiguadora, tienen menor tendencia a desarrollar caries dental (40).

En este estudio, la capacidad amortiguadora de la saliva y el pH presentaron promedios similares en los escolares con caries dentaria y en aquellos con dentadura sana, aunque se encontró una asociación significativa entre la capacidad amortiguadora, y la frecuencia y gravedad de las caries en los molares, si bien no hubo asociación con la actividad de la enfermedad. En concordancia con este estudio, Maeda, *et al.* (34), Dogra, *et al.* (35), Sakeenabi, *et al* (37) y Animireddy, *et al.* (41), demostraron una disminución significativa del pH y de la capacidad amortiguadora en pacientes con caries dentaria.

Por el contrario, Pandey, *et al.* (17), no detectaron una correlación significativa entre los valores de pH y la actividad de las caries, la edad y el sexo. Asimismo, Prabhakar, *et al.* (39), evidenciaron que el pH y la capacidad amortiguadora presentaban poca correlación con la actividad de las caries, resultados que pueden atribuirse a que el pH salival y la capacidad amortiguadora, evaluados por sí solos, no representan factores confiables para la predicción del riesgo de caries en la primera infancia (43), pero sí parecen tener un papel en su evolución.

Las altas concentraciones de calcio y fosfato en la saliva favorecen el intercambio iónico durante el proceso de remineralización del esmalte, incrementan su resistencia y revierten lesiones que no presentan cavitaciones (38). En el presente trabajo se encontró que la concentración de calcio en la saliva total bajo estímulo tenía una media significativamente superior en los escolares con caries dentaria, aunque no hubo asociación con su actividad, en tanto que la concentración de fosfato fue similar en ambos grupos. Se encontró, además, que las concentraciones de calcio en el exudado gingival de piezas con caries eran inferiores a la media del grupo ICDAS=0, mientras que las de fósforo en el mismo líquido fueron superiores a la media del grupo ICDAS=0. También, se evidenció que no existía correlación entre las concentraciones de calcio y de fosfato salival en el líquido crevicular gingival de los grupos con caries y sin ellas.

En contraste con estos resultados, Kargül, *et al.* (44), registraron diferencias no significativas en las concentraciones de calcio y fosfato salival entre niños con caries y sin ellas. Kaur, *et al.* (38), reportaron diferencias no significativas en las concentraciones de calcio en saliva sin estímulo entre niños con caries y sin ellas, pero las de fosfato salival fueron mayores en aquellos con caries. Pandey, *et al.* (17), Preethi, *et al.* (18), y Prabhakar, *et al.* (39), reportaron concentraciones menores de calcio en saliva sin estímulo en los pacientes con caries. Asimismo, en otros estudios en saliva total bajo estímulo se han reportado concentraciones menores de calcio y fosfato en los pacientes con caries (40,45,46). En este estudio, las mayores concentraciones de calcio en la saliva de los niños con caries probablemente no se relacionan con las condiciones de secreción de la saliva, con estimulación o sin esta, aunque se han reportado correlaciones entre las concentraciones de calcio y las proteínas salivales (47).

Muchas de las proteínas salivales, como las mucinas, las estaterinas, las proteínas ricas en prolina y las histatinas (48), entre otras, experimentan un proceso de desnaturalización para formar parte de la película adquirida del esmalte, la cual penetra y se une a los cristales del esmalte para protegerlo de los ácidos (49-51). Durante este proceso de adsorción selectiva de las proteínas salivales sobre la superficie del esmalte, se rompen los enlaces con el calcio, lo cual favorece que más calcio libre se difunda fácilmente en la saliva y la biopelícula bacteriana (52); esto también podría explicar las concentraciones de calcio significativamente superiores en los dientes sanos del grupo ICDAS>1.

Las mayores concentraciones de fosfato en exudado gingival de dientes sanos en el grupo ICDAS>1 evidenciaron una asociación con las caries activas en las superficies de oclusión y con su gravedad, lo cual puede atribuirse a que los iones de fosfato que forman parte de la película adquirida del esmalte –la cual representa una barrera de permeabilidad selectiva para los iones con concentraciones de sobresaturación de calcio, fosfato y flúor con respecto a la apatita del esmalte–, disminuyen la difusión exterior y favorecen la remineralización del esmalte, lo cual reduce la desmineralización y la formación de caries. Por el contrario, las bajas concentraciones de saturación del fosfato en la película adquirida del esmalte se atribuyen a la pérdida de estos iones que reaccionan con los iones de hidrógeno producidos por el metabolismo microbiano de la biopelícula en presencia de carbohidratos fermentables, lo cual favorece la desmineralización y la pérdida de estructura de la hidroxiapatita (53,54).

Los resultados del presente trabajo y su análisis parecen indicar que la relación entre la bioquímica bucal y la caries dentaria constituye un sistema dinámico, complejo, multifactorial y de difícil modelación, lo cual explicaría la gran cantidad de resultados contrastantes de los diferentes trabajos publicados.

En conclusión, es muy factible que exista una asociación entre las variables estudiadas, la velocidad del flujo salivar y las concentraciones de calcio y de fosfato en la saliva y el líquido crevicular gingival, y la gravedad y actividad de la caries dentaria en la dentición primaria de niños escolares.

Agradecimientos

Al personal administrativo del área clínica del programa de la especialidad de Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo y al personal administrativo de la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas (UNIMPA), por su gentil y oportuna colaboración.

Referencias

1. **Oropeza-Oropeza A, Molina-Frechero N, Castañeda-Castaneira E, Zaragoza-Rosado Y, Leyva DC.** Caries dental en primeros molares permanentes de escolares de la delegación Tláhuac. Rev ADM. 2012;69:63-8.
2. **Organización Mundial de la Salud.** Salud bucodental. Nota informativa N° 318. Abril de 2012. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/
3. **Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupiñán-Day S, Ndiaye C.** The global burden of oral diseases and risks to oral health. Bull World Health Organ. 2005;83:661-9. https://doi.org/10.1590/S0042-96862005000900011
4. **Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Molina-Frechero N, Vallejos-Sánchez AA, Pontigo-Loyola AP, Espinoza-Beltrán JL.** Caries dental en escolares de 6 a 12 años en Navolato, Sinaloa, México: experiencia, prevalencia, gravedad y necesidades de tratamiento. Biomédica. 2006;26:224-33. https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i2.1412
5. **Delgado-Angulo EK, Bernabé E.** Influence of host related indicators on dental caries in the permanent dentition. Acta Odontol Latinoam. 2006;19:85-92.
6. **Martins S, Álvarez E, Abanto J, Cabrera A, López R, Masoli C, *et al.*** Epidemiología de la caries dental en America Latina. Relatório da mesa dos representantes das sociedades de Odontopediatria dos países Latinoamericanos. Rev Odontoped Latinoam. 2014;4:13-8.
7. **Gomes PR, Costa SC, Cypriano S, Sousa ML.** Situação da cárie dentária com relação às metas OMS 2000 e 2010. Cad Saúde Pública. 2004;20:866-70. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000300024
8. **Morón A.** Perfil epidemiológico bucal de las etnias venezolanas. Primer reporte nacional. Ciencia Odont. 2008;5(Supl.):11-134.
9. **Peña E, Zavarce E.** Prevalencia de caries dental utilizando el sistema internacional ICDAS en pacientes que acuden a consulta pediátrica en dos instituciones de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Acta Odontol Venez. 2016;54.
10. **Zambrano O, Fong L, Rivera L, Calatayud E, Hernández J, Maldonado A, *et al.*** Impacto de la caries de infancia temprana en la calidad de vida del niño zuliano y familia. ODOUS Científica. 2015;16:8-17.
11. **Rojas-Sánchez F.** Algunas consideraciones sobre caries dental, fluoruros, su metabolismo y mecanismos de acción. Acta Odontol Venez. 2008;46:509-16.
12. **Núñez DP, García L.** Bioquímica de la caries dental. Rev Haban Cienc Med. 2010;9:156-66.
13. **Garizoain G, Plischuk M, Salceda SA, Errecalde AL.** Análisis de caries en superficies de la corona dentaria: estudio en una colección osteológica humana documentada. Rev Cienc Morfolog. 2017;19:1-8.
14. **Vaillard-Jiménez E, Ortega A, Lezama G, Carrasco R, López C, Romano R.** Características dimensionales de fosas y fisuras del esmalte de molares temporales. Rev Colomb Investig Odontol. 2012;3:114-23.

15. **Cortés A, Martignon S, Qvist V, Ekstrand KR.** Approximal morphology as predictor of approximal caries in primary molar teeth. Clin Oral Investig. 2017;22:951-9. https://doi.org/10.1007/s00784-017-2174-3

16. **Shimazaki Y, Fu B, Yonemoto K, Akifusa S, Shibata Y, Takeshita T, *et al.*** Stimulated salivary flow rate and oral health status. J Oral Sci. 2017;59:55-62. https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0372

17. **Pandey P, Reddy NV, Rao VA, Saxena A, Chaudhary CP.** Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender. Contemp Clin Dent. 2015;6:S65-71. https://doi.org/10.4103%2F0976-237X.152943

18. **Preethi BP, Reshma D, Anand P.** Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total proteins and total antioxidant capacity levels of saliva in caries free and caries active children: An *in vivo* study. Indian J Clin Biochem. 2010;25:425-8. https://doi.org/10.1007%2Fs12291-010-0062-6

19. **Kardeşler L, Biyikoğlu B, Çetinkalp Ş, Pitkala M, Sorsa T, Buduneli N.** Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. Oral Dis. 2010;16:476-81. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01659.x

20. **Feres AR, Ferreira A, de Oliveira B, Ferreira M.** Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117:75-80. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.024

21. **International Caries Detection and Assessment System Coordinating Committee.** Guía ICCMSTM para clínicos y educadores. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en: https://www.icdas.org/uploads/ICCMS-Guide-in-Spanish_Oct2-2015FINAL%20VERSION.pdf

22. **Zambrano OR, Oliveira JM, Rivera LR, Añez YC, Finol AM.** Prácticas de cuidado bucal en infancia temprana. Su asociación con caries dental y mal oclusiones. Ciencia Odontol. 2013;10:24-35.

23. **International Caries Detection and Assessment System Coordinating Committee.** Rationale and evidence for the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II). Reviewed September 2011 (unchanged from 2005). Fecha de consulta: 24 de agosto de 2017. Disponible en: https://www.icdas.org/uploads/Rationale%20and%20Evidence%20ICDAS%20II%20revised%20re%20people%20only%202013.pdf

24. **Cerda J, Villarroel L.** Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de kappa. Rev Chil Pediatr. 2008;79:54-8. https://doi.org/10.4067/S0370-41062008000100008

25. **Díaz-Cárdenas S, González-Martínez F.** Prevalencia de caries dental y factores familiares en niños escolares de Cartagena de Indias, Colombia. Rev Salud Pública. 2010;12:843-51. https://doi.org/10.1590/S0124-00642010000500014

26. **Sánchez-Pérez L, Méndez-Ramírez I, Sáenz-Martínez LR, Irigoyen-Camacho E, Mancera-Velázquez N, Acosta-Gío E.** Línea basal de factores de riesgo a caries en escolares. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005;62:33-44.

27. **Ekstrand KR, Bjøndal L.** Structural analyses of plaque and caries in relation to the morphology of the groove-fossa system on erupting mandibular third molars. Caries Res. 1997;31:336-48. https://doi.org/10.1159/000262416

28. **Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gómez F, *et al.*** Dental caries. Nat Rev Dis Primers. 2017;25:17030. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30

29. **Ribeiro AA, Azcárate-Peril MA, Cadenas MB, Butz N, Paster BJ, Chen T, *et al.*** The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries. PLoS One. 2017;12:e0180621. https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0180621

30. **Arangannal P, Mahadev SK, Jayaprakash J.** Prevalence of dental caries among school children in Chennai, based on ICDAS II. J Clin Diagn Res. 2016;10:ZC09-12. https://doi.org/10.7860%2FJCDR%2F2016%2F14731.7523

31. **Piovesan C, Ardenghi TM, Guedes RS, Ekstrand KR, Braga MM, Mendes FM.** Activity assessment has little impact on caries parameters reduction in epidemiological surveys with preschool children. Community Dent Oral Epidemiol. 2013;41:204-11. https://doi.org/10.1111/cdoe.12004

32. **Guedes RS, Piovesan C, Ardenghi TM, Emmanuelli B, Braga MM, Ekstrand KR, *et al.*** Validation of visual caries activity assessment: A 2-yr cohort study. J Dent Res. 2014:93(Suppl.):101S-7S. https://doi.org/10.1177%2F0022034514531017

33. **Foglio-Bonda PL, Brilli K, Pattarino F, Foglio-Bonda A.** Salivary flow rate and pH in patients with oral pathologies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21:369-74.

34. **Maeda EL, Sánchez RM, Verdugo RJ, Sánchez RA, Searcy R, Llodra JC.** Flujo y capacidad amortiguadora salival en dos grupos de sujetos de 6 a 11 años de edad con bajo y alto índice de dientes cariados, perdidos y obturados. Univ Odontol. 2010;29:77-82.

35. **Dogra S, Bhayya D, Arora R, Singh D, Thakur D.** Evaluation of physio-chemical properties of saliva and comparison of its relation with dental caries. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2013;31:221-4. https://doi.org/10.4103/0970-4388.121816

36. **Sullivan A.** Correlation between caries incidence and secretion rate/buffer capacity of stimulated whole saliva in 5-7-year-old children matched for lactobacillus count and gingival state. Swed Dent J. 1990;14:131-5.

37. **Sakeenabi B, Hiremath SS.** Dental caries experience and salivary *Streptococcus mutans*, lactobacilli scores, salivary flow rate, and salivary buffering capacity among 6-year-old Indian school children. J Int Soc Prev Community Dent. 2011;1:45-51. https://doi.org/10.4103%2F2231-0762.97697

38. **Kaur A, Kwatra KS, Kamboj P.** Evaluation of non-microbial salivary caries activity parameters and salivary biochemical indicators in predicting dental caries. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2012;30:212-7. https://doi.org/10.4103/0970-4388.105013

39. **Prabhakar AR, Dodawad R, Raju OS.** Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total protein and total antioxidant levels of saliva in caries free and caries active children - An *in vivo* study. Int J Clin Pediatr Dent. 2009;2:9-12. https://doi.org/10.5005%2Fjp-journals-10005-1034

40. **Fiyaz M, Ramesh A, Ramalingam K, Thomas B, Shetty S, Prakash P.** Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects. J Indian Soc Periodontol. 2013;17:454-60. https://doi.org/10.4103%2F0972-124X.118316

41. **Animireddy D, Reddy VT, Vallala P, Kotha SB, Ankireddy S, Mohammad N.** Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An *in vivo* study. Contemp Clin Dent. 2014;5:324-8. https://doi.org/10.4103%2F0976-237X.137931

42. **Lamanda A, Cheaib Z, Turgut MD, Lussi A.** Protein buffering in model systems and in whole human saliva. PLoS One. 2007;2:e263. https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0000263

43. **Jayaraj D, Ganesan S.** Salivary pH and buffering capacity as risk markers for early childhood caries: A clinical study. Int J Clin Pediatr Dent. 2015;8:167-71. https://doi.org/10.5005%2Fjp-journals-10005-1307

44. **Kargül B, Yarat A, Tanboğa I, Emekli N.** Salivary protein and some inorganic element levels in healthy children and their relationship to caries. J Marmara Univ Dent Fac. 1994;2:434-40.

45. **Rajesh KS, Hegde S, Arun Kumar MS.** Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flow rate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries. Contemp Clin Dent. 2015;6:461-5. https://doi.org/10.4103%2F0976-237X.169846

46. **Tulunoglu Ö, Demirtas S, Tulunoglu I.** Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. Int J Paediatr Dent. 2006;16:186-91. https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00733.x

47. **Young JA, Schneyer CA.** Composition of saliva in *mammalia*. Aust J Exp Biol Med Sci. 1981;59:1-53. https://doi.org/10.1038/icb.1981.1

48. **Lee YH, Zimmermann JN, Custodio W, Xiao Y, Basiri T, Hatibovic-Kofmann S, *et al.*** Proteomic evaluation of acquired enamel pellicle during *in vivo* formation. PLoS One. 2013;8:e67919. https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0067919

49. **Martins C, Castro GF, Siqueira MF, Xiao Y, Yamaguti PM, Siqueira WL.** Effect of dialyzed saliva on human enamel demineralization. Caries Res. 2013;47:56-62. https://doi.org/10.1159/000343574

50. **Hegde MN, Sajnani AR.** Salivary proteins–A barrier on enamel demineralization: An *in vitro* study. Int J Clin Pediatr Dent. 2017;10:10-3. https://doi.org/10.5005%2Fjp-journals-10005-1398

51. **Hannig M, Hannig C.** The pellicle and erosion. Erosive tooth wear. Monogr Oral Sci. 2014;25:206-14. https://doi.org/10.1159/000360376

52. **Ash A, Ridout MJ, Parker R, Machie AR, Burnett GR, Wilde PJ.** Effect of calcium ions on *in vitro* pellicle formation from parotid and whole saliva. Colloids Surf B Biointerfaces. 2013;102:546-53. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.08.048

53. **González-Cabezas C.** The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. Dent Clin North Am. 2010;54:469-78. https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.03.004

54. **Hannig M, Joiner A.** The structure, function and properties of the acquired pellicle. The teeth and their environment. Monogr Oral Sci. 2006;19:29-64. https://doi.org/10.1159/000090585

Biomédica 2019;39:170-85
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.3990

ARTÍCULO ORIGINAL

Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia

Diana María Caicedo[1], Andrés Camilo Méndez[2], José Rafael Tovar[2], Lyda Osorio[1]

[1] Grupo de Epidemiología y Salud Poblacional, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali, Colombia; Doctorado en Salud, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia
[2] Escuela de Estadística, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introducción. Dado el aumento de la incidencia y la mortalidad por dengue, su diagnóstico es relevante para los países endémicos. Las clasificaciones clínicas y las pruebas de laboratorio existentes tienen un desempeño variable en la práctica clínica, pues su sensibilidad fluctúa entre 45 y 98 %, y su especificidad, entre 4 y 98 %, lo cual se debe, en parte, a la diversidad de contextos en los que se utilizan.
Objetivo. Desarrollar algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en el contexto colombiano.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio transversal a partir de fuentes secundarias. Se construyeron algoritmos clínicos de diagnóstico del dengue con base en métodos bayesianos que combinaron síntomas, signos y parámetros del hemograma, y se comparó su exactitud diagnóstica con la de las pruebas de referencia. Se hizo una validación externa del algoritmo de mayor exactitud y sensibilidad, comparándolo con la clasificación clínica de la Organización Mundial de la Salud de 1997 y la del 2009, con la guía colombiana del 2010 y con la escala diagnóstica propuesta por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el 2013.
Resultados. Se generaron cuatro algoritmos, dos de signos y síntomas y dos que incluyeron el conteo de leucocitos (≤4.500/mm^3) o de plaquetas (≤60.000/mm^3). El algoritmo de mayor exactitud incluyó los parámetros del hemograma, con una sensibilidad de 76,5 % ($IC_{95\%}$ 71,9-80,5) y una especificidad de 46,0 % ($IC_{95\%}$ 37,6-54,7). En la validación externa, la sensibilidad fue de 11,1 % ($IC_{95\%}$ 4,9-20,7) y la especificidad fue de 91,9 % ($IC_{95\%}$ 87,5-93,9). La escala del Ministerio tuvo una sensibilidad de 76,4 % ($IC_{95\%}$ 64,9-85,6) y una especificidad de 38,0 % ($IC_{95\%}$ 32,8-43,4).
Conclusión. La inclusión de los parámetros del hemograma mejoró la sensibilidad de los algoritmos de diagnóstico basados en los signos y los síntomas. Sin embargo, el diagnóstico clínico del dengue sigue siendo un reto para la investigación en salud.

Palabras clave: dengue/diagnóstico; algoritmos; teorema de Bayes; Colombia.

Development of clinical algorithms for the diagnosis of dengue in Colombia

Introduction: Due to the increase in dengue incidence and mortality, its diagnosis is relevant for endemic countries. Clinical classifications and laboratory tests have a variable performance in clinical practice with a sensitivity level between 45% and 98%, and a specificity level between 4% and 98% partly due to the variety of contexts where they are applied.
Objective: To develop clinical algorithms for the diagnosis of dengue in the Colombian context.
Materials and methods: A cross-sectional study was conducted based on secondary sources. We constructed clinical diagnostic algorithms of dengue based on Bayesian methods combining symptoms, signs, and blood count parameters, and then we compared them in terms of diagnostic accuracy with gold standard tests. In addition, an external validation of the algorithm with greater accuracy and sensibility was performed comparing it with the WHO-1997 and the WHO-2009 clinical classifications, the Colombian guide for 2010, and the diagnostic scale recommended by the *Ministerio de Salud y Protección Social* of Colombia for 2013.
Results: Four algorithms were generated, two for signs and symptoms, and two that included leukocytes (≤4,500/mm^3) and/or platelets (≤160,000/mm^3) counts. The most accurate algorithm included blood count parameters with a sensitivity of 76.5% (95%CI: 71.9-80.5) and a specificity of 46.0% (95%CI: 37.6-54.7). In the external validation we found a sensitivity of 11.1% (95%CI: 4.9-20.7) and a specificity of 91.9% (95%CI: 87.5-93.9). The scale of the *Ministerio de Salud* had a sensitivity of 76.4% (95%CI: 64.9-85.6) and a specificity of 38.0% (95%CI: 32.8-43.4).
Conclusion: The inclusion of blood count parameters improved the sensitivity of diagnostics algorithms based on signs and symptoms. Clinical diagnosis of dengue remains a challenge for health research.

Key words: Dengue/diagnosis; algorithms; Bayes theorem; Colombia.

Recibido: 08/08/17
Aceptado: 29/08/18
Publicado: 31/08/18

Citación:
Caicedo DM, Méndez AC, Tovar JR, Osorio L. Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia. Biomédica. 2019;39:170-85 https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.3990

Correspondencia:
Diana María Caicedo, Calle 4b No 36-140, edificio 118, oficina 215, Barrio San Fernando, Cali, Colombia
Teléfono: (312) 721 7092 y (572) 554 2476, extensión 120
dmcaicedo@grupogesp.org

Contribución de los autores:
Diana María Caicedo: análisis estadístico, análisis y discusión de resultados y escritura del manuscrito
Andrés Camilo Méndez: construcción estadística de algoritmos clínicos y escritura de la metodología del documento
José Rafael Tovar: dirección de la construcción estadística de algoritmos, revisión y aportes científicos al texto
Lyda Osorio: diseño del estudio, revisión y aportes científicos al texto

Financiación:
Este trabajo fue apoyado parcialmente por el Fondo de Ciencia, Tecnología e Innovación - FCTeI del Sistema General de Regalías, Colombia (BPIN 2013000100011), por la Red Aedes y por Comfandi.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

El dengue constituye una emergencia de salud pública a nivel internacional debido a su rápida propagación y a los elevados costos humanos y económicos asociados (1). Actualmente, el dengue es endémico aproximadamente en 130 países de las regiones tropicales y subtropicales. En el 2013, se estimaba que cada año 390 millones de personas se infectaban con el virus del dengue en el mundo, y que cerca de un millón de casos eran graves, con un promedio anual de 9.221 muertes (2-7). En las últimas cinco décadas ha habido una tendencia al aumento de su incidencia y de su mortalidad (1,7,8).

En Colombia los departamentos con mayor prevalencia de dengue son Valle del Cauca, Santander, Antioquia, Tolima y Huila. En el 2016, el Instituto Nacional de Salud reportó una incidencia de 366,2 casos por 100.000 habitantes (9), mayor que la del año anterior, que fue de 355 por cada 100.000 (10). En el 2016 se reportaron 102.775 casos de dengue, 1.047 de ellos graves, y 60 muertes por la enfermedad; además, se estudiaron 139 fallecimientos más por dengue probable (9).

El diagnóstico del dengue es relevante en los países donde la enfermedad es endémica. Sin embargo, la amplia gama de formas clínicas de la enfermedad y la presencia de otras infecciones con presentación clínica similar (leptospirosis, malaria, chikungunya y Zika) en las mismas zonas geográficas, dificultan su diagnóstico acertado (11,12). Hoy se emplea la clasificación concebida en el 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mejorar la atención de los pacientes con dengue (13,14). Su desempeño se ha evaluado en varios estudios retrospectivos y prospectivos (15-19). Se encontró que tiene una alta sensibilidad (87 a 95 %) pero una baja especificidad (6 a 20 %), aunque debe señalarse que fue diseñado para medir la gravedad clínica del dengue en personas con sospecha clínica y no la exactitud diagnóstica diferencial.

Por otra parte, hay pruebas de laboratorio para el diagnóstico del dengue cuyo desempeño en la práctica clínica es variable. Entre estas pruebas que detectan la proteína NS1, la inmunoglobulina M (IgM) o la inmunoglobulina G (IgG), se cuentan la ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) y la RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), que son sensibles y específicas pero requieren una infraestructura especializada y personal calificado, lo que dificulta su disponibilidad en los centros de atención (20). Hay varias pruebas rápidas disponibles comercialmente, pero su exactitud diagnóstica es variable, con porcentajes de falsos negativos que alcanzan hasta un 50 % (21-24). Por lo tanto, el diagnóstico de dengue, en la práctica, sigue siendo predominantemente clínico.

En diversos estudios se han propuesto puntajes o algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue elaborados mediante diferentes metodologías, pero su aplicación ha sido limitada debido a la falta de validación externa en la práctica médica de rutina (22,25-38) (cuadro 1). Algunos de estos algoritmos clínicos difieren en cuanto a los signos y síntomas según las poblaciones a partir de las cuales fueron desarrollados, variabilidad que también se presenta en el momento de validarlos en otros contextos.

Por ello, es necesario mejorar el diagnóstico del dengue utilizando datos clínicos generados en las estudios o servicios de salud de Colombia, determinando las variables clínicas que clasifican mejor a los individuos con la enfermedad y usando métodos alternos para el desarrollo de algoritmos, tales como aquellos enmarcados en el paradigma estadístico bayesiano. En este marco, el propósito del estudio fue establecer algoritmos clínicos alternativos para el diagnóstico del dengue en el contexto colombiano.

Cuadro 1. Sensibilidad y especificidad de los algoritmos clínicos publicados

Bibliografía	Lugar	Método	Variables incluidas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Díaz-Quijano FA, *et al*. (2006)	Bucaramanga (Colombia)	Regresión logística	Leucocitos<4.000 (3), plaquetas<80.000 (2), exantema (1), prueba del torniquete positiva (1), ausencia de rinorrea (1), artralgias (1) y ausencia de diarrea (1)	70,4	78,6
Díaz-Quijano FA, *et al*. (2006)	Bucaramanga (Colombia)	Regresión logística	Ausencia de rinorrea, eritema facial, leucocitos ≤4.500	67,5	72,1
Chadwick D, *et al*. (2006)	Singapur	Regresión logística	Mialgias, enrojecimiento faríngeo, enrojecimiento en la piel, exantema, petequias, pulso>100	74,0	79,0
Ramos MM, *et al*. (2008)	Puerto Rico	Regresión logística	Exantema y edad	41,2	95,5
Chang K, *et al*. (2009)	Taiwán	Regresión logística	Viaje a área endémica (4), exantema (3), sangrado (3), fiebre (2), dolor (1), síntomas gastrointestinales (1), ausencia de tos y rinorrea (1), fiebre>7 días (-8), foco de infección (-10)	90,7	86,9
Daumas RP, *et al*. (2013)	Rio de Janeiro	Regresión logística	Enrojecimiento de los ojos, leucocitos <7.000 o <3.760	80,8	71,1
Ho T-S, *et al*. (2013)	Taiwán	Regresión logística	Leucopenia y PCR	81,5	66,7
Tuan NM, *et al*. (2015)	Vietnam	Regresión logística	Edad, leucocitos y plaquetas	78,4	76,3
Buonora, *et al*. (2016)	Brasil	Regresión logística	INI Fiocruz, enrojecimiento de los ojos, leucocitos <7.000 o <3.760	70,9	71,8
Fernández E, *et al*. (2016)	Honduras	Regresión logística	Petequias, dolor retroocular, sangrado gingival, epistaxis y palidez	84,1	34,8
Tanner L, *et al*. (2008)	Singapur	Árboles de decisión	Plaquetas, leucocitos, linfocitos, temperatura	71,2	90,1
Vega-Riverón B, *et al*. (2012)	Cuba	Árboles de decisión	Plaquetas, leucocitos, creatinina, hemoglobina	73,7	87,7
Acosta J, *et al*. (2016)	Cuba	Árboles de decisión	Exantema, síntomas respiratorios, prueba del torniquete, leucopenia, artralgia, edad, duración de la fiebre	70,9	83,2

Materiales y métodos

Diseño de estudio y población

Se hizo un estudio transversal con fuentes secundarias a partir de dos bases de datos de estudios prospectivos en pacientes febriles en los tres niveles de atención.

La primera base de datos fue la de la cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre 2003 y 2011 en las zonas endémicas de Colombia: Bucaramanga, Neiva, Cali y Palmira (39). Dicha cohorte estuvo integrada por pacientes con un cuadro febril de menos de 96 horas, con impresión diagnóstica de dengue, virosis o fiebre de origen desconocido y sin enfermedades concomitantes, o diagnosticados con dengue durante las primeras 24 horas de hospitalización. En el momento del ingreso, se hizo una valoración médica y se recopiló la información sobre signos y síntomas, así como muestras sanguíneas para el diagnóstico del dengue. Esta base de datos se utilizó para la construcción de los algoritmos de diagnóstico.

La segunda base de datos fue la de un estudio prospectivo de sujetos febriles realizado en Cali, Colombia, entre marzo y diciembre de 2012 (40), en el cual se recolectó información sobre los signos, los síntomas y los parámetros de laboratorio, a partir de la historia clínica y de las fichas de notificación del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), y se analizaron las pruebas confirmatorias de dengue. Esta base de datos se utilizó para la validación externa del algoritmo clínico y su comparación con otras definiciones de dengue.

Se elaboraron bases de datos anónimas para salvaguardar la confidencialidad de los datos de los participantes. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle.

Estándar de referencia

El estándar de referencia de las bases de datos correspondió a un algoritmo de pruebas diagnósticas. En la base de datos de la cohorte de la Red Aedes (39) se confirmó el dengue por seroconversión de negativo a positivo o por cuadruplicación de los títulos de anticuerpos contra el dengue en muestras de sueros pareados mediante ELISA de captura de IgM contra dengue de Panbio™(Panbio Dengue IgM Capture ELISA™) (41), utilizando diluciones seriadas al doble de las muestras de suero de pacientes en fase aguda y en convalecencia en la misma placa.

En las muestras de aquellos en fase aguda, se confirmó el dengue cuando se registraban resultados positivos en la RT-PCR anidada (ensayo interno) utilizando los iniciadores de Lancioti (24,42,43) y los reactivos comerciales AmpliTaq Gold DNA Polymerase with Buffer II and $MgCl_2$, y 5 U/µl (1.000 U) (Life Technologies, Cat. No. N8080247), QIAamp® Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Cat. No. 52906), y AMV Reverse Transcriptase (Promega, Cat No. M5108).

La infección se confirmó, además, con los resultados positivos de ELISA para la captura del antígeno NS1 del dengue (Panbio™) (44), o los de la prueba de inhibición de la hemaglutinación (títulos≥1:2.560).

En la segunda base de datos, el dengue se confirmó con los resultados positivos en la detección del antígeno NS1-ELISA (29 casos), con los de la RT-PCR (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) (cuatro casos) (45) o con los de la RT-PCR anidada interna (46 casos).

Las pruebas diagnósticas se practicaron en el laboratorio del Grupo de Investigación en Virus Emergentes y Enfermedades (VIREM) de la Universidad el Valle.

Desarrollo de los algoritmos clínicos

Se revisó la bibliografía y se consultaron 12 expertos académicos y médicos clínicos en dengue para determinar los signos, los síntomas y los parámetros del hemograma que se relacionan con la enfermedad con mayor frecuencia. Con dicha información, se crearon categorías de signos y síntomas que agruparon manifestaciones clínicas similares.

Con los datos disponibles en la base de datos se establecieron ocho categorías:

1. dolor general (cefalea, dolor retroocular, mialgias y artralgias);
2. malestar general (hiporexia y escalofríos);

3. erupción cutánea (exantema, eritema facial);

4. signos de alarma (dolor abdominal, vómito persistente, hepatomegalia);

5. alteración neurológica (somnolencia, irritabilidad, convulsiones);

6. manifestaciones hemorrágicas (cualquier tipo de sangrado, incluidas las petequias, y resultado positivo en la prueba del torniquete);

7. ausencia de ictericia, y

8. ausencia de síntomas respiratorios o conjuntivitis (tos, rinorrea, odinofagia e hiperemia conjuntival).

En este algoritmo, los dos últimos signos y síntomas contribuían a establecer el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades.

A partir de la base de datos de la cohorte de la Red Aedes, se crearon variables binarias para cada una de las categorías. Se codificó como 1 la presencia de, por lo menos, un signo o un síntoma dentro de cada categoría, y como 0, la ausencia de todos estos en las categorías relacionadas con dengue. En las categorías para diagnóstico diferencial, la ausencia de signos y síntomas se codificó como 1 y, su presencia, como 0.

En cuanto a los parámetros del hemograma, se definieron los valores de leucocitos y plaquetas relacionados con el dengue con la ayuda de expertos clínicos, que valoraron los resultados del análisis exploratorio de la distribución del conteo de leucocitos y de plaquetas registrado en la base de datos de la Red Aedes (1.373 observaciones: mediana de leucocitos, 4.000/mm^3, y de plaquetas, 160.000/mm^3), así como los resultados de una modelación estadística que asume la dependencia lineal entre estas variables (mediana de leucocitos: 4.634/mm^3; mediana de plaquetas:183.900/mm^3). Con dicha información, los expertos establecieron los puntos de corte para los leucocitos en ≤4.500/mm^3 y, para las plaquetas, en ≤160.000/mm^3. En este caso, los valores inferiores o iguales a los establecidos se codificaron como 1.

Una vez definidas y creadas las categorías, se construyeron algoritmos clínicos para clasificar a los individuos con dengue mediante métodos bayesianos. Con la fórmula de Bayes para el caso discreto (46) se estimó la probabilidad predictiva de contraer dengue, con base en la combinación de las categorías de síntomas y signos, y asumiendo la independencia condicional. Posteriormente, los valores de leucocitos y plaquetas se incorporaron al cálculo de las probabilidades predictivas, esta vez considerando la naturaleza secuencial del teorema de Bayes.

Una vez calculadas las probabilidades predictivas, se utilizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e índices de Youden (47) para obtener el valor de la probabilidad predictiva o punto de corte a partir del cual se dio la dicotomía de las probabilidades, generando variables binarias que permitían clasificar a los individuos como caso de dengue o caso sin dengue.

Con este procedimiento se establecieron 62 combinaciones posiblemente relacionadas con el dengue. Posteriormente, a cada individuo del archivo de datos (con dengue o sin él), se le asignó la probabilidad de su combinación; además, se evaluó la cantidad de casos confirmados con dengue o sin él para cada combinación representada por individuos en la base de datos.

En las 62 combinaciones de categorías se evaluó la frecuencia de la aparición de individuos con una combinación dada en cada una de las

poblaciones (con dengue y sin él) y se observó que las frecuencias no eran estadísticamente diferentes en algunos casos, razón por la que el número de combinaciones se redujo de 62 a 17. Además, se validaron las combinaciones resultantes con un grupo de expertos.

Los algoritmos generados con las ocho categorías se denominaron así: calculadora dengue A1 (ocho categorías de signos y síntomas) y calculadora dengue A2 (ocho categorías más la probabilidad de los parámetros de interés del hemograma). Asimismo, se construyeron dos algoritmos con siete categorías, eliminando la de malestar general por recomendación de los expertos, los cuales recibieron la denominación de calculadora dengue A3 (siete categorías de signos y síntomas) y calculadora dengue A4 (siete categorías más la probabilidad de los parámetros de interés del hemograma).

Para los algoritmos clínicos, se definió como caso de dengue el que tuviera una probabilidad predictiva mayor o igual al punto de corte establecido con la ayuda de las curvas ROC, el índice de Youden y la opinión de los expertos clínicos.

Para el algoritmo que incluía las variables del hemograma, se consideró esta misma condición; no obstante, cuando los parámetros se habían codificados como 0, las combinaciones situadas por debajo del punto de corte se consideraron como “no caso”.

Clasificaciones clínicas del dengue

Los dos algoritmos clínicos de diagnóstico desarrollados se compararon con las clasificaciones de caso de la OMS de los años 1997 (48) y 2009 (13), con la de la guía colombiana de atención de pacientes con dengue de 2010 (49) y con la escala diagnóstica propuesta por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el 2013 (50). Cada una de las clasificaciones se describe en el cuadro 2.

Plan de análisis

Se hizo un análisis descriptivo de las manifestaciones clínicas y los parámetros de interés en el hemograma (leucocitos y plaquetas) de cada grupo de pacientes (con dengue y sin él) incluidos en la base de datos con la que se construyó el algoritmo.

Cuadro 2. Definición de caso de dengue según las clasificaciones de la OMS y las guías de Colombia

OMS 1997	OMS 2009	Guía colombiana de 2010	Escala diagnóstica del MSPS de 2013
Un caso de fiebre y dos o más de los siguientes criterios: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado	Un caso de persona residente o procedente de área endémica para dengue, fiebre y dos o más de los siguientes criterios: náuseas, vómito, erupción cutánea, molestias y dolores, prueba del torniquete positiva, leucopenia o cualquier signo de alarma (dolor abdominal intenso, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargia o agitación, hepatomegalia de más de 2 cm, aumento del hematocrito y descenso rápido de las plaquetas)	Un cuadro con fiebre hasta de siete días de evolución y dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, postración, exantema, estadía en zona endémica en los 15 días previos, signos de alarma (dolor abdominal, vómito persistente, diarrea, somnolencia, irritabilidad, hepatomegalia dolorosa, caída de la temperatura, sangrado de mucosas, hemoconcentración y caída abrupta de plaquetas)	Un caso de alta probabilidad con un puntaje igual o mayor a 4 en la escala, la cual incluye conteo de leucocitos <4.000/µl (3 puntos), plaquetas <180.000/µl (2 puntos), exantema (1 punto), artralgia (1 punto), prueba del torniquete positiva (1 punto), ausencia de rinorrea (1 punto) y ausencia de diarrea (1 punto)

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social

Se compararon la frecuencia de las manifestaciones clínicas entre los grupos utilizando la prueba de ji al cuadrado (51) y, la mediana de la cantidad de leucocitos y plaquetas usando la prueba de suma de rangos de Wilconxon (52). Además, se calcularon las características operativas de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud con su correspondiente intervalo de confianza del 95 %, para cada uno de los algoritmos y para la clasificación clínica de la OMS de 1997 y la del 2009, la clasificación de la guía colombiana de dengue y la escala diagnóstica del Ministerio.

Se hizo la estimación no paramétrica del área bajo la curva (*Area Under the Curve*, AUC) y se compararon los algoritmos en términos de exactitud mediante la prueba de igualdad de curvas ROC.

Por último, se hizo la validación externa del algoritmo con mejor sensibilidad en la base de datos de una cohorte de individuos febriles del estudio realizado en Cali (40).

A partir de esta base de datos, se hizo un análisis descriptivo de las variables demográficas, de las categorías del algoritmo clínico y de los parámetros de interés del hemograma (leucocitos y plaquetas) por cada grupo de pacientes (con dengue y sin él), y se estimaron los parámetros de desempeño del algoritmo clínico más sensible y de mayor exactitud diagnóstica, todo ello utilizando los programas Stata 10™ y R.

Resultados

Desarrollo del algoritmo de diagnóstico

Se analizaron 987 registros de la base de datos de la cohorte de la Red Aedes, de los cuales, 662 eran casos de dengue y 325 no lo eran; 534 tenían datos del hemograma y, de ellos, 392 eran casos de dengue y 142 no lo eran. La mediana del tiempo de evolución de la fiebre en el momento de la captación fue de cuatro días en ambos grupos. Se encontró una proporción significativamente mayor de erupciones cutáneas, manifestaciones hemorrágicas, signos de alarma y alteraciones neurológicas entre los pacientes con dengue. Con respecto a los parámetros del hemograma, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del conteo de leucocitos y plaquetas entre los grupos con dengue y sin él, siendo menor en los primeros (cuadro 3).

Se generaron cuatro algoritmos clínicos. El primero (calculadora dengue A1) combinó la presencia y la ausencia de las ocho categorías de signos y síntomas definidas y generó 256 combinaciones con sus correspondientes probabilidades. Esta propuesta arrojó una sensibilidad de 61,5 ($IC_{95\%}$ 57,7-65,2) y una especificidad de 59,7 ($IC_{95\%}$ 54,1-65,1), con una AUC de 0,61 ($IC_{95\%}$ 0,57-0,64).

Otro algoritmo combinó solo siete categorías (calculadora dengue A3), y generó 128 combinaciones y probabilidades, para una sensibilidad de 64,0 % ($IC_{95\%}$ 60,3-67,7) y una especificidad de 50,2 % ($IC_{95\%}$ 44,6-55,7), con una AUC de 0,64 ($IC_{95\%}$ 0,61-0,68).

Al adicionar a cada uno de los algoritmos la probabilidad de tener niveles de leucocitos (≤4.500/mm^3) o plaquetas (≤160.000/mm^3) relacionados con el dengue, el algoritmo que tuvo en cuenta las ocho categorías (calculadora dengue A2) alcanzó una sensibilidad de 73,6 ($IC_{95\%}$ 70,0-76,9) y una especificidad de 46,5 ($IC_{95\%}$ 40,9-52,0), con una AUC de 0,54 ($IC_{95\%}$ 0,48-0,60), en tanto que el algoritmo de siete categorías y con parámetros del

Cuadro 3. Categorías del algoritmo clínico y parámetros del hemograma de la población con dengue y sin dengue incluida en la base de datos con la que se desarrolló el algoritmo

Variable	Con dengue n=662		Sin dengue n=325		p
	n	%	n%	%	
Inicio de la fiebre (días) (mediana y rango)	4 (1-9)		4 (2-11)		1,000
Variables del algoritmo (Sí)					
Malestar general	577	87,2	294	90,5	0,130
Dolor general	625	94,4	313	96,3	0,197
Erupción cutánea	285	43,0	109	33,5	0,004
Manifestaciones hemorrágicas	389	58,8	137	42,2	<0,001
Signos de alarma	563	85,0	235	72,3	<0,001
Alteración neurológica	543	82,0	214	65,8	<0,001
Ausencia de síntomas respiratorios	175	26,4	81	24,9	0,660
Ausencia de ictericia	661	99,8	322	99,1	0,073
Parámetros del hemograma (mediana y rango)	n=392		n=142		
Leucocitos/mm^3	3.465 (1.100-15.200)		4.950 (1.800-14.500)		0,001
Plaquetas/mm^3	96.500 (6.000-516.000)		159.000 (10.500-434.000)		0,001

hemograma (calculadora dengue A4) arrojó una sensibilidad de 76,5 ($IC_{95\%}$ 71,9-80,5) y una especificidad de 46,0 ($IC_{95\%}$ 37,6-54,7), con una AUC de 0,61 ($IC_{95\%}$ 0,57-0,66) (cuadro 4).

Por su parte, la clasificación de la OMS de 1997 tuvo una sensibilidad de 94,4 % ($IC_{95\%}$ 92,4-96,0) y una especificidad de 5,5 % ($IC_{95\%}$ 3,5-8,6), en tanto que la del 2009 tuvo una sensibilidad de 96,1 % ($IC_{95\%}$ 94,3-97,4) y una especificidad de 3,1 % ($IC_{95\%}$ 1,5-5,6).

La definición de caso de dengue en la guía colombiana tuvo una sensibilidad de 98,9 % ($IC_{95\%}$ 97,8-99,6) y una especificidad de 1,5 % ($IC_{95\%}$ 0,5-3,6). Por último, la escala diagnóstica del Ministerio tuvo una sensibilidad de 86,5 % ($IC_{95\%}$ 82,54-89,9) y una especificidad de 40,6 % ($IC_{95\%}$ 32,0-49,7) (cuadro 4).

Validación externa

La validación externa se hizo en una base de datos con 461 observaciones, de las cuales 79 eran de dengue y 382 no lo eran; en 409 de ellas, 72 con dengue y 337 sin dengue, se registraron los resultados del hemograma. La mediana de días de fiebre fue de tres días para ambos grupos. Las categorías de frecuencia fueron el dolor general y los signos de alarma, y aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos de dengue y los que no lo eran (cuadro 5), solo se sugirió la erupción cutánea como condición discriminatoria para el dengue. En cuanto a los parámetros del hemograma (leucocitos y plaquetas), estos fueron discriminatorios de los casos de dengue.

El algoritmo clínico calculadora dengue A3 tuvo una sensibilidad de 5,1 % ($IC_{95\%}$ 1,4-12,5) y una especificidad de 96,3 % ($IC_{95\%}$ 93,9-98,0), con una AUC de 0,51 ($IC_{95\%}$ 0,48-0,53), en tanto que el algoritmo A4 tuvo una sensibilidad de 11,1 % ($IC_{95\%}$ 4,9-20,7) y una especificidad de 91,1 % ($IC_{95\%}$ 87,5-93,9), con una AUC de 0,51 ($IC_{95\%}$ 0,47-0,55) (cuadro 6). En todas las clasificaciones y escalas, los parámetros disminuyeron en sensibilidad, en especial en la escala de Ministerio, cuya sensibilidad fue de 76,4 % ($IC_{95\%}$ 64,9-85,6) y la especificidad de 38 % ($IC_{95\%}$ 32,8-43,4), con una AUC de 0,57 ($IC_{95\%}$ 0,52-0,63).

Cuadro 4. Parámetros de exactitud diagnóstica para el dengue en 534 pacientes febriles de la cohorte de la RedAedes, Colombia

	Sensibilidad (IC^{95}%)	Especificidad (IC^{95}%)	VPP (IC^{95}%)	VPN (IC^{95}%)	RV+ (IC^{95}%)	RV- (IC95%)
Calculadora dengue_A1*	61,5 (57,7-65,2)	59,7 (54,1-65,1)	14,5 (12,8-16,4)	93,3 (92,4-94,1)	1,53 (1,32-1,76)	0,65 (0,57-0,74)
Calculadora dengue_A2†	73,6 (70,0-76,9)	46,5 (40,9-52,0)	13,2 (12,0-14,6)	94,1 (93,0-94,9)	1,37 (1,2-1,5)	0,57 (0,48-0,68)
Calculadora dengue_A3ǂ	64,0 (60,3-67,7)	50,2 (44,6-55,7)	12,5 (11,2-13,9)	92,6 (91,5-93,6)	1,3 (1,1-1,4)	0,7 (0,6-0,8)
Calculadora dengue_A4¶	76,5 (71,9-80,5)	46,0 (37,6-54,7)	13,6 (11,8-15,6)	94,6 (93,2-95,8)	1,4 (1,2-1,7)	0,5 (0,4-0,7)
OMS-1997	94,4 (92,4-96,0)	5,5 (3,3-8,6)	10,0 (9,7-10,3)	89,9 (83,8-93,9)	0,99 (0,97-1,03)	1,01 (0,58-1,74)
OMS-2009	96,1 (94,3-97,4)	3,1 (1,5-5,6)	9,92 (9,7-10,1)	87,6 (77,5-93,5)	0,99 (0,97-1,02)	1,28 (0,62-2,62)
Guía colombiana para dengue 2010	98,9 (97,8-99,6)	1,5 (0,5-3,6)	10,0 (9,9-10,2)	92,9 (80,7-97,6)	1,0 (0,99-1,02)	0,69 (0,22-2,16)
Escala diagnóstica-Ministerio de Salud, 2013	86,5 (82,4-89,9)	40,6 (32,0-49,7)	13,9 (12,2-15,8)	96,4 (95,1-97,4)	1,5 (1,2-1,7)	0,3 (0,2-0,5)

*Rango de probabilidad predictiva: 0,003-0,388; punto de corte: 0,153

†Rango de probabilidad predictiva: 0,00003-0,853; punto de corte: 0,249

ǂ Rango de probabilidad predictiva: 0,003-0,320; punto de corte: 0,092

¶Rango de probabilidad predictiva: 0,008-0,578; punto de corte: 0,227

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV: razón de verosimilitud

Cuadro 5. Características demográficas, categorías clínicas y parámetros del hemograma de la población con dengue y sin dengue en Cali, Colombia

Variable	Con dengue n=79		Sin dengue n=382		p
	n	%	n	%	
Edad (años)					
0-5	7	8,9	39	10,2	0,716
6-86	72	91,1	343	89,8	
Sexo*					
Femenino	32	41,6	154	43,0	0,814
Masculino	45	58,4	204	57,0	
Inicio de la fiebre (mediana y rango)	3(1-22)		3(0-15)		1,000
Variables del algoritmo (Sí)					
Dolor general	62	78,5	290	75,9	0,625
Erupción cutánea	14	17,7	39	10,2	0,057
Manifestaciones hemorrágicas	15	19,0	59	15,4	0,435
Signos de alarma	39		191	50,0	0,918
Alteración neurológica	1	49,4	7	1,8	0,726
Ausencia de síntomas respiratorios	56	1,3	234	61,3	0,107
Ausencia de ictericia	75	70,9	356	93,2	0,568
Parámetros del hemograma (mediana y rango)	**n=72**		**n=337**		
Leucocitos/mm^3	3.980 (1.720-19.850)		4.710 (505-31.170)		0,026
Plaquetas/mm^3	132.000 (26-536.000)		142.000 (107-537.000)		0,074

Discusión

El diagnóstico temprano y el inicio oportuno del manejo de los casos de dengue son relevantes para la disminución de la morbilidad y la mortalidad por esta enfermedad. La ausencia de algoritmos clínicos con adecuada exactitud diagnóstica y la poca disponibilidad de pruebas de laboratorio clínico en los servicios de salud, hacen necesario el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas a partir de diferentes metodologías.

En este estudio, se propusieron algoritmos de diagnóstico basados en métodos bayesianos discretos, y se encontró que el cuarto algoritmo desarrollado (calculadora dengue A4: dolor general, manifestaciones hemorrágicas, erupciones cutáneas, signos de alarma, alteraciones

Cuadro 6. Parámetros de exactitud diagnóstica para el dengue en 461 pacientes febriles de Cali, Colombia

	VP	FN	FP	VN	Sensibilidad (IC^{95}%)	Especificidad (IC^{95}%)	VPP (IC^{95}%)	VPN (IC^{95}%)	RV+ (IC^{95}%)	RV- (IC^{95}%)
Calculadora dengue A3	4	75	14	368	5,1 (1,4 – 12,5)	96,3 (93,9–98,0)	13,3 (4,9-31,2)	90,1 (89,6-90,6)	1,4 (0,5-4,9)	1,0 (0,9-1,0)
Calculadora dengue A4	8	64	30	307	11,1 (4,9-20,7)	91,1 (87,5-93,9)	12,2 (6,2-22,5)	90,2 (89,4-91,0)	1,2 (0,6-2,6)	1,0 (0,9-1,1)
OMS-1997	59	20	265	117	74,7 (63,6-83,8)	30,6 (26,0-35,5)	10,7 (9,4-12,1)	91,6 (87,9-94,2)	1,1 (0,9-1,2)	0,8 (0,6-1,2)
OMS-2009	64	15	314	68	81,0 (70,6-89,0)	17,8 (14,1-22,0)	9,9 (8,9-11,0)	89,4 (83,6-93,3)	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (0,6-1,8)
Guía colombiana -2010	64	15	314	68	81,0 (70,6-89,0)	17,8 (14,1-22,0)	9,9 (8,9-11,0)	89,4 (83,6-93,3)	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (0,6-1,8)
Escala diagnóstica del Ministerio de Salud-2013	55	17	209	128	76,4 (64,9-85,6)	38,8 (32,8-43,4)	12,0 (10,5-13,8)	93,5 (90,3-95,7)	1,2 (1,1-1,4)	0,6 (0,4-1,0)

VP: verdaderos positivos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; RV: razón de verosimilitud

neurológicas, ausencia de síntomas respiratorios, ausencia de ictericia, leucocitos ≤4.500/mm^3 y plaquetas ≤160.000/mm^3) tuvo una sensibilidad moderada (76,5 %); sin embargo, en la validación externa con la base de datos del estudio hecho en Cali (40), solo se obtuvo una sensibilidad de 11,1 % y una especificidad de 84,8 %. La sensibilidad alcanzada durante el desarrollo de este algoritmo fue similar a las reportadas en los algoritmos o puntuaciones clínicas desarrolladas en Colombia (25), en Cuba, (35,37), en Singapur (26-34) y en Vietnam (38); sin embargo, la especificidad fue menor que la registrada en estos estudios.

En la validación externa la sensibilidad fue baja comparada con la registrada en el 2014 por Buonora, *et al*. (22), en Brasil, y con la escala desarrollada por Díaz-Quijano, *et al*. (25), la cual fue validada en el mismo estudio y es la recomendada por el Ministerio. En esta validación, además, la sensibilidad fue más baja en todas las clasificaciones de la OMS y en la guía colombiana, en tanto que la especificidad se incrementó con respecto a la base de datos con la cual se desarrollaron los algoritmos. Estos resultados se explicarían, en parte, por el hecho de que la base de datos empleada en la validación externa se generó a partir de los registros y los formatos del Sivigila diligenciados por los médicos en la práctica clínica habitual, y no en un contexto de investigación, y por las diferencias en la calidad de los datos.

Por otro lado, al revisar la frecuencia de los serotipos identificados en el periodo de recolección de la información en los estudios aquí citados, se encontró que en la base de datos de la Red Aedes (del 2003 y el 2011) se pudieron identificar los serotipos de 212 muestras positivas para dengue, siendo los serotipos DENV-1 (36,6 %) y DENV-4 (25,9 %) los más frecuentes, seguidos por el DENV-2 (18,4 %) y el DENV-4 (18,4 %), en tanto que en la base de datos de la cohorte prospectiva en Cali (2012), el DENV-2 (94,0 %) fue el más frecuente en las 50 muestras positivas en las que se identificó el serotipo, lo que contribuiría a explicar la diferencia de los hallazgos clínicos (53) entre periodos, así como las características operativas de la validación externa.

En concordancia con la mayoría de los algoritmos desarrollados, incluido el propuesto por el Ministerio en el 2013, los resultados de este estudio evidenciaron que los parámetros del hemograma, en especial la leucopenia, mejoraron la sensibilidad de los algoritmos basados únicamente en signos y síntomas (22,25,28,37,38,54).

La elaboración de los algoritmos clínicos de diagnóstico del dengue se abordó desde el enfoque bayesiano, con el fin de calcular las probabilidades predictivas de la combinación de las categorías de signos y síntomas y,

posteriormente, actualizar dichas probabilidades con la de tener un número de leucocitos y uno de plaquetas propios del dengue (lo que representa el proceso intuitivo y lógico de la adopción de decisiones médicas). La nueva probabilidad del algoritmo clínico que incluía los parámetros del hemograma estaba condicionada por la existencia de la probabilidad anterior.

En este estudio, al definir la contribución del hemograma como la presencia de leucopenia (≤4.500/mm^3) o trombocitopenia (≤160.000/mm^3) (cualquiera de las dos o ambas), se buscaba mejorar la sensibilidad en el diagnóstico. La actualización de las probabilidades con la información de los parámetros del hemograma aumentó, especialmente la probabilidad de clasificar los casos de dengue como verdaderos positivos, lo que evidencia la importancia fundamental del uso del hemograma en su diagnóstico.

Por otra parte, al igual que en otros algoritmos o puntuaciones desarrolladas (25,28,31), en los de este estudio, se utilizaron la ausencia de signos o síntomas, especialmente los respiratorios, como elemento del diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades. En ellos, las categorías que aportaron al diagnóstico diferencial estaban conformadas más por los signos y síntomas de mayor proporción en los casos de la base de datos de la cohorte de la Red Aedes que no correspondían a dengue, que en aquellos que lo eran, condición que cumplían síntomas como rinorrea, tos, odinofagia, ojos rojos e ictericia. Sin embargo, el algoritmo de Díaz-Quijano, *et al*., incluía la ausencia de diarrea, la cual no se incluyó en el presente estudio, ya que la diarrea se presentó con mayor frecuencia en los casos de dengue; además, en la literatura médica se encontraron hallazgos similares a los reportados en el presente estudio (55,56). Por otro lado, la inclusión de la ausencia de ictericia puede aportar al diagnóstico diferencial frente a la leptospirosis.

Según la bibliografía revisada para el presente estudio, los algoritmos clínicos elaborados son los primeros basados en los métodos bayesianos. Pan-ngum, *et al*. (23) desarrollaron un método basado en modelos de clases latentes para construir un algoritmo de pruebas diagnósticas de laboratorio. En el campo de la salud, los métodos bayesianos se han utilizado especialmente en el análisis de la evaluación de pruebas de laboratorio (57), y el enfoque también es utilizado por los médicos para tomar decisiones en el proceso de diagnóstico clínico, en el cual se tiene una idea *a priori* sobre la probabilidad de que un individuo tenga una enfermedad basada en los datos de la incidencia o la prevalencia. Al recurrir al teorema de Bayes, una vez se aplica una prueba diagnóstica esta aporta nueva información sobre la probabilidad de una enfermedad (58,59).

La escala diagnóstica desarrollada por Díaz-Quijano, *et al.* (25) fue propuesta por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el 2013 (50) como parte del algoritmo para el manejo de casos sospechosos de dengue en áreas endémicas, en el cual los sujetos febriles se clasifican según una alta o una poca probabilidad de haberlo contraído. Dicha escala presentó una sensibilidad moderada y una especificidad baja en la validación externa, por lo que su empleo aún no sería viable como medio exclusivo para la detección del dengue en los servicios de salud, pues exige la confirmación del laboratorio clínico.

Las clasificaciones de la OMS de 1997 y 2009, y la de la guía colombiana de 2010, fueron muy sensibles, pero su especificidad fue muy baja para la base de datos de la cohorte de la Red Aedes. La mayor sensibilidad fue la de la clasificación de la guía colombiana de 2010 (98 %), la cual incluye síntomas como la diarrea entre los signos de alarma, seguida por la de la OMS del 2009, con un 96 % de sensibilidad, comparada con el 94 % de la clasificación de la

OMS de 1997. Los resultados de la clasificación de la OMS del 2009 fueron similares a los encontrados en estudios prospectivos por Gutiérrez, *et al*. (15) en Nicaragua, y por Low, *et al*. (16) en Singapur. Sin embargo, al estimar la exactitud de las clasificaciones en la base de datos del estudio de Cali (40), se encontró una disminución de la sensibilidad en todas ellas, siendo mayor la de la clasificación de la OMS de 1997 (74 %), en tanto que la sensibilidad de la guía colombiana de 2010 y la de la OMS del 2009 fueron de 81 %. En los estudios realizados en Brasil por Macedo, *et al*, (18), y Cavalcanti, *et al*. (19) con base en historias clínicas la reducción de la sensibilidad fue similar.

Una de las fortalezas del presente estudio fue contar con la base de datos de la cohorte de la Red Aedes, conformada por casos febriles de diferentes ciudades del país, así como con un algoritmo de pruebas de laboratorio como estándar de referencia para el diagnóstico del dengue, lo que aumentó la probabilidad de confirmar los casos de la enfermedad. En cada uno de los análisis que generaron las bases de datos se aplicó el mismo estándar de referencia durante todo el periodo de estudio; dichas bases de datos se desarrollaron bajo protocolos validados y a cargo de un mismo laboratorio (VIREM). Otra fortaleza del estudio es la divulgación de algoritmos clínicos alternativos para el diagnóstico del dengue a nivel local, lo que responde al llamado de la OMS de trabajar en la innovación y el desarrollo de pruebas diagnósticas que estén disponibles en los puntos de atención, para disminuir la morbimortalidad por dengue en la región (1).

Entre las limitaciones deben mencionarse las posibles fallas en la calidad de los datos registrados en la base de datos del estudio de Cali (40), dado que provienen de las historias clínicas y de las fichas de notificación del Sivigila, fuentes que no tienen procesos estandarizados de recolección de la información.

El grupo de investigadores responsable del presente estudio tiene previstos futuros proyectos de desarrollo de algoritmos clínicos para el dengue y continúa trabajando en mejorar su desempeño a partir de la inclusión de las características operativas de sensibilidad y especificidad como variables aleatorias continuas, y la propiedad secuencial del teorema de Bayes. Esta aproximación permitiría incluir de manera directa la información obtenida a partir del conocimiento de los médicos tratantes y establecer un mecanismo para actualizar periódicamente los valores de las características operativas a medida que se tengan nuevos casos diagnosticados. Además, es necesario continuar con las valoraciones prospectivas y estandarizadas de pacientes febriles dada la circulación de otros arbovirus.

En conclusión, el uso de parámetros del hemograma mejoró la sensibilidad de los algoritmos basados únicamente en signos y síntomas. Los métodos bayesianos utilizados permitieron obtener un algoritmo de mayor especificidad que el de la clasificación de la OMS, y los de la guía y la escala colombianas. El desarrollo de algoritmos diagnósticos de gran sensibilidad y especificidad sigue siendo un reto para la investigación en dengue, por lo que es pertinente integrar diferentes metodologías en su construcción y tener en cuenta el contexto local.

Agradecimientos

Al programa de “Desarrollo e investigación aplicada para contribuir a un modelo efectivo y sostenible de intervención del dengue en Santander, Casanare y Valle del Cauca” de la Red de Conocimiento y Cooperación AEDES (Red Aedes), a Comfandi, y a los expertos clínicos y epidemiólogos participantes en las consultas.

Referencias

1. **World Health Organization.** Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Fecha de consulta: 25 de abril de 2017. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf?sequence=1
2. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL.**The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7. https://doi.org/10.1038/nature12060
3. **Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, *et al.*** Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1760. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760
4. **Guzmán MG, Harris E.** Dengue. Lancet. 2014;385:453-65. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9
5. **Messina JP, Brady OJ, Pigott DM, Brownstein JS, Hoen AG, Hay SI.** A global compendium of human dengue virus occurrence. Sci Data. 2014;1:1-6. https://doi.org/10.1038/sdata.2014.4
6. **Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA.** Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:e2055:1-12. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002055
7. **Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, *et al.*** The global burden of dengue: An analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis. 2016;16:712-23. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8
8. **Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD.** The global economic burden of dengue: A systematic analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:935-41. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8
9. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 52 de 2015. Fecha de consulta: 8 de mayo de 2018. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052%20-.pdf
10. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 52 de 2015. Fecha de consulta: 8 de mayo de 2018. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf
11. **Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodríguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodríguez-Morales AJ.** Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. J Infect Public Health.2016;9:684-86. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.002
12. **Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Soares Magalhaes RJ, Clements AC, Hu W, *et al.*** Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. BMC Infect Dis. 2016;16:1-11. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1417-2
13. **Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.** Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas, 2010. Fecha de consulta: 8 de mayo de 2018. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=11239&Itemid=270&lang=en
14. **Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, *et al.*** Multicentre prospective study on dengue classification in four South-East Asian and three Latin American countries.Trop Med Int Health. 2011;16:936-48. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x
15. **Gutiérrez G, Gresh L, Pérez MÁ, Elizondo D, Avilés W, Kuan G, *et al.*** Evaluation of the diagnostic utility of the traditional and revised WHO dengue case definitions. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:e2385:1-9. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002385
16. **Low JG, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, *et al.*** The early clinical features of dengue in adults: Challenges for early clinical diagnosis. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1191. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001191
17. **Chaterji S, Allen JC, Chow A, Leo Y-S, Ooi EE.** Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. Am J Trop Med Hyg. 2011;84:224-8. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0316
18. **Macedo GA, Gonin ML, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P.** Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. PLoS ONE. 2014;9:e96314. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096314

19. **Cavalcanti LP, Mota LA, Lustosa GP, Fortes MC, Mota DA, Lima AA, *et al.*** Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceará, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013;109:93-8. http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140384

20. **Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, Weidmann M, Hunziker P.** Diagnosing dengue virus infection: Rapid tests and the role of micro/nanotechnologies. Nanomedicine. 2015;11:1745-61. https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.05.009

21. **Da Costa VG, Marques-Silva AC, Moreli ML.** A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. PLoS ONE. 2014;9:e94655. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094655

22. **Buonora SN, Passos SR, do Carmo CN, Quintela FM, de Oliveira DN, dos Santos FB, *et al.*** Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. BMC Infect Dis. 2016;16:37:1-9. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1368-7

23. **Pan-ngum W, Blacksell SD, Lubell Y, Pukrittayakamee S, Bailey MS, de Silva HJ, *et al.*** Estimating the true accuracy of diagnostic tests for dengue infection using bayesian latent class models. PLoS One. 2013;8:e50765. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050765

24. **Osorio L, Ramírez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B.** Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection.Virol J. 2010;7:361:1-10. https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-361

25. **Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA.** Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. Anales de Pediatría. 2006;64:523-9. https://doi.org/10.1157/13089916

26. **Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N.** Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. J Clin Virol. 2006;35:147-53. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.06.002

27. **Ramos M, Tomashek K, Argüello D, Luxemburger C, Quiñones L, Lang J, *et al.*** Early clinical features of dengue infection in Puerto Rico. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103:878-84. https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.11.009

28. **Díaz FA, Martínez RA, Villar LA.** Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica. 2006;26:22-30. https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1391

29. **Daumas R, Passos SR, Oliveira RV, Nogueira RM, Georg I, Marzochi KB, *et al* Brasil P.** Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: A diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. BMC Infect Dis. 2013;13:77. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-77

30. **Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC**. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. J Biomed Sci. 2013;20:75. https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-75

31. **Chang K, Lu PL, Ko WC, Tsai JJ, Tsai WH, Chen CD, *et al.*** Dengue Fever scoring system: New strategy for the early detection of acute dengue virus infection in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2009;108:879-85. https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60420-4

32. **Kumar MN.** Alternating decision trees for early diagnosis of dengue fever. 2013. arXiv:1305.7331v2. Fecha de consulta: 8 de mayo de 2018. Disponible en: https://arxiv.org/pdf/1305.7331.pdf

33. **Rao VS, Kumar MN.** New intelligence-based approach for computer-aided diagnosis of dengue fever. IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2012;16:112-8. https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2171978

34. **Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, *et al.*** Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2:e196. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000196

35. **Vega-Riverón B, Sánchez-Valdés L, Cortiñas-Abrahantes J, Castro-Peraza O, González-Rubio D, Castro-Peraza M.** Clasificación de dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2012;64:35-42.

36. **Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M.** A predictive model to differentiate dengue from other febrile illness. BMC Infect Dis. 2016;16:694:1-7. https://doi.org/10.1186/s12879-016-2024-y

37. **Acosta-Torres J, Oller-Meneses L, Sokol N, Balado-Sardiñas R, Montero-Díaz D, Balado-Sansón R, *et al.*** Técnica árboles de decisión aplicada al método clínico en el diagnóstico del dengue. Revista Cubana de Pediatría. 2016;88:441-53.

38. **Tuan NM, Nhan HT, Chau NV, Hung NT, Tuan HM, Tram TV, *et al.*** Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue. PLoS Negl Trop Dis.2015;9:e0003638. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003638

39. **Villar LÁ, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, *et al.*** Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. Biomédica. 2013;33:108-16. https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.733

40. **Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, *et al.*** The use of rapid dengue diagnostic tests in a routine clinical setting in a dengue-endemic area of Colombia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2015;110:510-516. Fecha de consulta: 6 de eptiembre de 2017. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000400510&lng=en. Epub May 15, 2015. http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140359

41. **Sekisui Diagnostics.** Panbio Dengue IgM Capture ELISA: Cat. No. 01PE20/01PE21. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.sekisuidiagnostics.com/writable/product_documents/files/ifu_01pe20_dengue_igm_capture_2013.pdf

42. **The R Foundation.**The R Project for Statistical Computing. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.r-project.org/

43. **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV.** Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992;30:545-51.

44. **Sekisui Diagnostics.** Panbio Dengue Early Elisa: Cat. No. 01PE40. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.sekisuidiagnostics.com/writable/product_documents/files/ifu_01pe40_dengue_early_elisa_2013.pdf

45. **Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI.** Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. Infectio. 2016;21:39-50. https://doi.org/10.22354/in.v21i1.640

46. **Press SJ.** Bayes' theorem. En: Press SJ, editor. Subjective and objective Bayesian statistics: Principles, models, and applications. Second edition. Edison, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p. 41-72.

47. **Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF.** Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. Biom J. 2008;50:419-30. https://doi.org/10.1002/bimj.200710415

48. **World Health Organization.** Dengue haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Segunda edición.1997. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/

49. **Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. 2010. Fecha de consulta: 1° de marzo de 2018. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1214-guia-para-la-atencion-clinica-integral-del-paciente-con-dengue&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&Itemid=688

50. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Algoritmo de manejo para casos sospechosos por dengue en áreas endémicas.2013. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documents/NOTICIAS%20OFICINA%20COMUNICACIONES/Salud/dengue/Ruta%20Dengue.pdf

51. **Fienberg SE.** Two-dimensional tables. En: Fienberg SE, editor. The analysis of cross-classified categorical data. Second edition. New York: Springer Verlag; 2007. p. 8-26. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72825-4

52. **Wilcoxon F.** Individual comparisons by ranking methods. Biometrics. 1945;1:80-3. https://doi.org/10.2307/3001968

53. **Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Téllez Y, Saborío SI, Mercado JC, *et al.*** Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. The Am J Trop Med Hyg. 2006;74:449-56. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.449

54. **Daumas RP, Passos SR, Oliveira RV, Nogueira RM, Georg I, Marzochi KB, *et al.*** Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: A diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. BMC Infect Dis. 2013;13:77. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-77

55. **Rodríguez-Salazar CA, Recalde-Reyes DP, González MM, Padilla-Sanabria L, Quintero-Álvarez L, Gallego-Gómez JC, *et al.*** Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Quindío (Colombia). Infectio. 2016;20:84-92. https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.08.003

56. **Potts J, Rothman A.** Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. Trop Med Int Health. 2008;13:1328-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x

57. **Tovar-Cuevas JR.** Inferencia bayesiana e investigación en salud: un caso de aplicación en diagnóstico clínico. Rev Méd Risaralda. 2015;21:9-16.

58. **Tovar-Cuevas JR.** Métodos estadísticos desarrollados para la estimación en la prevalencia y parámetros de desempeño de tests para diagnóstico clínico: una revisión de literatura. Investigaciones Andina. 2011;13:338-51.

59. **Silva-Ayçaguer LC, Benavides-Rodríguez A.** Apuntes sobre subjetividad y estadística en la investigación en salud. Revista Cubana de Salud Pública. 2003;29:170-3.

Biomédica 2019;39:186-204
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4508

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud

Mónica María Lopera[1], Yesly Lemos[2]

[1] Línea de Investigación en Sistemas de Salud, Grupo de Gestión y Políticas de Salud, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2] Semillero de Investigación SISALUD, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. A pesar de los avances clínicos, las infecciones oportunistas son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).
Objetivos. Estimar la prevalencia de las infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud, y establecer su asociación con factores sociodemográficos y clínicos.
Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional con enfoque analítico. Se analizaron 37.325 registros de personas con HIV afiliadas al sistema de salud. Se hizo el análisis bivariado usando las pruebas de ji al cuadrado y de varianza (ANOVA) ajustadas por Bonferroni y una regresión logística múltiple para la población adulta, con el fin de establecer la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos, y la presencia, por lo menos, de una infección oportunista como variable de respuesta.
Resultados. El 18 % de las personas había tenido, por lo menos, una infección oportunista. Las más frecuentes en adultos fueron la tuberculosis y la toxoplasmosis cerebral, y en menores de 13 años, las neumonías y las diarreas. La prevalencia fue significativamente mayor en hombres (OR=1,5; $IC_{95\%}$ 1,4-1,6), en mayores de 40 años (OR=1,6; $IC_{95\%}$ 1,3-2,0), en desplazados (OR=1,7; $IC_{95\%}$ 1,5-1,9) y en afiliados al régimen subsidiado y de excepción (OR=2,7; $IC_{95\%}$ 2,1-3,4). En cuanto a los factores clínicos, la asociación fue significativa en pacientes diagnosticados más de diez años atrás (OR=1,6; IC_{95} 1,5-1,7) y en aquellos con tratamiento antirretroviral (OR=4,4; $IC_{95\%}$ 3,9-5,1) o discontinuidad en el tratamiento (OR=1,7; IC_{95} 1,6-1,8). El análisis multivariado se hizo en adultos en estadio A de la infección, con resultados similares.
Conclusiones. A pesar de la naturaleza prevenible de las infecciones oportunistas, su prevalencia fue alta y afectó predominantemente a los grupos más desfavorecidos de la sociedad.

Palabras clave: infecciones oportunistas/epidemiología; infecciones por VIH; factores socioeconómicos; disparidades en el estado de salud; sistemas de salud.

Prevalence of opportunistic infections in insured patients with HIV and their association with socioeconomic and clinical factors in Colombia, 2012

Introduction: Despite advances in treatment, opportunistic infections are the major cause of morbidity and mortality among patients with the human immunodeficiency virus (HIV).
Objectives: To estimate the prevalence of opportunistic infections among insured HIV patients, and to establish its association with socio-demographic and clinical factors.
Materials and methods: This was an observational study with an analytical focus. We analysed 37,325 records of insured people with HIV. A bivariate analysis using chi square and ANOVA, adjusted by Bonferroni, and multiple logistic regression for the adult population were carried out to explore the association among any opportunistic infections as the response variable and socio-demographic and clinical factors.
Results: From the total, at least 18% experienced an opportunistic infection. The most frequent were tuberculosis and brain toxoplasmosis for adults, and pneumonia and diarrhea for patients under 13 years of age. The prevalence of any opportunistic infection was significantly higher in men (OR=1.5; $CI_{95\%}$ 1.4-1.6), in those more than 40 years of age (OR=1.6; $CI_{95\%}$ 1.3-2.0), in people subjected to forced displacement (OR=1.7; $CI_{95\%}$ 1.5-1.9), and in those belonging to the subsidized or exception health affiliation regimes (OR= 2.7; $CI_{95\%}$ 2.1-3.4). Regarding clinical factors, opportunistic infections were significantly associated to time since diagnosis (>10 years) (OR=1.6; $CI_{95\%}$ 1.5-1.7), administration of antiretroviral treatment (OR=4.4; $CI_{95\%}$ 3.9-5.1), and discontinuity of treatment (OR=1.7; $CI_{95\%}$ 1.6-1.8). The multivariate analysis for adults in clinical stage A showed similar results.
Conclusions: Despite the preventable nature of opportunistic infections, their prevalence is high and they predominantly affect the most disadvantaged people.

Key words: Opportunistic infections/epidemiology; HIV infections; socioeconomic factors; health status disparities; health systems.

Recibido: 21/05/18
Aceptado: 03/09/18
Publicado: 11/09/18

Citación:
Lopera MM, Lemos Y. Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud. Biomédica. 2019;39:186-204
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4508

Correspondencia:
Mónica María Lopera, Calle 62 N° 52-59, bloque 33, oficina 413, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6845; fax: (574) 219 1017
monica.lopera@udea.edu.co

Contribución de los autores:
Las dos autoras participaron en la concepción y el diseño del estudio, el análisis e interpretación de los datos, la búsqueda y revisión de bibliografía, y la redacción del manuscrito.

Financiación:
Este estudio fue financiado con recursos de la Estrategia de Sostenibilidad del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia y los recursos administrativos del Fondo de Apoyo Docente de la Facultad Nacional de Salud Pública.

Conflicto de intereses:
No existe ninguno.

Las infecciones oportunistas son aquellas que ocurren cuando el sistema inmunitario está deprimido. Son la principal causa de morbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y, además, son responsables de un gran número de hospitalizaciones y de altos costos en la atención (1-3). A pesar del progreso en el tratamiento antirretroviral y en la profilaxis, las infecciones oportunistas continúan siendo un problema de salud pública en Colombia y en otros países, principalmente aquellos de ingresos bajos (4-10). Estas infecciones producen una serie de complicaciones clínicas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes e imponen una pesada carga a las familias y al sistema de salud (11).

Las personas con HIV pueden experimentar infecciones oportunistas producidas por hongos, virus, protozoos, bacterias o micobacterias. Su presencia en estos pacientes es el resultado de la depleción de los linfocitos T CD4 (12-14), especialmente cuando el cumplimiento del tratamiento antirretroviral es deficiente, ya que ello afecta negativamente la reacción virológica. La prevalencia de las infecciones oportunistas también se ha asociado con la detección tardía y el desconocimiento de los pacientes de su estado serológico, así como con la respuesta inapropiada del sistema de salud (11,15-20). Algunas de estas infecciones causan discapacidad, reducen la expectativa de vida y provocan la utilización intensiva de los servicios de salud, especialmente de hospitalización y cuidados intensivos (21).

A diferencia de lo que sucede en países con altos ingresos, en Colombia las hospitalizaciones para los pacientes con sida se debe principalmente a las infecciones oportunistas, especialmente la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la encefalitis por toxoplasma (22).

En el país se han llevado a cabo algunos estudios aislados sobre la prevalencia de las infecciones oportunistas y se cuenta con datos muy generales sobre su prevalencia en personas con HIV. El Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) no reporta periódicamente el comportamiento de estas infecciones en pacientes con sida, y la única fuente de información disponible son los registros recolectados, auditados y publicados por el organismo técnico no gubernamental 'Cuenta de Alto Costo'. Cualquier esfuerzo de sistematizar esta información puede verse sesgado por dificultades estructurales del sistema de salud, como la fragmentación de los servicios, la segmentación de la atención de los pacientes y el deficiente proceso de vigilancia en salud pública. A pesar de estos problemas, se ha determinado que las enfermedades de mayor prevalencia en el país son, en su orden, la tuberculosis pulmonar, la neumonía por *Pneumocystis* spp., la toxoplasmosis y las infecciones por hongos (23).

Clínicamente, las infecciones oportunistas del pulmón son las más frecuentes, y les siguen el compromiso del sistema nervioso y de los ojos, y otras condiciones de carácter sistémico (24-31).

Algunos estudios aislados han permitido determinar la importancia clínica y social de estas enfermedades. Según datos de 1998, la prevalencia de la toxoplasmosis en Colombia estaba alrededor de 47,5 % (32). En un estudio llevado a cabo en Cúcuta entre 1995 y 2005, se encontró que 171 pacientes tenían infecciones del sistema nervioso central, principalmente, encefalitis por *Toxoplasma gondii* (56,5 %), criptococosis meníngea (38,9 %) y tuberculosis meníngea (4,6 %). De los pacientes afectados, solo el 31,3 % recibía tratamiento antirretroviral de alta efectividad (33).

En el país hay muy pocas investigaciones sobre las infecciones oportunistas, y las existentes se han centrado en la tuberculosis y otras micobacterias. En Cali se hizo un estudio en el 2006 en el cual se registró una prevalencia de coinfección con HIV y micobacterias de 34,8 %. El 6,6 % de estos casos había sido ocasionado por *Mycobacterium tuberculosis* y el 27,7 %, por otras micobacterias (34).

En un estudio llevado a cabo en Medellín en el 2004, se encontró que de los 103 pacientes con HIV evaluados, el 70 % tenía diarrea y el 3,9 % de estos presentaba microsporidiosis intestinal. También, se encontraron tres pacientes positivos para *Enterocytozoon bieneusi* y uno para *Encephalitozoon intestinalis*. La mayoría de los casos de microsporidiosis se asociaron con diarrea prolongada, con recuentos de linfocitos TCD4+ menores de 100 células/µl y cargas virales superiores a 100.000 copias (35). Tanto los adultos como los niños fueron más sensibles a la criptosporidiosis, en la mayoría de los casos asociada con contaminación del agua (36).

Pese a estos estudios aislados y a los reportes generales de la prevalencia de las infecciones oportunistas en pacientes con HIV, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio nacional que intente indagar por la prevalencia general y específica de tales infecciones en los diferentes subgrupos poblacionales, es decir, no se tiene información cierta sobre su asociación con las condiciones clínicas o sociodemográficas.

Por consiguiente, se desconocen las diferencias de las infecciones oportunistas según grupos de edad, condición de aseguramiento o condiciones de vulnerabilidad, cuya exploración es el objetivo principal del presente estudio. Se espera que los resultados permitan entender mejor la situación actual del país en este sentido y alertar a los prestadores de servicios, a las empresas administradores de planes de beneficios y a la autoridad sanitaria nacional sobre la importancia de intervenir este importante problema con un enfoque diferencial.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y objetivos

Se hizo un estudio observacional con enfoque analítico a partir de información secundaria recolectada por la Cuenta de Alto Costo entre el 2011 y el 2012, con el fin de estimar la prevalencia de las infecciones oportunistas en los pacientes con HIV, y establecer su asociación con algunos factores clínicos y sociodemográficos.

Fuente de información

La base de datos utilizada es recopilada por la Cuenta de Alto Costo con base en el reporte bianual de todas las aseguradoras, conocidas en Colombia como empresas promotoras de salud (EPS), las cuales ejercen su papel de unidad notificadora y, a la vez, consolidan la información de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) adscritas a su red. Por norma, la Cuenta de Alto Costo ha sido delegada para consolidar la información referente al HIV y otras enfermedades de alto costo, y garantizar su calidad. El ministerio público ha delegado en esta institución la función de validar y auditar la información presentada, con el fin de hacer seguimiento y ajustar el riesgo financiero en el proceso del aseguramiento. La veracidad de la información emitida es certificada por los gerentes de cada EPS (37,38).

Esta base de datos contiene información de 107 variables sociodemográficas, clínicas y de atención. Incluye a todas las personas con HIV afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), tanto en el régimen subsidiado como en el contributivo, pero excluye la información de las personas pobres no aseguradas y de aquellas con cobertura intermitente de aseguramiento.

Población y muestra

La población de estudio incluyó a las personas con HIV afiliadas al SGSSS durante el período de 2011 a 2012.

La base de datos primaria fue depurada según los objetivos del estudio; para garantizar la calidad de la información, se excluyeron los valores atípicos y aquellos casos con pérdida de más del 50 % de los datos, por lo cual se analizaron 37.325 registros en total. Se encontró que, incluso después de la depuración, había registros sin información sobre algunas variables, lo cual exigió ajustar el número en cada análisis.

Definición y operacionalización de las variables

La variable de respuesta se determinó por la presencia, por lo menos, de una de las 15 infecciones oportunistas establecidas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en el 2008 (8). El diagnóstico y el registro de estas infecciones están a cargo de las respectivas unidades notificadoras. El análisis incluyó las seis variables sociodemográficas: edad, sexo, grupo étnico, grupo poblacional, tipo de afiliación al SGSSS y continuidad del aseguramiento. Además, incluyó siete variables clínicas: estadio clínico en el momento del diagnóstico de HIV según la clasificación para adultos y adolescentes y aquella para menores de 13 años (39,40), el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de HIV, la carga viral al comienzo del tratamiento antirretroviral, el esquema de tratamiento antirretroviral, los cambios en el tratamiento, los tratamientos completos, es decir, recibidos doce meses seguidos, y algunas comorbilidades. La base de datos interna de la Cuenta de Alto Costo contiene los datos de identificación, lo que permite evitar los registros duplicados. Sin embargo, la base de datos pública utilizada en el presente estudio no contiene información que posibilite la identificación de los pacientes, con el fin de respetar la confidencialidad.

Análisis estadístico

Se hicieron análisis descriptivos y bivariados para calcular la prevalencia de las infecciones oportunistas y su asociación con las características sociodemográficas y clínicas; las diferencias significativas se establecieron con $p<0,05$, para un nivel de significación del 95 %.

La asociación entre las variables categóricas se estimó mediante las pruebas de ji al cuadrado y ANOVA, todas ajustadas con la corrección de Bonferroni para controlar el error de tipo 1 asociado con el gran tamaño de la muestra.

Por último, se utilizó un modelo de regresión logística múltiple tomando como variable de respuesta la presencia, por lo menos, de una de las infecciones oportunistas definidas según los criterios de los CDC. Las variables incluidas en el modelo se seleccionaron mediante el método de paso a paso y la normalidad de las variables se conformó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, con un valor de p menor de 0,25, y la bondad de ajuste. Posteriormente, se ordenaron las variables para la jerarquización según el valor del seudo-R al cuadrado y de Akaike.

Con el fin de controlar factores de confusión como la edad y las infecciones oportunistas previas, se distribuyó el análisis en dos grupos: adultos (n=36.669) con estadio A y menores de 13 años (n=656) con estadio N, ambos en el momento del diagnóstico inicial de HIV. En todos los casos se vigiló la presencia de colinealidad. El modelo para los niños presentó limitaciones en la distribución de las variables debidas al tamaño de la muestra y no se registró la significación.

A partir de estos modelos se calculó la razón de momios (*odds ratio*, OR) ajustada, con su respectivo intervalo de confianza de 95 % ($IC_{95\%}$) para estimar la asociación entre las características sociodemográficas y clínicas con la presencia de, por lo menos, una infección oportunista. Los análisis se hicieron con el programa estadístico Stata™, versión 13.0.

Consideraciones éticas

El estudio se ajustó a los estándares y regulaciones vigentes en Colombia (41) y fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia.

Resultados

En la Cuenta de Alto Costo se registraron 37.325 pacientes con HIV asegurados durante el período de estudio, de los cuales el 73,1% eran hombres. La media de edad fue de 40 años, con un rango entre 1 y 93 años. Con relación al origen étnico, solo el 2,0 % pertenecía a minorías étnicas y el 3,9 % pertenecía a grupos poblacionales vulnerables (desplazados o privados de la libertad). El 60,8 % estaba afiliado al régimen contributivo de salud.

Se reportaron 650 personas (1,7 %) con neoplasias y 2.301 (6,2 %) con síndrome de desgaste. El sarcoma de Kaposi tuvo una prevalencia de 1,3 %, el linfoma de Burkitt, de 0,2 % y el cáncer cervical en mujeres mayores de 15 años, de 0,7 % (cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de las personas con HIV afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2012

		Total de la población con HIV	
		n	%
Sexo (n=37.325)	Femenino	10.059	26,9
	Masculino	27.266	73,1
Edad (años) (n=37.325)	<= 13	656	1,8
	14-29	5.724	15,3
	30-39	11.413	30,6
	40-49	11.224	30,1
	>= 50	8.308	22,3
Grupo poblacional (n=37.325)	Población general	35.876	96,1
	Desplazado	1.308	3,5
	Población privada de la libertad	141	0,4
Tipo de aseguramiento (n=37.325)	Régimen subsidiado	14.327	38,4
	Régimen contributivo	22.691	60,8
	Régimen de excepción	307	0,8
Grupo étnico (n=37.001)	Población general	36.314	98,1
	Minorías étnicas	687	1,9
	Afrodescendiente	489	1,32
	Indígena	192	0,52
	Gitano	6	0,02

Prevalencia de infecciones oportunistas

De las 37.325 personas con HIV, 6.662 (17,9 %) presentaban infecciones oportunistas y 9.248 las habían padecido previamente, en tanto que 2.054 (5,5 % de aquellos con HIV) habían padecido más de una. De los 6.662 pacientes con infecciones oportunistas reportadas, el 69,2 % presentó un solo tipo de dichas infecciones, el 22,0 %, dos tipos y el 8,8%, tres o más.

Las infecciones oportunistas más prevalentes fueron, en su orden, la tuberculosis, la candidiasis y la toxoplasmosis cerebral, cada una con una prevalencia mayor de 3,6 %.

La prevalencia de infecciones oportunistas en hombres fue de 19,4 % ($IC_{95\%}$ 18,9-19,9) y en las mujeres fue de 13,6 % ($IC_{95\%}$ 13,6-14,3). Se observó una prevalencia mayor en los hombres, con una diferencia estadísticamente significativa.

Dado que era inferior a 0,7 %, se agregó la prevalencia de otras infecciones oportunistas, como la histoplasmosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la coccidiodomicosis extrapulmonar, la neumonía linfoide intersticial y la septicemia por *Salmonella* spp y por especies de micobacterias (cuadro 2).

Prevalencia de infecciones oportunistas según grupos de edad

La prevalencia de las infecciones oportunistas siguió un patrón ascendente a medida que se incrementaba la edad. Entre los niños menores de 13 años, su prevalencia fue de 13,7 % (90/656). Las más frecuentes en este grupo de edad fueron la neumonía bacteriana, con una prevalencia de 5,0 %, la tuberculosis (4,1 %) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3,2 %). En el resto de los grupos de edad, las infecciones más prevalentes fueron la tuberculosis (rango: 3,6-6,9 %), la candidiasis (rango: 2,0-5,5 %) y la toxoplasmosis cerebral (rango: 1,5-4,8 %), con leves variaciones entre los grupos. Las diarreas ocuparon el tercer lugar en la población entre 14 y 29 años de edad, con una prevalencia de 1,7 %. En la población mayor de 40 años, la prevalencia de infecciones oportunistas fue superior al 20 % (cuadro 3, figura 1).

Cuadro 2. Prevalencia de infecciones oportunistas por sexo en pacientes con HIV afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2012

	Prevalencia de infecciones oportunistas						
	Total		**Femenino**		**Masculino**		**p**
	n	%($IC_{95\%}$)	n	%($IC_{95\%}$)	n	%($IC_{95\%}$)	Ji^2
Pacientes con HIV	37.325		10.059		27.266		
Personas con infecciones oportunistas	6.662	17,9 (17,5 – 18,2)	1.369	13,6 (12.9-14.3)	5293	19,4 (18,9-19,9)	<0,01
Mycobacterium tuberculosis	2.123	5,68 (5,45 - 5,92)	416	4,13 (3,75 - 4,54)	1707	6,26 (5,97 - 6,55)	0,02
Candidiasis	1.391	3,72 (3,53 - 3,92)	274	2,72 (2,41 - 3,06)	1117	4,09 (3,86 - 4,33)	0,01
Toxoplasmosis cerebral	1.360	3,64 (3,45 - 3,83)	279	2,77 (2,46 - 3,11)	1081	3,96 (3,73 - 4,20)	0,01
Diarrea	914	2,44 (2,29 - 2,61)	198	1,96 (1,70 - 2,25)	716	2,62 (2,43 - 2,82)	0,01
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*	907	2,43 (2,27 - 2,59)	178	1,76 (1,52 - 2,04)	729	2,67 (2,48 - 2,87)	0,01
Herpes simplex	696	1,86 (1,72 - 2,00)	136	1,35 (1,13 - 1,59)	560	2,05 (1,88 - 2,22)	0,01
Criptococosis	471	1,26 (1,15 - 1,38)	66	0,65 (0,50 - 0,83)	405	1,48 (1,34 - 1,63)	0,01
Neumonía bacteriana	469	1,25 (1,14 - 1,37)	115	1,14 (0,94 - 1,37)	354	1,29 (1,16 - 1,43)	<0,01
Citomegalovirus	344	0,92 (0,82 - 1,02)	52	0,51 (0,38 - 0,67)	292	1,07 (0,95 - 1,20)	<0,01
Otras infecciones oportunistas	573	1,5 (1,4-1,7)	96	1,0 (0,8-1,2)	477	1,8 (1,6-1,9)	<0,01

Nota: prevalencia calculada sobre el denominador correspondiente a cada sexo; valor de p ajustado mediante el método de Bonferroni

Cuadro 3. Prevalencia de las infecciones oportunistas por grupos de edad en pacientes con HIV afiliados al Sistema General de Seguro Social en Salud, 2012

	Grupos de edad (años)										
	<= 13		14-29		30-39 s		40-49		>= 50		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	ji²
Pacientes con HIV	656		5724		11413		11224		8308		
Presencia de infecciones oportunistas	90	13,7 (11,2-16,6)	617	10,8 (10,0-11,6)	1842	16,1 (15,5-16,8)	2285	20,4 (19,6-21,1)	1828	22,0 (21,1-22,9)	<0,01
Mycobacterium tuberculosis	27	4,1 (2,7-5,9)	208	3,6 (3,1-4,1)	621	5,4 (5,0-5,8)	694	6,2 (5,7-6,6)	573	6,9 (6,3-7,4)	<0,01
Candidiasis	12	1,8 (0,9-3,2)	115	2,0 (1,6-2,4)	357	3,1 (2,8-3,4)	449	4,0 (3,6-4,3)	458	5,5 (5,0-6,0)	<0,01
Toxoplasmosis cerebral	6	0,9 (0,3-2,0)	87	1,5 (1,2-1,8)	405	3,5 (3,2-3,9)	542	4,8 (4,4-5,2)	320	3,9 (3,4-4,2)	<0,01
Diarreas	19	2,9 (1,8-4,5)	102	1,7 (1,4-2,1)	258	2,3 (1,9-2,5)	299	2,7 (2,3-2,9)	236	2,8 (2,4-3,2)	<0,01
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*	21	3,2 (2,0-4,9)	76	1,3 (1,0-1,6)	249	2,2 (1,9-2,4)	314	2,8 (2,5-3,1)	247	3,0 (2,6-3,3)	<0,01
Herpes simplex	5	0,8 (0,3-1,8)	74	1,2 (1,0-1,6)	177	1,6 (1,3-1,7)	236	2,1 (1,8-2,3)	204	2,5 (2,1-2,8)	<0,01
Criptococosis	2	0,3 (0,04-1,1)	35	0,6 (0,4-0,8)	131	1,1 (0,9-1,3)	187	1,7 (1,4-1,9)	116	1,4 (1,1-1,6)	<0,01
Neumonía bacteriana	33	5,0 (3,5-7,0)	54	0,9 (0,7-1,2)	125	1,1 (0,9-1,3)	136	1,2 (1,0-1,4)	121	1,5 (1,2-1,7)	<0,01
Citomegalovirus	2	0,3 (0,04-1,1)	26	0,4 (0,2-0,6)	90	0,8 (0,6-0,9)	127	1,1 (0,9-1,3)	99	1,2 (0,9-1,4)	<0,01
Otras infecciones oportunistas	8	1,2 (0,5-2,4)	68	0,4 (0,9-1,5)	172	0,8 (1,2-1,7)	191	1,1 (1,4-1,9)	134	1,2 (1,3-1,9)	<0,01

Infecciones oportunistas y su asociación con las características sociodemográficas

Las personas desplazadas presentaron prevalencias de 26,4 %, con un riesgo 69 % mayor comparado con el de la población general. Asimismo, la población indígena presentó prevalencias de 23,9 %, con un riesgo 46 % superior al exhibido por la población general.

Con relación al régimen de afiliación al SGSSS, se observó menor prevalencia de infecciones oportunistas entre los afiliados al régimen contributivo. Los afiliados a los regímenes de excepción presentaron 2,7 veces más riesgo de presentar dichas infecciones que los afiliados al régimen subsidiado, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Asimismo, aquellos con discontinuidad en el aseguramiento tuvieron 48 % más riesgo de desarrollar infecciones oportunistas que quienes permanecieron en el mismo régimen desde el momento del diagnóstico (OR=1,48; $IC_{95\%}$ 1,41-1,57) (cuadro 4).

Infecciones oportunistas y su asociación con las características clínicas

La frecuencia de las infecciones oportunistas fue significativamente mayor entre aquellos diagnosticados con HIV diez o más años atrás, así como entre quienes registraban valores de carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral.

El 88 % de las personas recibía tratamiento antirretroviral y el 19,6 % (6.425/32.780) de ellos presentaron infecciones oportunistas. Las personas que recibían el tratamiento registraban dichas infecciones con mayor frecuencia, con una OR de 4,4 ($IC_{95\%}$ 3,9-5,1).

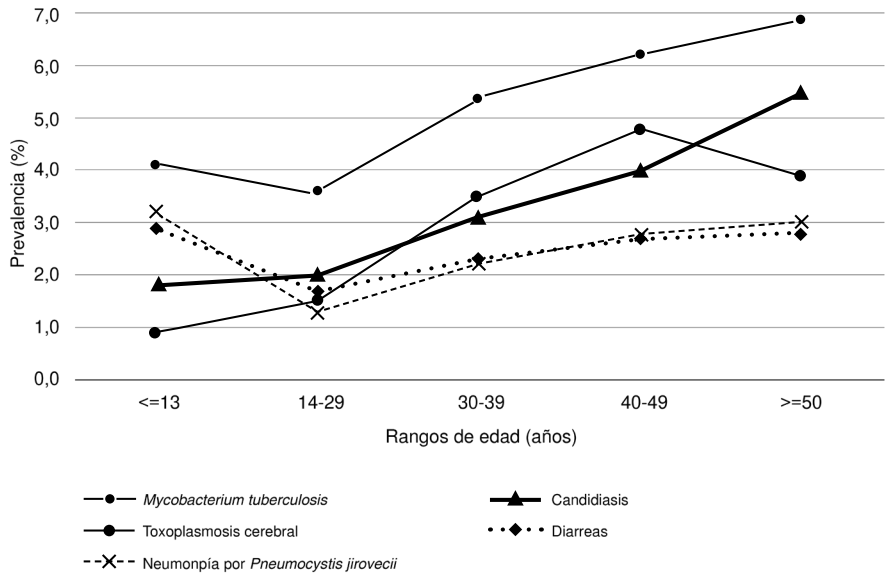


Figura 1. Prevalencia de las principales infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2012

De los pacientes con infecciones oportunistas que recibían tratamiento antirretroviral, el 16,7 % (3.056) lo había recibido completo durante los 12 meses del año, en tanto que los pacientes que no completaban el tratamiento tenían un 65 % de riesgo adicional de presentar infecciones oportunistas en comparación con quienes recibieron el tratamiento completo. El 61,8 % de los pacientes cambió el esquema de tratamiento por decisión clínica y, de estos, el 15,8 % presentó infecciones oportunistas. El 38,2 % de los pacientes aceptó voluntariamente cambios en el esquema terapéutico y, de estos, el 25,4 % presentó infecciones oportunistas. Las personas que cambiaron el esquema de manera voluntaria presentaron un 81 % de riesgo adicional en comparación con quienes lo hicieron por decisión clínica (cuadro 4).

Según el modelo multivariado, los factores asociados con la presencia de infecciones oportunistas en los pacientes adultos con enfermedad en estadio A en el momento del diagnóstico de HIV, fueron el sexo masculino (OR=1,51; $IC_{95\%}$ 1,3-1,7), el régimen de seguridad social al cual estaban afiliados, siendo mayor el riesgo para la población en regímenes de excepción (OR=6,1; $IC_{95\%}$ 4,4-8,4), el desplazamiento (OR=1,4; $IC_{95\%}$ 1,1-1,8), y un tiempo mayor de diez años desde el momento del diagnóstico (OR=1,2; $IC_{95\%}$ 1,0-1,4). También, se observó un aumento del riesgo a medida que aumentaba la edad, así como en los pacientes que recibieron el tratamiento antirretroviral (OR=2,0; $IC_{95\%}$ 1,4-2,8) y en aquellos que cambiaron el esquema de medicación por voluntad propia (OR=2,0; $IC_{95\%}$ 1,8-2,2) (cuadro 5).

Discusión

En el estudio se analizaron 37.325 registros de pacientes incluidos en la base de datos nacional de la Cuenta de Alto Costo durante el 2011 y el 2012. Durante ese mismo período las fuentes oficiales reportaron 65.638 personas con HIV (42). El hecho de que cerca de 57 % de la población se excluyó del

Cuadro 4. Prevalencia de cualquier infección oportunista y su asociación con las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con HIV afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2012

	n	Con infecciones oportunistas	%	Sin infecciones oportunistas	%	* OR (IC95%)
Total	37.325	6.662	17,8	30.663	82,2	
Sexo	37.325					
Femenino	10.059	1.369	13,6	8.690	86,4	Grupo de referencia
Masculino	27.266	5.293	19,4	21.973	80,6	1,53 (1,43-1,63)
Edad (años)	37.325					
≤13	656	90	13,7	566	86,3	Grupo de referencia
14-29	5.724	617	10,7	5.107	89,2	0,76 (0,60-0,96)
30-39	11.413	1.842	16,1	9.571	83,9	1,21 (0,96-1,52)
40-49	11.224	2.285	20,3	8.939	79,6	1,61 (1,28-2,02)
≥50	8.308	1.828	22,0	6.480	78,0	1,77 (1,41-2,23)
Grupo poblacional	37.325					
Población general	35.876	6.300	17,5	29.576	82,4	Grupo de referencia
Desplazado	1.308	346	26,4	962	73,5	1,69 (1,49-1,91)
Población privada de la libertad	141	16	11,3	125	88,7	0,60 (0,36-1,01)
Grupo étnico	37.001					
Población general	36.314	6.541	18,0	29.773	82,0	Grupo de referencia
Afro descendiente	489	74	15,1	415	84,9	0,82 (0,64-1,06)
Indígena	192	46	23,9	146	76,0	1,46 (1,05-2,03)
Gitano	6	1	16,6	5	83,3	0,92 (0,11-7,92)
Tipo de aseguramiento	37.325					
Régimen subsidiado	14.327	2.631	18,3	11.696	81,6	Grupo de referencia
Régimen contributivo	22.691	3.915	17,2	18.776	82,7	0,93 (0,88-0,98)
Régimen de excepción	307	116	37,7	191	62,2	2,70 (2,14-3,41)
Discontinuidad en aseguramiento	37.325					
Continuidad	24.880	3.944	15,8	20.936	84,1	Grupo de referencia
Discontinuidad	12.445	2.718	21,8	9727	78,2	1,48 (1,41-1,57)
Tiempo desde el diagnóstico (años)	37.325					
Menos de 10 años	31.870	5.347	16,7	26.523	83,2	Grupo de referencia
Más de 10 años	5.455	1.315	24,1	4140	75,9	1,58 (1,47-1,69)
Carga viral (al comienzo del TAR) (copias)	19.496					
Indetectable	1.163	155	13,3	1.008	86,7	Grupo de referencia
< 1.000 copias	2.830	542	19,1	2.288	80,8	1,54 (1,27-1,87)
1.000 o más	15.503	2.951	19,0	12.552	81,0	1,53 (1,29-1,82)
Personas que recibían tratamiento antirretroviral	37.325					
No	4.545	237	5,2	4.308	94,8	Grupo de referencia
Sí	32.780	6.425	19,6	26.355	80,4	4,4 (3,9-5,1)
Continuidad de la tratamiento antirretroviral	25.726					
Si* (12 meses)	18.243	3.056	16,7	15.187	83,2	Grupo de referencia
No (0 a 11 meses)	7.483	1.868	24,9	5.615	75,0	1,65 (1,55-1,76)
Cambio de tratamiento antirretroviral	33.094					
Decisión clínica	20.443	3.242	15,8	17.201	84,1	Grupo de referencia
Voluntario/renuncia	12.651	3.219	25,4	9.432	74,6	1,81 (1,71-1,91)

análisis sugiere que más de un tercio de los pacientes con HIV correspondía a la categoría de pobre no asegurado o a pacientes sin acceso al sistema de salud, por lo cual podría haber subestimación de las prevalencias aquí presentadas, especialmente en los grupos socialmente marginados.

Los datos disponibles mostraron que el 17,8 % de la población estudiada sufría, por lo menos, de una de las infecciones oportunistas analizadas, siendo común la presencia de dos o más de ellas. La prevalencia fue significativamente mayor en hombres, en mayores de 40 años, en población desplazada, en población indígena, en personas afiliadas al régimen subsidiado o de excepción, así como en aquellos que tuvieron discontinuidad en el aseguramiento o en el tratamiento antirretroviral.

Cuadro 5. Factores asociados a la presencia de cualquier infección oportunista en adultos con HIV en estadio A según el modelo de regresión logística múltiple

	OR	EE	p (ji^2)	IC^{95}%
Sexo masculino	1,5	0,1	<0,001	1,3-1,7
Régimen				
Contributivo	Grupo de referencia			
Subsidiado	2, 0	0,1	<0,001	1,8-2,2
Excepción	6,1	0,9	<0,001	4,4 -8,4
Grupo poblacional				
Población general	Grupo de referencia			
Desplazado	1,38	0,2	0,02	1,1-1,8
Población privada de la libertad	1,1	0,5	0,9	0,4- 2,6
Tiempo desde el diagnóstico (más de 10 años)	1,2	0,1	0,01	1,0-1,4
Rango de edad (años)				
14-29	Grupo de referencia			
30-39	1,3	0,1	0,07	1,1-1,6
40-49	1,4	0,1	<0,001	1,2-1,7
≥50	1,63	0,2	<0,001	1,3-2,0
Reciben tratamiento antirretroviral	2,0	0,1	<0,001	1,4-2,8
Cambio de medicación (voluntario/renuncia)	2,0	0,1	<0,001	1,80-2,24

OR: *odds ratio*; EE: error estándar

En cuanto a las comparaciones con otros estudios, deben hacerse tres precisiones:

1) las infecciones oportunistas aquí reportadas corresponden al listado de los CDC, el cual subestima la frecuencia y la magnitud de otros microorganismos oportunistas emergentes de importancia clínica que afectan a los pacientes con HIV, como el virus BK, *Candida auris* (43,44) y especies de *Cryptococcus* no *neoformans*, entre otros (45);

2) la prevalencia de las infecciones oportunistas puede cambiar según la calidad del sistema de salud y de la atención, del registro y de la notificación.

El diagnóstico y el registro de estas infecciones están a cargo de cada una de las unidades notificadoras, y su diagnóstico se basa en protocolos clínicos y administrativos que pueden variar entre las IPS, así como en el uso de técnicas microbiológicas que ofrecen diferentes grados de sensibilidad y especificidad.

El proceso de detección y registro de tales infecciones para el diagnóstico apropiado, oportuno y diferencial, no siempre se logra de manera precisa debido a las carencias o limitaciones en los conocimientos, los recursos y las tecnologías médicas, y

3) desde un punto de vista más general, es factible que las deficiencias en el sistema relacionadas con la búsqueda y utilización de servicios de salud, u otros fenómenos de naturaleza geográfica, así como con la exclusión social y sanitaria a la que se ven expuestos algunos grupos poblacionales, puedan explicar parcialmente las diferencias en la prevalencia (46-48). Además, las diferencias en la calidad de la atención y el reporte podrían introducir un sesgo de información que lleve a subestimarla.

La comparación de la prevalencia de las infecciones oportunistas entre países, puede ser una tarea compleja, pues la vigilancia, el reporte y el diseño de investigación varían y, además, los grupos de población estudiados pueden tener condiciones clínicas, sociales y ambientales que no son comparables. Sin embargo, las cifras a nivel internacional que se señalan a continuación, pueden ser útiles como referencia.

Aunque las tasas de sida e infecciones oportunistas en países de ingresos altos han disminuido sin tregua en los años recientes, aún se consideran inaceptablemente altas dado su carácter prevenible. En una revisión sistemática, se encontró que la incidencia de tales infecciones en los países de ingresos altos variaba entre 5,5 y 50 por 100 personas al año, y la prevalencia entre 27,4 y 56,7 %, en tanto que en los países de ingresos bajos y medios la incidencia fue de 12,2 a 93,9 por año y la prevalencia estuvo entre 32,0 y 77,7 % (46).

En Alemania, por ejemplo, la incidencia reportada en el 2013 fue de 28,4 % (49). En los Estados Unidos, se ha registrado una notable reducción en la incidencia de estas infecciones, aunque continúan estando entre las principales causas de morbilidad y mortalidad (18,50). En un estudio en Brasil, entre 1987 y 2002, se reportaron frecuencias de infecciones oportunistas cercanas al 33 % en cohortes específicas, con una incidencia de 4,6 por 100 pacientes asintomáticos por año (10). En Nigeria la prevalencia de estas infecciones en el 2017 ascendió a 46,6 % en un grupo de pacientes mayores de 50 años (51), y los resultados que se presentan aquí evidenciaron prevalencias superiores al 20 % en este rango de edad. En un estudio de un hospital de India en el 2017, se registró una prevalencia que osciló entre 55,6 y 66,7 %, y fue mayor en pacientes con conteos de CD4 inferiores a 200 células/µl (52).

En el presente estudio, se evidenció que las neumonías y la diarrea eran las infecciones oportunistas más frecuentes en niños, en tanto que la tuberculosis, la candidiasis y la toxoplasmosis cerebral fueron las más prevalentes en adultos, con valores superiores a 3,6 %. Estas últimas también se han reportado como las más prevalentes en Brasil y Uganda (53-55), en tanto que en un estudio en Japón se encontró que la tuberculosis y la neumonía por *Pneumocystis* fueron las más frecuentes (56).

En este estudio se encontró una prevalencia de tuberculosis de 5,7 % y en estudios a nivel internacional se ha señalado que los pacientes con HIV tienen un riesgo hasta 37 veces mayor de desarrollar esta enfermedad que quienes no tienen HIV. En este grupo de pacientes la tuberculosis es una de las mayores causas de muerte en el mundo (57).

En el presente estudio, se registró una prevalencia de toxoplasmosis cerebral –enfermedad que se considera fatal– de 3,6 %, cifra baja comparada con otros lugares como Estados Unidos, donde uno de cada tres pacientes con sida la adquiere, o países de Europa y África, donde afecta hasta a la mitad de estos pacientes (58).

Vale la pena mencionar que dado que clínicamente la neumonía por *P. jirovecii* es similar a la toxoplasmosis pulmonar, el diagnóstico diferencial no es suficientemente claro y la prevalencia de estas enfermedades podría estar subestimada (59).

En este estudio se encontró que la prevalencia de diarrea fue de 2,4 %, cifra ligeramente inferior a la reportada por Wang, *et al.*, quienes señalaron que la alta prevalencia de la diarrea estaba relacionada con coccidias de los géneros *Cryptosporidium* e *Isospora* y con microsporidios, cuya frecuencia promedio se estimó en 14, 2,5 y 11 %, respectivamente, y fue mayor en los países de ingresos bajos (60).

En el presente estudio, se encontró una prevalencia de criptococosis de 1,3 %, cifra por debajo de la estimada en Irán (3 %) y muy inferior a la reportada en otros países de América Latina, en China y en Botsuana, donde

representa una gran carga de enfermedad (61,62). La baja prevalencia de las infecciones oportunistas en Colombia registrada en el presente estudio, comparada con las cifras internacionales, podría sugerir deficiencias importantes en el diagnóstico, además de subregistro, hipótesis que deberá ser comprobada en futuros estudios.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de las infecciones oportunistas en aquellos que no habían tenido continuidad en el aseguramiento o en el tratamiento. Como ya se mencionó, la base de datos utilizada incluía únicamente personas aseguradas, pero incluso entre ellas, el 66,7 % registró discontinuidad en la afiliación al sistema y el 70,9 %, en el tratamiento. Ambas variables constituyeron factores de riesgo para desarrollar infecciones oportunistas. La prevalencia de estas infecciones fue significativamente mayor en pacientes de los regímenes subsidiado y de excepción. Hasta donde se sabe, son pocos los estudios adelantados en el país para establecer la asociación entre dichas infecciones y las inequidades sociales, y tampoco abundan aquellos en los que la continuidad en el aseguramiento se haya empleado como indicador para identificar desigualdades en salud. Este indicador resulta interesante para utilizarlo en futuros estudios.

En cuanto a las características clínicas, se encontró que solo el 19,6 % de las personas con infecciones oportunistas había recibido tratamiento antirretroviral y que quienes lo recibieron tuvieron un riesgo mayor de contraerlas que aquellos que no lo recibieron. Por falta de datos en las series de tiempo, no fue posible calcular el efecto causado por la introducción del tratamiento antirretroviral en la prevalencia de dichas infecciones. En un estudio en Brasil, entre 2009 y 2012, se reportó una incidencia menor de 3,4 por 100 por año, atribuible a la disponer de mejores tratamientos (53).

Según los registros analizados en este estudio, el 87,8 % de las personas con HIV recibieron tratamiento antirretroviral en el país y el acceso al tratamiento varió entre 31,3 y 91% según diversos reportes (15,33,63). Al igual que en otros estudios (47,48), también en este se encontró que en 30 % de los pacientes hubo discontinuidad en el tratamiento.

El desarrollo de infecciones oportunistas en 19,6 % de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral podría explicarse por fallas en el esquema terapéutico ofrecido, falta de un esquema profiláctico adecuado, o problemas de cumplimiento del tratamiento, resistencia viral o falta de educación relacionada con el autocuidado. Estas hipótesis, sin embargo, tendrán que ser verificadas mediante nuevos estudios.

Algunos autores han sugerido que la gran frecuencia de las infecciones oportunistas estaría asociada con las limitaciones para garantizar un diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos (64,65), así como una adecuada retención y cumplimiento. En este sentido, en un estudio en Colombia, se encontró que el 28 % de la población hospitalizada desconocía su diagnóstico, solo el 60 % estaba en programas de seguimiento y recibía tratamiento antirretroviral y menos del 55 % cumplía con este (22). En el país no se cuenta con registros oficiales que permitan conocer la utilización y el cumplimiento de los tratamientos.

Es importante anotar que la administración adecuada y oportuna del tratamiento antirretroviral puede prevenir millones de muertes y complicaciones (66-68). Además de la oportunidad del tratamiento, los pacientes con alteración del sistema inmunitario deberían recibir profilaxis

para prevenir que las infecciones latentes evolucionen a infecciones activas con manifestaciones clínicas (profilaxis primaria) o para prevenir la recurrencia (profilaxis secundaria) (7,8).

La profilaxis en pacientes con HIV es tan importante que en algunos estudios se ha reportado que el número de CD4+ aumenta en quienes la reciben y, por lo tanto, se reduce la aparición de infecciones oportunistas (69-71). Por el contrario, el riesgo de mortalidad entre quienes no la reciben es 10 veces mayor (9). Para que el tratamiento farmacológico sea eficaz debe ser suministrado por personal altamente calificado, con el fin de evitar las interacciones medicamentosas y los efectos tóxicos que amenazan la vida de los pacientes (72). Hasta el momento, no se conocen estudios en Colombia que permitan establecer la utilización de la profilaxis para el control de las infecciones oportunistas.

Las infecciones oportunistas aumentan la discapacidad, la morbilidad y la mortalidad (42,66,73-76). Las infecciones oportunistas se han asociado con trastornos neurocognitivos, con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, y con limitaciones auditivas, orales y visuales (52,73,77-80). Dada la ausencia de datos sobre la discapacidad y la mortalidad causadas por las infecciones oportunistas en Colombia, estas consecuencias no se analizaron en este estudio, por lo que se sugiere incluirlas en posteriores análisis.

En resumen, las infecciones oportunistas son enfermedades básicamente prevenibles, cuyo diagnóstico y tratamiento adecuados mejoran la supervivencia y el pronóstico de los pacientes (3,21). Es necesario que los responsables de las decisiones en las instituciones prestadoras de servicios y en las empresas administradoras de planes de beneficios exploren los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento y la atención integral y oportuna de las personas con HIV desde una perspectiva diferencial, ya que hay grupos poblacionales vulnerables con mayor predisposición a las infecciones oportunistas, como la población desplazada, los indígenas y las personas con problemas de acceso a la seguridad social o a los medicamentos.

Asimismo, se sugiere la implementación coordinada de programas con las instancias pertinentes que permitan a todas las personas con HIV acceder a un tratamiento médico de calidad (81), y que faciliten el apoyo social que necesitan ellas y sus cuidadores, incluidas consultas oportunas para el seguimiento de la enfermedad y la prevención de complicaciones clínicas que puedan llevar a una mayor demanda de servicios más complejos y costosos. También, es preciso estudiar con mayor profundidad la discapacidad permanente que pueden generar las infecciones oportunistas, con el fin de brindar una rehabilitación adecuada para sobrellevar la enfermedad y reincorporarse al medio social y productivo.

Una de las limitaciones del estudio fue la utilización de fuentes secundarias. Desde el 2008, la Cuenta de Alto Costo es el organismo encargado de recopilar, auditar y compilar la información nacional a partir de los registros generados por cada EPS (37,82). Dicha información tiene, por lo menos, tres problemas. El primero es que limita la posibilidad de abordar otras variables y poblaciones de interés que contribuyan a una comprensión adecuada del fenómeno; el segundo está relacionado con la calidad de los datos, y el tercero está asociado con el anterior, por los potenciales conflictos de intereses y los dilemas que genera el hecho de que la Cuenta de Alto Costo esté conformada por las mismas EPS notificadoras. Por último, debe mencionarse que, aunque por ley dicha información debe ser pública y estar disponible para la investigación, el acceso fue limitado.

El uso de fuentes secundarias circunscribe el estudio a variables, categorías y poblaciones preexistentes, excluyendo otras variables importantes para el análisis, como los tratamientos profilácticos, el seguimiento a los pacientes, los problemas con la transferencia de las historias clínicas entre los diferentes proveedores, así como la falta de un registro de las condiciones de discapacidad causadas por las infecciones oportunistas. Tampoco es posible establecer en series de tiempo la evolución epidemiológica de tales infecciones o el efecto en su prevalencia tras la incorporación del tratamiento antirretroviral.

La información disponible en esta base de datos solo permitió estimar la prevalencia de las infecciones en el grupo de personas con HIV afiliadas durante el periodo de estudio, es decir, cerca del 69,8 % (37.325) del total de 53.408 personas reportadas con HIV para ese mismo periodo en el país. La ausencia de datos sobre la población pobre no asegurada o sobre quienes por alguna razón no estaban afiliados, grupos que se consideran los de mayor vulnerabilidad en el país, impide conocer a fondo el problema y obliga a plantear nuevos estudios.

Si se parte del hecho de que esta población es estructuralmente más vulnerable y tiene menor acceso a los servicios de salud, es muy probable que la prevalencia de infecciones oportunistas exceda los valores aquí reportados. Los registros de fuente secundaria compilados por la Cuenta de Alto Costo no tienen la calidad deseable, a pesar de que esta función está delegada en dicha entidad. Además de la ausencia de variables importantes, los datos perdidos alcanzaron el 30 % en algunas variables y se desconoce si los registros están duplicados, pues por razones éticas la base de datos no incluye la identificación personal, lo que permite afirmar que la calidad de los datos no es óptima. Para minimizar estos sesgos relacionados con la calidad de la información, en este estudio los valores atípicos o los datos perdidos se excluyeron del análisis.

Por último, el hecho de que sea la Cuenta de Alto Costo el organismo que compila los datos plantea varios inconvenientes: habría eventuales conflictos de intereses en la medida en que el reporte está directamente ligado con el reajuste de la unidad de pago por capitación en el sistema de salud actual, por lo tanto, es posible que en la información se subestimen o sobrestimen algunas variables de interés. Por otra parte, la base de datos de acceso público no permite establecer si los registros corresponden o no a un mismo paciente y, por lo tanto, la trazabilidad de la atención no es posible.

Estas limitaciones no invalidan los resultados del estudio, ya que, a pesar de los sesgos, fue posible determinar la prevalencia de las infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral en poblaciones con HIV afiliadas al sistema de salud y reconocer los importantes problemas del sistema de información actual, los cuales exigen el mejoramiento urgente de la calidad de los registros y la inclusión en el análisis de toda la población, con el fin de adoptar medidas para el control de estas situaciones prevenibles e indeseables.

Para satisfacer estas exigencias y poder adelantar las investigaciones, se sugiere que sea la autoridad sanitaria la entidad encargada de exigir y garantizar la calidad de la información, de manera que, en un futuro, se logre el seguimiento de los pacientes y de su manejo clínico, independientemente de su estatus de afiliación al sistema de salud.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Cuenta de Alto Costo, por el acceso a la base de datos; a la Línea de Investigación en Sistemas de Salud del Grupo de Investigación en Gestión y Políticas, por su apoyo en la consecución de recursos; a Anderson Bermon, por su apoyo en la revisión de los análisis, y a Erika Ríos, del Semillero de Investigación en Sistemas de Salud-Sissalud, por el apoyo en la búsqueda y revisión bibliográficas.

Referencias

1. **Alves DN, Bresani-Salvi CC, Batista JDL, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Melo HRL, *et al.*** Use of the coding causes of death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. Rev Saúde Pública. 2017;51:88. https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000124
2. **Essomba N, Ngaba PG, Halle MP, Afane Y, Coppieters Y.** Risk factors for mortality in patients with tuberculosis and HIV in Douala (Cameroon). Med Sante Trop. 2017;27:286-91. https://doi.org/10.1684/mst.2017.0713
3. **Saavedra A, Campinha N, Hajjar M, Kenu E, Gillani FS, Obo A, *et al.*** Causes of death and factors associated with early mortality of HIV-infected adults admitted to Korle-Bu Teaching Hospital. Pan Afr Med J. 2017;18:48. https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.48.8917
4. **O'Brien KK, Bayoumi AM, Strike C, Young NL, Davis AM.** Exploring disability from the perspective of adults living with HIV/AIDS: Development of a conceptual framework. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:76. https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-76
5. **O'Brien KK, Bayoumi AM, Strike C, Young NL, King K, Davis AM.** How do existing HIV-specific instruments measure up? Evaluating the ability of instruments to describe disability experienced by adults living with HIV. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:88-98. https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-88
6. **Parruti G, Manzoli L, Giansante A, D'Eramo C, Re V, Graziani R, *et al.*** Occupational therapy for advanced HIV patients at a home care facility: A pilot study. AIDS Care. 2007;19:467-70. https://doi.org/10.1080/09540120601087103
7. **Koole O, Colebunders R.** Reducing mortality from HIV infection and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2011;11:494-5. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70094-9
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** AIDS-defining conditions. Recommendations and reports. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-12.
9. **Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, *et al.*** Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: Results from the Treat Asia HIV observational database. J Int AIDS Soc. 2012;15:1. https://doi.org/10.1186/1758-2652-15-1
10. **Coelho L, Veloso V, Grinsztejn B, Luz PM.** Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: A systematic review. Braz J Infect Dis. 2014;18:196-210. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.003
11. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Guía para el manejo del VIH basada en la evidencia, Colombia. Modelo de gestión programática. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2012. p. 242.
12. **ONUSIDA**. Enfermedades oportunistas relacionadas con el VIH. Ginebra: UNAIDS; 1999. p. 1-12.
13. **Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R, MDP Group.** Community attitudes towards individuals living with HIV in rural KwaZulu-Natal, South Africa. AIDS Care. 2007;19:92-101. https://doi.org/10.1080/09540120600888378
14. **Crowe S, Carlin J, Steward K, Ronald L, Hoy J.** Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991;4:770-6.
15. **UNAIDS.** Seguimiento de la declaración de compromiso sobre el VIH/Sida. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2012. p. 1-15.
16. **Arrivillaga M, Springer A, Lopera M, Correa D, Useche B, Ross M.** HIV/AIDS treatment adherence in economically better off women in Colombia. AIDS Care. 2012;24:929-35. https://doi.org/10.1080/09540121.2011.647678

17. **Soto LE, Herrera E.** Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral en adultos - versión bolsillo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. p. 1-25.

18. **Brooks JT, Kaplan JE, Masur H.** What's new in the 2009 US guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? Top HIV Med. 2009;17:109-14.

19. **Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS.** Fungal infections in HIV/AIDS. Lancet Infect Dis. 2017;17:e334-e43. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1

20. **Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia J, Gutiérrez F, *et al.*** Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34:517-23. https://doi.org/ 10.1016/j.eimc.2016.02.025

21. **Bigliano P, Calcagno A, Lucchini A, Audagnotto S, Montrucchio C, Marinaro L, *et al.*** The outcome of HIV-positive late presenters according to detectable CMV DNA and anti-CMV treatment. Antivir Ther. 2018;23:451-6. **doi:** 10.3851/IMP3221

22. **Álvarez MF, Restrepo CA, Hidrón A, Villa JP, Trompa IM, Restrepo L, *et al***. Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. AIDS Res Ther. 2017;14:60. https://doi.org/10.1186/s12981-017-0186-3

23. **Cuenta de Alto Costo.** Sistema de clasificación de las infecciones por VIH y esquemas de terapia antirretroviral de inicio. Revisión de evidencias con fines de reporte a la Cuenta de Alto Costo. 2011. Fecha de consulta: 28 de enero de 2018. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CLASIFICACION_Y_TAR_PRIMERA_LINEA.pdf

24. **Pal J, Karmakar PS, Ray A, Saha S, Roy K, Talukdar A, *et al.*** Opportunistic infections of central nervous system in AIDS. J Indian Med Assoc. 2009;107:446-9.

25. **Spudich SS, Ances BM.** Neurologic complications of HIV infection: Highlights from the 2013 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Top Antivir Med. 2013;21:100-8.

26. **Gangaputra S, Drye L, Vaidya V, Thorne JE, Jabs DA, Lyon AT.** Non-cytomegalovirus ocular opportunistic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol. 2013;155:206-12. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.07.019

27. **Abdollahi A, Mohraz M, Rasoulinejad M, Shariati M, Kheirandish P, Abdollahi M, *et al.*** Retinitis due to opportunistic infections in Iranian HIV infected patients. Acta Med Iran. 2013;51:711-4.

28. **Liu L, Zheng Y, Lu H.** Development of primary central nervous system lymphoma in an HIV-infected patient after multiple opportunistic infections. Int J STD AIDS. 2012;23:41-4. https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.009214

29. **Campo LE, Sifuentes J.** Infecciones oportunistas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: la historia en México a 20 años del inicio de la epidemia. Rev Invest Clin. 2004;56:169-80.

30. **Contreras J.** Manifestaciones pulmonares en pacientes con sida. 2013. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2018. Disponible en: http://es.slideshare.net/kgonzlez3/manifestaciones-pulmonares-en-pacientes-con-sida

31. **Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC.** HIV-associated opportunistic infections of the CNS. Lancet Neurol. 2012;11:605-17. https:/doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4

32. **Juliao O, Corredor A, Moreno G.** Estudio Nacional de Salud: toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1998.

33. **Lizarazo J, Castro F, De Arco M, Chaves Ó, Peña Y.** Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. Infectio. 2006;10:226-321.

34. **Castiblanco CA, Ribón W .**Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA: un análisis según las fuentes de información en Colombia. Infectio. 2006;10:232-42.

35. **Botero JH, Montoya MN, Vanegas AL, Díaz A, Martínez LN, Bornay FJ, *et al.*** Frecuencia de microsporidiosis intestinal en pacientes positivos para VIH mediante las técnicas de Gram cromotropo rápido y PCR. Biomédica. 2004;24:375-84. https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i4.1287

36. **Navarro L, Silva AJ, Botero JH, Montoya MN, Aguila C, Bornay FJ.** Cryptosporidiosis in HIV-positive patients from Medellín, Colombia. J Eukaryot Microbiol. 2006;53:37-9. https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2006.00167.x

37. **Ministerio de la Protección Social.** Resolución 4725. Por la cual se define la periodicidad, la forma y el contenido de la información que deben reportar las entidades promotoras de salud y las demás entidades obligadas a compensar a la Cuenta de Alto Costo, relacionada con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2011.

38. **Cuenta de Alto Costo.** Instructivo para el reporte de información según Resolución 4725/11 y resolución 783/2012. Medición 31 de enero 2013. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2013. p. 1-23.

39. **Centers for Disease Control and Prevention.** Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1993;18:1-19.

40. **World Health Organization.** WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007. Fecha de consulta: 19 de agosto de 2017. Disponible en: http://www.who.int/iris/handle/10665/43699

41. **Ministerio de Salud**. Resolución Nª 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá: INVIMA; 1993. p. 1-21.

42. **Ministerio de Salud y Protección Social**. Resumen de situación de la epidemia por VIH/SIDA en Colombia 1983 a 2011. 2012. Fecha de consulta: 19 de abril 19 de 2016. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/monitoreo_evaluacion/1_vigilancia_salud_publica/a_situacion_epidimiologica/RESUMEN%20EPIDEMIA%20VIIH%20FINAL%2021%20mayo_2012.pdf

43. **Hu C, Huang Y, Su J, Wang M, Zhou Q, Zhu B.** The prevalence and isolated subtypes of BK polyomavirus reactivation among patients infected with human immunodeficiency virus-1 in southeastern China. Arch Virol. 2018;163:1463-8. https://doi.org/10.1007/s00705-018-3724-y

44. **Parra CM, Valderrama SL, Cortés G, Garzón JR, Ariza BE, Morio F, *et al.*** First report of sporadic cases of *Candida auris* in Colombia. Int J Infect Dis. 2018;69:63-7. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.034

45. **Smith N, Sehring M, Chambers J, Patel P.** Perspectives on non-neoformans cryptococcal opportunistic infections. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017;7:214-7. https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1350087

46. **Iroezindu MO.** Disparities in the magnitude of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections between high and low/middle-income countries: Is highly active antiretroviral therapy changing the trend? Ann Med Health Sci Res. 2016;6:4-18. https://doi.org/10.4103/2141-9248.180234

47. **Lopera MM, Martínez J, Ray T.** Acceso de las personas con VIH al sistema de salud colombiano y sus costos relacionados desde una perspectiva individual y familiar. Rev. Gerenc. Polit. Salud. 2011;10:81-96.

48. **Lopera M, Einarson T, Bula J.** Out-of-pocket expenditures and coping strategies for people living with HIV: Bogotá, Colombia, 2009. AIDS Care. 2011;23:1602-8. https://doi.org/10.1080/09540121.2011.57993848

49. **Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, GrabmeierK, *et al.*** Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: A guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). Infection. 2013;41(Supl.2):91-115. https://doi.org/10.1007/s15010-013-0504-1

50. **Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, *et al.*** Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis. 2016;214:862-72. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw085

51. **Akinyemi JO, Ogunbosi BO, Fayemiwo AS, Adesina OA, Obaro M, Kuti MA, *et al.*** Demographic and epidemiological characteristics of HIV opportunistic infections among older adults in Nigeria. Afr Health Sci. 2017;17:315-21. https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.4

52. **Shenoy N, Ramapuram JT, Shenoy A, Ahmed J, Srikant N.** Incidence of opportunistic infections among HIV-positive adults on highly active antiretroviral therapy in a teaching hospital, India: Prospective study. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017;16:309-11. https://doi.org/10.1177/2325957416686192

53. **Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, *et al.*** Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. Plos One. 2014;9:e98666. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098666

54. **Ekwaru J, Cambell J, Malamba S, Moore D, Were W, Mermin J.** The effect of opportunistic illness on HIV RNA viral load and CD4+ T cell count among HIV-positive adults taking antiretroviral therapy. J Int AIDS Soc. 2013;1:17355. https://doi.org/10.7448/IAS.16.1.17355

55. **Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, *et al.*** Opportunistic infections in patients with aids admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:69-74. https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000200003

56. **Gangcuangco LMA, Sawada I, Tsuchiya N, Do CD, Pham TT, Rojanawiwat A, *et al.*** Regional differences in the prevalence of major opportunistic infections among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus patients in Japan, Northern Thailand, Northern Vietnam, and the Philippines. Am J Trop Med Hyg. 2017;97:49-56. https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0783

57. **World Health Organization.** The Global Plan to Stop TB 2011-2015. In: Transforming the Fight. Towards elimination of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. p. 1-101.

58. **Luft BJ, Hafner R, Korzun A, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, *et al.*** Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. N Engl J Med. 1993;329:995-1000.https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291403

59. **Rey MF, Mary C, Sanguinetti D, Ranque S, Bartoli C, L'Ollivier C.** Successful treatment of pulmonary and cerebral toxoplasmosis associated with *Pneumocystis* pneumonia in an HIV patient. Diseases. 2017;5. https://doi.org/10.3390/diseases5040035

60. **Wang ZD, Liu Q, Liu HH, Li S, Zhang L, Zhao YK, *et al.*** Prevalence of *Cryptosporidium*, microsporidia and *Isospora* infection in HIV-infected people: A global systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2018;11:28. https://doi.org/10.1186/s13071-017-2558-x

61. **Crowell TA, Lyall H, Malatinkova E, Bhagani S, Hsu D, Colby DJ, *et al.*** Highlights from the 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 13-16 February 2017, Seattle, Washington, USA. J Virus Erad. 2017;3:101-8.

62. **Yang R, Zhang H, Xiong Y, Gui X, Zhang Y, Deng L, *et al.*** Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. AIDS Res Ther. 2017;2:1-24. https://doi.org/10.1186/s12981-017-0150-2

63. **World Health Organization.** WHO Region of the Americas: Colombia statistics summary (2002 - present) - Geneva: World Health Organization; 2011. Fecha de consulta: 12 de junio de 2017. Disponible en: http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-COL

64. **Senya C, Mehta A, Harwell JI, Pugatch D, Flanigan T, Mayer KH.** Spectrum of opportunistic infections in hospitalized HIV-infected patients in Phnom Penh, Cambodia. Int J STD AIDS. 2003;14:411-6. https://doi.org/10.1258/095646203765371312

65. **Crabtree B, Caro Y, Shepherd BE, Grinsztejn B, Wolff M, Cortés CP, *et al.*** Time to HAART initiation after diagnosis and treatment of opportunistic infections in patients with AIDS in Latin America. PLoS One. 2016;11:e0153921. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153921

66. **UNAIDS.** Global Report. Geneva: WHO; 2013. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2017. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2009/20091124_FS_global_es.pdf

67. **González A, Tobón MÁ.** Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. Infectio. 2006;10:279-88.

68. **ONUSIDA.** Comunicado de prensa. Ginebra: ONUSIDA; 2013. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2017. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2013/september/20130923prunga

69. **Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathititthum W, Supparatpinyo K.** Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm (3) but undetectable plasma HIV-1 RNA: An open-label randomized controlled trial. AIDS Patient Care STDS. 2013;27:71-6. https://doi.org/10.1089/apc.2012.0303

70. **Karo B, Krause G, Castell S, Kollan C, Hamouda O, Haas W, *et al.*** Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: Implication for tuberculosis preventive therapy. BMC Infect Dis. 2017;17:517. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2627-y

71. **Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, *et al.*** Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. N Engl J Med. 2017;377:233-45. https://doi.org/1010.1056/NEJMoa1615822

72. **Chastain DB, Franco C, Stover KR.** Addressing antiretroviral therapy-associated drug-drug interactions in patients requiring treatment for opportunistic infections in low-income and resource-limited settings. J Clin Pharmacol. 2017;57:1387-99. https://doi.org/10.1002/jcph.978

73. **Gascón MR, Vidal JE, Mazzaro YM, Smid J, Marcusso RM, Capitao CG, *et al.*** Neuropsychological assessment of 412 HIV-infected individuals in Sao Paulo, Brazil. AIDS Patient Care STDS. 2018;32:1-8. https://doi.org/10.1089/apc.2017.0202

74. **Sosa R, Fernández C, Varona G, Echevarría Y.** Una visión clínica sobre las enfermedades oportunistas y el SIDA. Rev Méd Electrón. 2009;31.

75. **Cuenta de Alto Costo.** Distribución de población por aseguradora-régimen y sexo. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2012.

76. **Álvarez M, de León J, Herrera B.** Manifestaciones neurológicas en el paciente con SIDA. Rev Med Electrón. 2009;31:1-5.

77. **Feroze KB, Wang J.** Ocular manifestations of HIV infection. 2017. Fecha de consulta: 19 de febrero de 2018. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/1216172-overview

78. **Sumonu T, Imarhiagbe F, Owolabi L, Ogunrin O, Komolafe M, Ilesanmi O.** Cognitive functions in newly diagnosed patients with HIV infection in a tertiary health facility: Assessment using community screening interview for dementia. eNeurologicalSci. 2017;9:8-13. https://doi.org/10.1016/j.ensci.2017.10.001

79. **Hassan R, Chinappa T, Jeena L, Visser L, Naidoo K.** Cytomegalovirus retinitis and HIV: Case reviews from KwaZulu-Natal Province, South Africa. S Afr Med J. 2017;107:843-46. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i10.12740

80. **Kolson D.** Neurologic complications of HIV infection in the era of antiretroviral. Top Antivir Med. 2017;25:97-101.

81. **Sullivan PS, Denniston M, McNaghten A, Buskin SE, Broyles ST, Mokotoff ED.** Use of a population-based survey to determine incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses among HIV-positive persons receiving medical care in the United States. AIDS Res Ther. 2007;4:17. https://doi.org/ 10.1186/1742-6405-4-17

82. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 783. Por la cual se efectúan unas modificaciones y se corrigen unos yerros al Anexo Técnico de la Resolución 00004725 de 2011. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2012.

Biomédica 2019;39:205-11
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4091

BRIEF COMMUNICATION

LEPR polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with colorectal cancer

Miriam Partida[1], Melva Gutiérrez[2,3], María de la Luz Ayala[2], Nelly Margarita Macías[4], Carlos Rogelio Alvizo[2], Jorge Peregrina[5,6]

[1] Departamento de Ciencias Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Puerto Vallarta, Jalisco, México
[2] Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México
[3] Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México
[4] Laboratorio de Genética Humana, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara, Ciudad Guzmán, Jalisco, México
[5] Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Zapopán, Jalisco, México
[6] Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Introduction: Obesity and colorectal cancer could be linked by adipocytokines, which are proteins associated with cell proliferation. High levels of the adipocytokine leptin promote the development of colorectal cancer through its receptor.
Objective: To determine the association between c.326A>G and c.668A>G *LEPR* gene polymorphisms and colorectal cancer.
Materials and methods: DNA was extracted from the peripheral blood of 147 patients with sporadic colorectal cancer and 134 healthy people. Genotypes were obtained by PCR-RFLP and the association was determined by the odds ratio (OR) test using the SPSS™, version 10.0, program. Haplotype frequencies and linkage disequilibrium were estimated by the Arlequin, version 3.5, software.
Results: Both polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium. Only the c.326A>G heterozygous genotype revealed an increased risk for colorectal cancer development (OR=1.81, 95% CI=1.04-3.16, p=0.04). The AG haplotype showed a significant association with colorectal cancer (OR=0.58, 95% CI=0.35-0.96, p<0.03). Linkage disequilibrium between the variants was only evident for the patients group (r^2=0.36).
Conclusion: Our results suggest that AG individuals heterozygous for the c.326A>G *LEPR* variant have a higher risk of colorectal cancer development whereas the AG haplotype (c.326A/c.668G) has a protective effect in the Mexican population.

Key words: Receptors, leptin; colorectal neoplasms; polymorphism, genetic; haplotypes; odds ratio; Mexico.

Polimorfismos y haplotipos del gen *LEPR* en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal

Introducción. La relación entre la obesidad y el cáncer colorrectal podría estar dada por las adipocitocinas, proteínas asociadas con la proliferación celular. Los niveles elevados de la adipocitocina leptina promueven el desarrollo del cáncer colorrectal a través de su receptor.
Objetivo. Determinar la asociación de los polimorfismos c.326A>G y c.668A>G del gen *LEPR* con el cáncer colorrectal.
Materiales y métodos. A partir de sangre periférica, se extrajo el ADN de 147 pacientes con cáncer colorrectal esporádico y de 134 personas sanas. La genotipificación se hizo mediante PCR-RFLP y la asociación se determinó por la *odds ratio* (OR) en el programa SPSS™, versión 10.0. Las frecuencias haplotípicas y el desequilibrio de ligamiento se estimaron utilizando el programa Arlequin, versión 3.5.
Resultados. Ambos polimorfismos estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg. Solo el genotipo heterocigoto c.326A>G reveló un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (OR=1,81; $IC_{95\%}$ 1,04-3,16; p=0,04). El haplotipo AG mostró una asociación significativa con este cáncer (OR=0,58; $IC_{95\%}$ 0,35-0,96; p≤0,03) y el desequilibrio de ligamiento entre las variantes fue evidente únicamente en el grupo de pacientes (r^2=0,36).
Conclusión. Los resultados sugieren que los individuos heterocigotos con el haplotipo AG para la variante c.326A>G en el gen *LEPR* tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, en tanto que el haplotipo AG (c.326A/c.668G) tenía un efecto protector en la población mexicana.

Palabras clave: receptores de leptina; neoplasias colorrectales; polimorfismo genético; haplotipos; oportunidad relativa; México.

Received: 06/10/17
Accepted: 13/06/18
Published: 18/06/18

Citation:
Partida M, Gutiérrez M, Ayala ML, Macías NM, Alvizo CR, Peregrina J. LEPR polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with colorectal cancer. Biomédica. 2019;39:205-11
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4091

Corresponding author:
Jorge Peregrina, Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Carretera Guadalajara-Nogales Km 15.5, predio las Agujas, Zapopán, Jalisco, México
Telephone: (0152) 3777 1150
psj15969@cucba.udg.mx

Author contributions:
Miriam Partida, Melva Gutiérrez and Jorge Peregrina: study conception and design, data collection and analysis
Nelly Margarita Macías: data interpretation
María de la Luz Ayala and Carlos Rogelio Alvizo: data analysis and interpretation
All authors contributed to the writing of the manuscript.

Funding:
Universidad de Guadalajara.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Colorectal cancer is the second (in women) or third (in men) most common neoplasm worldwide. In México, colorectal cancer ranks fourth in both sexes (1). Environmental, genetic and epigenetic factors have been related to colorectal cancer development (2-4). Although obesity increases the risk of colorectal cancer by 1.5- to 2-fold (5) and 17.7% of the cases are ascribed to excess body mass (6), the cause of this association is not yet clear.

The relationship between colorectal cancer and obesity may reflect the impaired structure or function of adipocytokines, which are proteins that regulate cell proliferation, angiogenesis, and apoptosis (7). For instance, an increase in leptin appears to promote the development and progression of colorectal cancer (8).

The LEPR (*leptin receptor*) protein is encoded by a gene in the 1p31.3 locus (9). The *LEPR* polymorphisms c.326A>G (rs1137100) and c.668A>G (rs1137101) are located in exons 4 and 6, respectively. The former results in a conservative substitution of arginine for lysine in codon 109 (p.K109R) while the latter produces a non-conservative change of glutamine to arginine in codon 223 (p.Q223R) (10). This p.Q223R substitution occurs inside the region coding for the extracellular domain and could affect the interaction with leptin (11). Even if the impact of the LEPR pathway in C colorectal cancer is not yet clear, increased expression in tumor tissue has been related to proliferation and angiogenesis (12).

The objective of this study was to determine the association between c.326A>G and c.668A>G *LEPR* polymorphisms and colorectal cancer in Mexican patients.

Material and methods

Patients and controls

The analysis included 147 patients diagnosed by histopathological and clinical criteria with sporadic colorectal cancer at the *Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"*. The group included 87 males and 60 females with an average age of 57 years (range: 20 to 69 years). The control group was integrated by 134 blood donors from the same hospital without a colorectal cancer diagnosis.

All subjects signed the informed consent. This study was approved by the ethics committee of *Centro Universitario de Los Altos, Universidad de Guadalajara* (CUA/CINV/PCIL-011/2009).

DNA extraction

We used the Miller method (13) combined with the DTAB-CTAB protocol (14) on each 5-ml sample of peripheral blood with EDTA added as an anticoagulant. DNA purity and concentration were determined by spectrophotometry.

PCR-RFLP

We searched for *LEPR* variants with a PCR-RFLP protocol according to predetermined conditions (15,16). For the c.326A>G variant, we used 5'-TTTCCACTGTTGCTTTCGGA-3' forward and 5'-AAACTAAAGAATTTACTGTTGAAACAAATGGC-3' reverse primers under the following conditions: DNA initial denaturation for 5 min at 94°C; 40

cycles of 94°C for 45 s, annealing at 61.8°C for 45 s, extension at 72°C for 90s, and a final extension at 72°C for 10 min. We looked for the c.668A>G *LEPR* polymorphism using 5'-AAACTCAACGACACTCTCCTT–3' forward and 5'-TGAACTGACATTAGAGGTGA-3' reverse primers and amplification conditions similar to those described above except for an annealing temperature of 55°C.

For the single nucleotide polymorphism analysis, we used the restriction enzymes *Hae*III for c.326A>G and *Hpa*II for c.668A>G (both of which recognize the polymorphic G allele) for 16 hours. The assays were done in duplicate.

Electrophoresis

DNA fragments were identified in 6% polyacrylamide gels stained with silver nitrate. Their sizes were 101, 70 and 31 bp for c.326A>G and 80, 58 and 22 bp for c.668A>G.

Statistical analysis

Allelic and genotypic frequencies were determined by direct counting. The distribution of genotypes was tested for Hardy-Weinberg equilibrium using the c^2 test. Haplotype frequencies and linkage disequilibrium values were calculated by the Arlequin, version 3.5, software (17). Linkage disequilibrium with $r^2>0.3$ was considered to be significant (18). Intergroup differences were established by c^2 or Fisher's exact test and the association was determined by the odds ratio (OR) in SPSS™, version 10.0.

Results

LEPR polymorphisms

Demographic and clinical data of CRC patients are listed in table 1. In the control group, both *LEPR* polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). For methodological reasons, not all individuals were included in the analysis. The comparison between controls and colorectal cancer patients associated the AG genotype of c.326A>G to an increased risk for colorectal cancer (OR=1.81, 95% CI=1.04-3.16, p=0.04) while no association was found for the c.668A>G polymorphism (table 2).

Table 1. Demographic data of colorectal cancer patients (n=147)

Variable	n (%)
Gender	
Female	60 (41)
Male	87 (59)
Diabetes	
Yes	28 (19)
No	102 (69)
Missing data	17 (12)
Smoking	
Yes	75 (51)
No	59 (40)
Missing data	13 (9)
Alcohol consumption	
Yes	70 (47.6)
No	60 (40.8)
Missing data	17 (11.6)

Table 2. Genotypes and allele frequencies of c.326 A>G and c.668A>G *LEPR* polymorphisms in controls and colorectal cancer patients

Gene *LEPR* SNP c.326 A>G	Control (N=100)		CRC (N=127)		OR (95% CI)	p*
	n	%	n	%		
Genotype						
AA	54	54	53	42	1.0 (Reference)	
AG	36	36	64	50	1.81 (1.04-3.16)	**0.04**
GG	10	10	10	8	1.02 (0.39-2.65)	0.97
Allele						
A	144	72	170	67	1.0 (Reference)	
G	56	28	84	33	1.27 (0.85-1.90)	0.25
SNP c (%).668 A>G	**Control n**	**CRC (%)**	**Control n**	**CRC (%)**		
Genotype						
A	39	29	43	29	1.0 (Reference)	
AG	69	52	79	54	1.04 (0.61-1.78)	0.89
GG	26	19	25	17	0.87 (0.43-1.76)	0.70
Allele						
A	147	55	165	56	1.0 (Reference)	
G	121	45	129	44	0.95 (0.68-1.33)	0.76

CRC: Colorectal cancer; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.
*Chi-square or Fisher´s exact test; figure in bold corresponds to p<0.05

LEPR haplotypes

The haplotype AA was the most frequent in controls (93/194; 48%) and colorectal cancer patients (132/254; 52%). LD was only evident among the latter (r^2=0.36). The AG haplotype showed a significant association with colorectal cancer (OR=0.58, CI=0.35-0.96, p<0.03) (table 3).

Table 3. Haplotype frequencies for c.326 A>G/c.668 A>G *LEPR* polymorphisms

Haplotype *LEPR* (c.326A>G/ c.668A>G)	Chromosomes				OR (95% CI)	p*
	Control (N=100)		CRC (N=127)			
	n	%	n	%		
AA	93	48	132	52	Reference	
AG	46	23.7	38	15	0.58 (0.35-0.96)	**0.03**
GA	11	5.6	13	5	0.83 (0.36-1.94)	0.6
GG	44	22.7	71	28	1.14 (0.72-1.80)	0.6

CRC: Colorectal cancer; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval
*Chi-square or Fisher´s exact test; figure in bold corresponds to p<0.05

Discussion

Our finding of an increased risk of colorectal cancer in heterozygous AG individuals for the *LEPR* c.326A>G polymorphism compares with a similar association documented in Korean patients with gastric cancer (19). Regarding the same single nucleotide polymorphism (SNP), an increased risk (OR=1.64; 95%CI=1.10-2.45; p=0.016) for luminal A breast cancer was observed in GG patients (20) whereas the G allele was associated with prostate cancer mortality (hazard ratio=0.82: 95%CI=0.67-1.00; p=0.027) in another study (21). Moreover, this missense c.326A>G (p.K109R) variant was associated with increased birth weight in the Human Gene Mutation Database (HGMD-public: CM032948) (22). However, no association was found in other cancer studies (16,23,24).

Inasmuch as lysine (K) and arginine (R) are basic large-size amino acids (25), the Ensembl project— as predicted by SIFT and Polyphen— classified this variant as tolerable and benign (26). Yet, the higher propensity of lysine to post- translation modifications (methylation, ubiquitination, acetylation, phosphorylation, and sumoylation) indicates that its substitution could lead to protein structure alterations and increase colorectal cancer susceptibility (27).

The lack of association of the *LEPR* c.668A>G polymorphism with colorectal cancer in this and previous studies (11,28-31), and also documented in other neoplasms (16,23,32-37), probably reflects that the change of glutamine (Q), a polar amino acid of medium size, to arginine (R), a large-sized and basic amino acid, is harmless.

However, opposite results have been reported. In Caucasian women with breast cancer, the G allele was related to differentiation grade (OR=2.45, 95%CI 1.40–4.31) (38). Likewise, an increased risk for breast (39), oral (40), and lung (41) cancer development ascribed to the same variant has been proposed. Additionally, two meta-analyses revealed no association with cancer (42,43). These controversial results could be explained by the genetic structure of populations or the presence of additional variants modifying the *LEPR* gene.

The apparent protective effect of the AG haplotype disclosed in the present analysis (c.326A>G/c.668A>G) is consistent with the view that the accumulation of *LEPR* variants and gene interactions modulates colorectal cancer risk and development.

In conclusion, our results indicate that in the Mexican population, the AG genotype of the c.326A>G *LEPR* variant increases the risk of CRC, whereas the AG haplotype (c.326A/c.668G) protects against such tumors.

Acknowledgments

We thank Horacio Rivera for the critical review of the manuscript. Carlos Rogelio Alvizo is a student in Human Genetics and was supported by a CONACyT fellowship.

References

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.*** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Accessed on: July 4, 2017. Available from: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx
2. **Obuch JC, Ahnen DJ.** Colorectal cancer: Genetics is changing everything. Gastroenterol Clin North Am. 2016;45:459-76. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.005
3. **Chowdhury S, Roy HK.** The genetics and molecular biology of colonic neoplasia: Practical implications for the clinician. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33:47-52. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000323
4. **Rodríguez-Salas N, Domínguez G, Barderas R, Mendiola M, García-Albéniz X, Maurel J, *et al.*** Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;109:9-19. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.007
5. **Huang XF, Chen JZ.** Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer. Obes Rev. 2009;10:610-6. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00607.x
6. **Arnold M, Lam F, Ervik M, Soerjomataram I.** Cancer and obesity: Global burden of cancer attributable to excess weight. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015. Accessed on: July 4, 2017. Available from: http://gco.iarc.fr/obesity.
7. **Pischon T, Nothlings U, Boeing H.** Obesity and cancer. Proc Nutr Soc. 2008;67:128-45. https://doi.org/10.1017/S0029665108006976

8. **Schwartz B, Yehuda-Shnaidman E.** Putative role of adipose tissue in growth and metabolism of colon cancer cells. Front Oncol. 2014;4:1-7. https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00164

9. **National Center for Biotechnology Information.** LEPR leptin receptor [*Homo sapiens* (human)]: Gene ID: 3953. National Center for Biotechnology Information. Accessed on: September 4, 2017. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3953

10. **Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Chu F, Aronne L, Huma Z, *et al.*** Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (*LEPR*). Diabetes. 1997;46:1509-11. https://doi.org/10.2337/diab.46.9.1509

11. **Pechlivanis S, Bermejo JL, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Novotny J, *et al.*** Genetic variation in adipokine genes and risk of colorectal cancer. Eur J Endocrinol. 2009;160:933-40. https://doi.org/10.1530/EJE-09-0039

12. **Milosevic VS, Vukmirovic FC, Krstic MS, Zindovic MM, J Stojanovic D, Jancic SA.** Involvement of leptin receptor expression in proliferation and neoangiogenesis in colorectal cancer. J BUON. 2015;20:100-8.

13. **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA for human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1998;16:1215.

14. **Gustincich S, Manfioletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P.** A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. Biotechniques. 1991;11:298-300, 302.

15. **Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, *et al.*** Leptin receptor gene variation and obesity: Lack of association in a white British male population. Hum Mol Genet. 1997;6:869-76. https://doi.org/10.1093/hmg/6.6.869

16. **Kote-Jarai Z, Singh R, Durocher F, Easton D, Edwards SM, Ardern-Jones A, *et al.*** Association between leptin receptor gene polymorphisms and early-onset prostate cancer. BJU Int. 2003;92:109-112. https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04272.x

17. **Excoffier L, Lischer HE.** Arlequin suite, ver. 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. Mol Ecol Resour. 2010;10:564-7. https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x

18. **Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M.** Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. Nat Rev Genet. 2012;3:299-309. https://doi.org/10.1038/nrg777

19. **Kim EY, Chin HM, Park SM, Jeon HM, Chung WC, Paik CN, *et al.*** Susceptibility of gastric cancer according to leptin and leptin receptor gene polymorphisms in Korea. J Korean Surg Soc. 2012;83:7-13. https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.1.7

20. **Nyante SJ, Gammon MD, Kaufman JS, Bensen JT, Lin DY, Barnholtz-Sloan JS, *et al.*** Common genetic variation in adiponectin, leptin, and leptin receptor and association with breast cancer subtypes. Breast Cancer Res Treat. 2011;129:593-606. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1517-z

21. **Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, Kwon EM, Zheng SL, Kolb S, *et al.*** Genetic variants in the *LEPR*, *CRY1*, *RNASEL*, *IL4*, and *ARVCF* genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1928-36. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0236

22. **Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, *et al.*** Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. Hum Mutat. 2003;21:577-81. https://doi.org/10.1002/humu.10212

23. **Doecke JD, Zhao ZZ, Stark MS, Green AC, Hayward NK, Montgomery GW, *et al.*** Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and the risk of esophageal cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1007-12. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0023

24. **Moore SC, Leitzmann MF, Albanes D, Weinstein SJ, Snyder K, Virtamo J, *et al.*** Adipokine genes and prostate cancer risk. Int J Cancer. 2009;124:869-76. https://doi.org/10.1002/ijc.24043

25. **Betts MJ, Russell RB.** Amino acid properties and consequences of substitutions. In: Barnes MR, Gray IC, editors. Bioinformatics for geneticists. First edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2003. p. 291-316.

26. **Aken BL, Ayling S, Barrell D, Clarke L, Curwen V, Fairley S, *et al.*** The Ensembl gene annotation system. Database. 2016;2016:1-19. https://doi.org/10.1093/database/baw093

27. **Azevedo C, Saiardi A.** Why always lysine? The ongoing tale of one of the most modified amino acids. Adv Biol Regul. 2016;60:144-50. https://doi.org/10.1016/j.jbior.2015.09.008

28. **Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, White E, Mandelson MT, McTiernan A, *et al.*** Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;16:2697-703. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0467

29. **Vasku A, Vokurka J, Vasku-Bienertová J.** Obesity-related genes variability in Czech patients with sporadic colorectal cancer: Preliminary results. Int J Colorectal Dis. 2009;24:289-94. https://doi.org/10.1007/s00384-008-0553-6

30. **Karimi K, Arkani M, Safaei A, Pourhoseingholi MA, Mohebbi SR, Fatemi SR, *et al.*** Association of leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism with susceptibility to colorectal cancer. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2011;4:192-8.

31. **Mahmoudi T, Farahani H, Nobakht H, Dabiri R, Zali MR.** Genetic variations in leptin and leptin receptor and susceptibility to colorectal cancer and obesity. Iran J Cancer Prev. 2016;9:e7013. https://doi.org/10.17795/ijcp-7013

32. **Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, Hubbard A, Bracci PM, Skibola DR, *et al.*** Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13:779-86.

33. **Willet EV, Skibola CF, Adamson P, Skibola DR, Morgan GJ, Smith MT, *et al.*** Non-Hodgkin's lymphoma, obesity and energy homeostasis polymorphisms. Br J Cancer. 2005;93:811-6. https:doi.org/10.1038/sj.bjc.6602762

34. **Woo HY, Park H, Ki CS, Park YL, Bae WG.** Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms, and breast cancer in Korea. Cancer Lett. 2006;237:137-42. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.041

35. **Gallicchio L, McSorley MA, Newschaffer CJ, Huang HY, Thuita LW, Hoffman SC, *et al.*** Body mass, polymorphisms in obesity-related genes, and the risk of developing breast cancer among women with benign breast disease. Cancer Detect Prev. 2007;31:95-101. https://doi.org/10.1016/j.cdp.2007.02.004

36. **Skoczen S, Tomasik PJ, Bik-Multanowski M, Surmiak M, Balwierz W, Pietrzyk JJ, *et al.*** Plasma levels of leptin and soluble leptin receptor and polymorphisms of leptin gene -18G > A and leptin receptor genes *K109R* and *Q223R*, in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Exp Clin Cancer Res. 2011;30:64. https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-64

37. **Kim KZ, Shin A, Lee YS, Kim SY, Kim Y, Lee ES.** Polymorphisms in adiposity-related genes are associated with age at menarche and menopause in breast cancer patients and healthy women. Hum Reprod. 2012;27:2193-200. https://doi.org/10.1093/humrep/des147

38. **Gu F, Kraft P, Rice M, Michels KB.** Leptin and leptin receptor genes in relation to premenopausal breast cancer incidence and grade in Caucasian women. Breast Cancer Res Treat. 2012;131:17-25. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1778-6

39. **Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Helal AN, Chouchane L.** Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. BMC Cancer. 2006;6:38-47. https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-38

40. **Yapijakis C, Kechagiadakis M, Nkenke E, Serefoglou Z, Avgoustidis D, Vylliotis A, *et al.*** Association of leptin -2548G/A and leptin receptor Q223R polymorphisms with increased risk for oral cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:603-12. https://doi.org/10.1007/s00432-008-0494-z

41. **Li Y, Geng J, Wang Y, Lu Q, Du Y, Wang W, *et al.*** The role of leptin receptor gene polymorphisms in determining the susceptibility and prognosis of NSCLC in Chinese patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138:311-6. https://doi.org/10.1007/s00432-011-1098-6

42. **Liu P, Shi H, Liu R, Yang Y, Yang Y, Huang C, *et al*.** Lack of association between LEPR Q223R polymorphisms and cancer susceptibility: Evidence from a meta-analysis. J BUON. 2014;19:855-62. https://doi.org/10.3892/br.2014.326

43. **Wang Y, Yang H, Gao H, Wang H.** The association between LEPR Q223R polymorphisms and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat. 2015;151:1-6. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3375-6

Biomédica 2019;39:212-20
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4084

REVISIÓN DE TEMA

Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular

Diego Fernández-Lázaro[1], Joseba Díaz[2], Alberto Caballero[3], Alfredo Córdova[4]

[1] Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Soria, España
[2] Centro Deportivo ElikaSport, Gipuzkoa, España
[3] Departamento de Fisiología, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Soria, España
[4] Departamento de Anatomía, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Soria, España

El entrenamiento en altitud y el entrenamiento en hipoxia simulada producen adaptaciones fisiológicas y bioquímicas en el músculo esquelético como la capacidad oxidativa, así como modificaciones de la actividad mitocondrial, en el metabolismo aerobio y en el contenido de mioglobina.
El propósito de esta revisión fue analizar las adaptaciones del músculo esquelético en respuesta a la exposición temporal a la hipoxia combinada con ejercicios de fuerza y resistencia. Según los hallazgos de numerosos autores, las adaptaciones estructurales del músculo son similares en la hipoxia y en la 'normoxia', con excepción de un aumento en el volumen muscular y en el área de la sección transversal de la fibra muscular, que son mayores en la hipoxia.
En conclusión, la sinergia del entrenamiento de fuerza y resistencia y la hipoxia normobárica produce mejores y mayores adaptaciones, ganancias y cambios fisiológicos beneficiosos en el tejido muscular, lo cual genera cambios fenotípicos favorables, como la hipertrofia del músculo esquelético.

Palabras clave: hipoxia; ejercicio; músculo; hipertrofia; fuerza muscular; entrenamiento de resistencia.

The training of strength-resistance in hypoxia: effect on muscle hypertrophy

Altitude and simulated-hypoxia training produces different physiological and/or biochemical adaptations in the skeletal muscle. These are: oxidative capacity, mitochondrial activity modifications, aerobic metabolism changes and myoglobin content.
The purpose of this review was to analyze the adaptations of skeletal muscle in response to the combination of strength-resistance exercise and hypoxia. In general terms, the structural adaptations of the muscle are similar in hypoxia and normoxia except that hypoxia training produces an increase of the volume and cross-sectional area of the muscle fiber.
In conclusion, the synergic effect of the combination of strength resistance training with normobaric hypoxia produces better and greater adaptations and beneficial physiological changes of the muscle tissue, which shows favorable phenotypic changes in skeletal muscle hypertrophy.

Key words: Hypoxia; exercise; muscle; hypertrophy; muscle strength; resistance training.

La hipoxia como método de entrenamiento adquirió mayor importancia tras las olimpiadas celebradas en la ciudad de México (2.300 m) en 1968. Numerosas investigaciones han evidenciado los beneficios de 'entrenar arriba y vivir abajo', con el fin de aprovechar mejor los efectos del entrenamiento en altitud (1). El entrenamiento en altitud y el entrenamiento en hipoxia simulada producen distintas adaptaciones fisiológicas y bioquímicas en el músculo esquelético (2,3).

Además, el ejercicio de fuerza y resistencia produce por sí mismo una serie de adaptaciones morfológicas en el tejido muscular esquelético (4), especialmente cambios en la hipertrofia, la fuerza, el diámetro de la fibra, la síntesis de miofibrillas y un aumento de la capacidad anaerobia. Otras adaptaciones menos notorias observadas en el músculo esquelético son la síntesis mitocondrial y la tolerancia al lactato, así como el mejoramiento de la función oxidativa y de la capacidad de resistencia (4).

Recibido: 22/01/18
Aceptado: 29/08/18
Publicado: 05/09/18

Citación:
Fernández-Lázaro D, Díaz J, Caballero A, Córdova A. Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular. Biomédica. 2019;39:212-20
https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4084

Correspondencia:
Alfredo Córdova, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Campus Universitario de Soria, 42003 Soria, España
a.cordova@bio.uva.es

Contribución de los autores:
Diego Fernández-Lázaro: participación en todas las etapas del estudio
Alfredo Córdova: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos
Alberto Caballero y Joseba Díaz: recolección de los datos
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Financiación:
No se requirió financiación.

Conflicto de intereses:
Ninguno

El propósito de la presente revisión fue describir las adaptaciones hipertróficas del músculo esquelético en respuesta a la exposición temporal a situaciones de hipoxia combinada con ejercicios de fuerza y resistencia.

Metodología

Se hizo una búsqueda bibliográfica entre marzo y julio de 2017 en la base de datos Pubmed de la *U.S. National Library of Medicine*, sin restricción de fechas de publicación o idioma,

La búsqueda se centró en tres tipos de estudios (cuadro 1):

1) estudios sobre el uso de la hipoxia y el rendimiento muscular con la combinación de los términos "*hipoxia and performance*" de los *Medical Subject Headings* (MeSH);

2) estudios sobre el entrenamiento en hipoxia y el músculo esquelético, con la combinación de términos MeSH "*hipoxia training and skeletal muscle*", y

3) estudios sobre la hipoxia intermitente y el músculo combinando los términos MeSH "*intermittent hypoxia and muscle*".

Cuadro 1. Relación de términos de búsqueda y publicaciones encontradas

Término de búsqueda		Número de publicaciones
Inglés	**Español**	
Hypoxia AND muscle performance	Hipoxia AND rendimiento muscular	82
Hypoxia training AND muscle	Entrenamiento en hipoxia AND músculo	112
Intermittent hipoxia AND muscle	Hipoxia intermitente AND músculo	47

Además, se emplearon dos tesis doctorales, una dirigida por uno de los autores de la revisión, que contenía como información relevante el empleo de la hipoxia intermitente en atletas de élite (3), y una segunda tesis con información actualizada sobre enfermedades crónicas (5). Se incluyó, asimismo, un libro que explicaba las claves fisiológicas del entrenamiento en altitud (6).

Resultados

A partir del número total de publicaciones encontradas con los términos de búsqueda (cuadro 2), se seleccionaron 37 tras la aplicación de los criterios de inclusión: artículos relacionados con el entrenamiento en hipoxia, estudios específicos sobre el músculo esquelético y sobre la actividad física o deportiva, y de los criterios de exclusión: artículos relacionados con enfermedades que no fueran musculares y estudios que no se referían al músculo. Estos criterios se emplearon para analizar los documentos más relevantes por su pertinencia temática dada la abundancia de manuscritos que incluyen los términos hipoxia y músculo.

Cuadro 2. Efectos del entrenamiento físico

Cardiacos	Contra la arritmia, de regulación de la presión sanguínea
Hematológicos	Mejoras hemodinámicas, antitrombóticos
Metabólicos	Perfil lipídico: ⇓LDL y ↑HDL Perfil glucémico: ↑sensibilidad insulina y ↑aprovechamiento de la glucosa
Inmunológicos	Regulación de las citocinas inflamatorias

LDL: lipoproteinas de baja densidad (*low-density lipoprotein)*; HDL: lipoproteinas de alta densidad (*high-density lipoproteins*)

Hipoxia

La hipoxia se define como la reducción del contenido o de la presión parcial de oxígeno (O_2) a nivel celular. Se conocen varios tipos de hipoxia que responden a las causas que la provocan y al tiempo de exposición. Desde el punto de vista de las causas, se han descrito la hipoxia anémica, la hipoxia por estancamiento, la citotóxica y la hipoxémica. Esta última es la más relevante para el mejoramiento del rendimiento muscular (7) e incluye dos subtipos: la hipoxia hipobárica con presión atmosférica menor a 760 mm Hg y una concentración de O_2 en el aire (FiO_2) de 20,9 %, y la hipoxia normobárica, con una presión barométrica de 760 mm Hg y una FiO_2 menor de 20,9 %. Se pueden generar condiciones de hipoxia artificial hipobárica o normobárica mediante dispositivos como las máscaras con mezclas de gases, las cámaras normobáricas, las tiendas o habitaciones de hipoxia y los dispositivos respiratorios empobrecidos en oxígeno (8).

En cuanto al tiempo de exposición, la hipoxia se clasifica en aguda, crónica o intermitente. La aguda corresponde a una exposición breve; la crónica, a periodos prolongados, incluso años, y, generalmente, compromete a las personas nacidas en altitud o que residen permanentemente en lugares altos, en tanto que la intermitente es aquella en que los sujetos se someten a ciclos alternados de hipoxia y 'normoxia'; actualmente esta es la más empleada para mejorar el rendimiento deportivo (9).

Para el control de la hipoxia, la medida de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) como parámetro para regular la intensidad el estímulo hipóxico sobre el organismo es más efectiva, estable e individualizada que la utilización de la FiO_2 o el nivel de hipoxia (10). Para producir una respuesta de estrés significativa, la SaO_2 debe ser inferior al 90 % (11).

Efectos fisiológicos del entrenamiento

Cardiometabólicos. Un estilo de vida saludable exige la práctica de la actividad física y del ejercicio como aspecto fundamental para la prevención, el manejo y el tratamiento de muchas enfermedades crónicas, entre ellas las cardiometabólicas (12). Algunas de estas enfermedades, como la hipertensión, las cardiopatías, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, son las principales causas de mortalidad a nivel mundial (5). Son múltiples los efectos protectores del ejercicio contra la arritmia (aumento de tono vagal, disminución de la actividad adrenérgica, regulación del ritmo cardiaco) y contra la trombosis (aumento de la fibrinólisis, disminución de la agregación plaquetaria, menor viscosidad de la sangre), así como de mejoría hemodinámica (aumento del flujo coronario, remodelación del músculo cardiaco, mejora de la función del endotelio vascular, aumento de la producción de óxido nítrico con efecto vasodilatador, y un eficiente aprovechamiento del oxígeno por parte del miocardio).

Por otra parte, las adaptaciones metabólicas como el aumento de la sensibilidad a la insulina se traducen en un mejor aprovechamiento de la glucosa (12), en la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein,* HDL), el aumento de las de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL), la disminución de los triglicéridos y la adiposidad, la regulación de las citocinas responsables de los procesos inflamatorios, y la regulación de los mecanismos de la presión sanguínea, fenómenos que contribuyen a la homeostasis y, por lo tanto, a un mejor funcionamiento de otros órganos y sistemas.

Musculares (hipertrofia muscular). La práctica habitual de ejercicio físico produce aumentos en la masa del músculo esquelético debidos a la hipertrofia inducida por los mecanismos que se presentan en la figura 1. El proceso de hipertrofia de la fibra del músculo esquelético surge como resultado de la confluencia del equilibrio de las proteínas musculares y la adición de células satélites a las fibras musculares esqueléticas. El equilibrio positivo de la proteína muscular se logra cuando la tasa de la nueva síntesis de proteínas musculares supera el de su descomposición (13) y de la actuación de las células satélites musculares encargadas de la remodelación y la hipertrofia del tejido muscular (14).

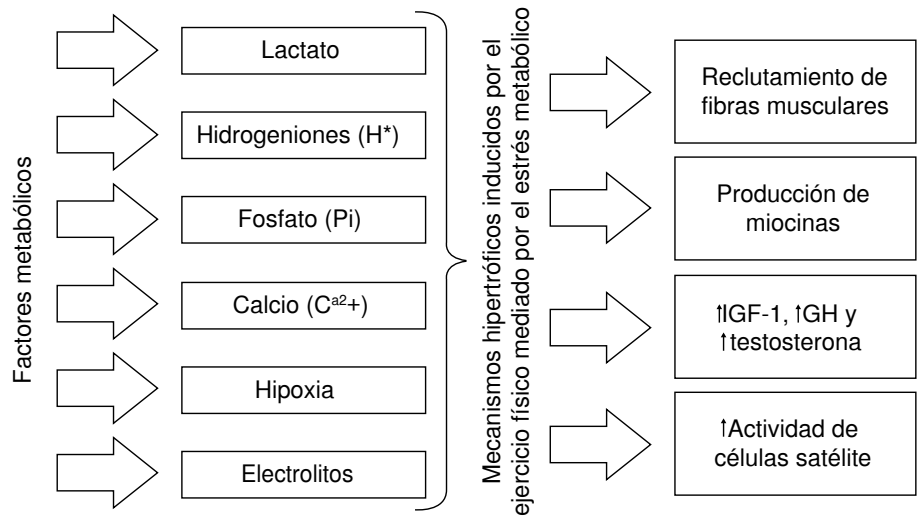


Figura 1. Factores metabólicos involucrados en la hipertrofia muscular
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; GH: hormona del crecimiento

Condicionantes fisiopatológicos de la hipoxia

Es necesario conocer y considerar los riesgos de las condiciones de hipoxia. En dos de los estudios consultados (2,15), se describen algunas de las repercusiones nocivas, como la fatiga con alteraciones neuromusculares, el aumento del estrés oxidativo, las alteraciones inmunológicas e inflamatorias, los efectos sobre el árbol vascular (vasoconstricción), la excesiva policitemia, los trastornos del ritmo ventricular y supraventicular, las perturbaciones psicológicas, la ansiedad, la depresión, las lagunas cognitivas y la dificultad para expresar emociones.

El conocimiento de tales efectos permite adecuar más fácilmente las condiciones de la hipoxia y de su empleo conjunto con la actividad física en el entrenamiento deportivo para conseguir las adaptaciones musculares deseadas.

Adaptaciones y respuestas musculares inducidas por el entrenamiento en hipoxia

El uso adecuado de la hipoxia normobárica o hipobárica durante el ejercicio incrementa las funciones metabólicas del tejido muscular esquelético (16). El músculo posee gran plasticidad, lo que le confiere la capacidad de efectuar su función en todo tipo de circunstancias de la manera más eficiente. Las adaptaciones a la hipoxia modifican cualidades bioquímicas, como la capacidad oxidativa y la actividad mitocondrial, y producen cambios en el metabolismo aerobio y en el contenido de mioglobina (11) en la célula muscular esquelética.

Las condiciones hipóxicas en el tejido muscular inducen eventos de señalización específicos que provocan cambios en el fenotipo muscular por la activación de los llamados factores inducibles por hipoxia (*hipoxia inducible factor*, HIF) y la señalización mediada por estos afecta la expresión de un gran número de genes (17), muchos de los cuales tienen un significado funcional en el tejido del músculo esquelético (18). Además, los HIF son la clave para la expresión de los genes relacionados con la eritropoyesis y la angiogénesis, y de aquellos relacionados con la regulación del pH y la glucólisis (19).

Por otra parte, se ha reportado que las adaptaciones estructurales musculares son similares en la hipoxia y en la 'normoxia', con excepción de un aumento en el volumen muscular y en el área de la sección transversal de la fibra muscular, lo que se consigue con el entrenamiento en hipoxia (20). Los mecanismos responsables de estas trasformaciones se deben también a la acción de los HIF, la cual estimula los genes reguladores de la hipertrofia muscular y, además, promueve un incremento de los niveles de respuesta hormonal anabólica, como el del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*, IGF-1), de la testosterona y de la hormona del crecimiento (21-26). Por lo tanto, el entrenamiento en hipoxia, comparado con el entrenamiento en 'normoxia', tiene efectos sinérgicos y diferenciales sobre el tejido muscular esquelético (27).

La hipertrofia muscular por el entrenamiento en hipoxia

Feriche, *et al*., evidenciaron en su estudio los cambios hipertróficos musculares debidos a la acumulación de metabolitos (28) (figura 1) mediante entrenamientos con seis a 12 repeticiones, e intensidades mayores al 65 % de una repetición máxima. Otro tipo de entrenamiento con el cual se consiguieron los mismos cambios fenotípicos consistió en la realización de cinco bloques de 15 repeticiones de ejercicios de baja resistencia (≤30 % de una repetición máxima), con una recuperación de 90 segundos, lo que favoreció el aumento de repeticiones con menores periodos de descanso, rutina que se prolongó durante cinco semanas. Según estos autores (28), se consiguen mayores cambios hipertróficos musculares mediante el empleo de dispositivos que consigan crear unas condiciones de hipoxia normobárica, con altitudes simuladas de 2.500 a 3.000 m, en las cuales la FiO_2 es 13 a 16 % mayor que en condiciones de 'normoxia'.

Por su parte, Nishimura, *et al*., sugieren en su estudio que el entrenamiento de resistencia bajo condiciones de hipoxia mejora la fuerza muscular e induce la hipertrofia muscular de manera significativa y con mayor rapidez que bajo condiciones de 'normoxia' (26). Los autores lo consiguieron con períodos de entrenamiento de seis semanas al 70 % de una repetición máxima en series de diez repeticiones y en condiciones de hipoxia normobárica (16 % de FiO2) en comparación con las condiciones de 'normoxia' (26). El resultado fue un aumento entre 1,3 y 1,9 % en el área de la sección transversal de la fibra muscular.

En un estudio del 2015, Kurobe, *et al*. (23) dividieron a los participantes en dos grupos. Uno de ellos se ejercitó en condiciones de 'normoxia' y el otro en hipoxia normobárica (12,7 % de FiO_2) durante 95 minutos. El protocolo de entrenamiento de los dos grupos consistió en repeticiones de extensión de hombro con 10 repeticiones máximas en intervalos de máximo un minuto, tres veces a la semana durante un periodo total de ocho semanas. Se comprobó un aumento mayor de los niveles de la hormona del crecimiento en el grupo entrenado en hipoxia en comparación con el entrenado en 'normoxia'. A pesar de este aumento de

la hormona, no hubo ningún cambio estructural en el músculo esquelético, pero sí en la funcionalidad muscular, debido a que los sujetos estimulados con hipoxia fueron capaces de un mayor número de repeticiones. Estos resultados concuerdan con los del estudio de Schroeder, *et al.* (29), quienes señalaron que la elevación de los niveles de las hormonas anabólicas, como la del crecimiento, no serían necesarias para estimular la síntesis de proteínas musculares o la hipertrofia de pequeñas masas musculares, aunque son ideales para optimizar el rendimiento funcional de la masa muscular entrenada.

Bajo condiciones simuladas de hipoxia normobárica hasta conseguir una SaO_2 del 80 % con el empleo de máscaras hipóxicas, Manimmanakorn, *et al.*, observaron un incremento del 3,2 % del área de la sección transversal de la fibra muscular tras un entrenamiento de cinco semanas con cargas de baja resistencia (20 % de una repetición máxima), consistentes en tres repeticiones como máximo y una recuperación de 30 segundos (24,25).

Por su parte, Brocherie, *et al.*, combinaron el ejercicio físico en condiciones de hipoxia normobárica con la circunstancia de vivir en la altitud, lo cual significó un doble estímulo hipóxico (30). El protocolo seguido por los deportistas consistió en vivir durante 14 días en hipoxia normobárica (más de 14 h al día con una FiO_2 entre 14,5 y 14,2 %). Cada una de las seis sesiones realizadas incluía cinco bloques de cinco segundos de un ejercicio de esprint de máxima intensidad con una recuperación pasiva de 25 segundos entre cada ejercicio y cinco minutos entre bloques bajo una hipoxia normobárica correspondiente a la de una altitud simulada de 3.000 m y una FiO_2 de 15 a 12 %. En el estudio se reportó un aumento de los niveles de HIF-1α, lo que se tradujo en un aumento del factor de crecimiento vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) y de los niveles de mioglobina. Además, se observó una proliferación de células musculares, muy probablemente debida al incremento del factor de crecimiento insulinoide 2 (IGF-2) estimulado por el HIF-1α (7).

Por otra parte, Friedmann, *et al.*, observaron un aumento de la resistencia muscular en individuos que realizaron durante cuatro semanas una rutina de ejercicios bajo condiciones de hipoxia normobárica con una FiO_2 del 12 % comparado con los sujetos entrenados en 'normoxia' (21). El entrenamiento consistió en extensiones de rodilla (6 x 25) para trabajar los cuádriceps con 30 % de repetición máxima y periodos de recuperación de 25 segundos. El aumento de la resistencia muscular se tradujo en un aumento del área de la sección transversal de la fibra muscular y del número de fibras musculares en el grupo de hipoxia normobárica comparado con el grupo de control.

En su estudio, Kon, *et al.*, emplearon ejercicios de los músculos pectorales y prensa de piernas con 70 % de una repetición máxima en un ambiente de hipoxia normobárica y una FiO_2 del 14 % y observaron que los efectos con respecto al grupo de control entrenado en 'normoxia' se tradujeron en un aumento del área de la sección transversal de la fibra muscular, un incremento significativo de la resistencia muscular, una mayor concentración plasmática del VEGF y una relación entre capilar y fibra del músculo esquelético significativamente mayor (22). En resumen, los autores registraron un aumento del tamaño, la fuerza y la resistencia musculares, así como de la angiogénesis del músculo esquelético.

Rutinas del entrenamiento en hipoxia

Otro punto clave para mejorar el rendimiento y conseguir la hipertrofia muscular es la rutina de ejercicios que se prescriba. Surge la pregunta de cómo el estímulo hipóxico puede desencadenar fenómenos de adaptaciones

beneficiosas, como la hipertrofia del músculo esquelético, cuando también puede producir su degeneración y atrofia en condiciones de hipoxia extrema (31,32).

En nuestra opinión, el estímulo hipóxico para maximizar los efectos positivos debe darse únicamente durante la sesión de entrenamiento, es decir, durante la contracción muscular, lo que permitiría al sujeto la recuperación muscular en 'normoxia'. Por lo tanto, la aplicación del paradigma de 'vivir abajo y entrenar arriba' supondría la inducción de adaptaciones musculares que mejoran el rendimiento del tejido muscular mediante un único estímulo hipóxico durante el entrenamiento.

Las sesiones de ejercicio en hipoxia suponen para el organismo un mayor desgaste, fatiga, inmunosopresión y estrés orgánico que las realizadas en 'normoxia' (32) y, por ende, los periodos de recuperación también deberían ser mayores (33). En consecuencia, en el entrenamiento en hipoxia deben considerarse las premisas anteriores para evitar los efectos negativos sobre el tejido muscular.

Importancia de la dieta en el entrenamiento en hipoxia

Cabe resaltar que en los estudios analizados no se consideraron los detalles de la dieta y los complementos alimentarios ingeridos por los participantes durante el periodo de estudio. Bajo condiciones de hipoxia, las demandas energéticas aumentan debido al mayor incremento de las hormonas simpático-adrenales (2,3,27), por lo tanto, es necesario consumir una dieta adecuada durante las sesiones de entrenamiento en hipoxia (32).

Estos suplementos alimentarios deben garantizar la síntesis de proteínas musculares, ya que la adaptación muscular que se busca es la hipertrofia. Para que dicha síntesis sea adecuada, se necesita una dieta rica en proteínas que contengan aminoácidos esenciales, arginina y glutamina, así como el consumo de carbohidratos (13). Con estos sustratos se asegura la efectividad de la síntesis y la ganancia de masa del músculo esquelético (34). Por lo tanto, aunque en los individuos en hipoxia se desencadenen de manera más potente los mecanismos de incremento del tejido muscular, en ausencia de los sustratos necesarios, las ganancias de músculo se ven limitadas y podrían no ser significativas en comparación con la de los grupos en 'normoxia' e, incluso, supondrían un equilibrio negativo entre la síntesis y el catabolismo y, en consecuencia, crearían el efecto contrario (atrofia) del que se pretende (hipertrofia).

Otras recomendaciones nutricionales que no se mencionan en los artículos señalados y que deben tenerse en cuenta son la hidratación (35) y los suplementos minerales en la alimentación (36). En este sentido, Córdova, *et al*., demostraron que bajo condiciones hipóxicas se produce un descenso del magnesio en el corazón, el hígado, el riñón y, más importante incluso, en la musculatura esquelética (37), lo cual sugiere que los suplementos con magnesio cuando se hacen ejercicios en hipoxia pueden ser un elemento clave.

Conclusiones

Esta revisión permitió concluir que la sinergia del entrenamiento y la hipoxia normobárica produce mejores y mayores adaptaciones, ganancias y cambios fisiológicos beneficiosos en el tejido muscular, lo cual trae consigo transformaciones fenotípicas favorables como la hipertrofia del músculo esquelético cuando se garantizan condiciones óptimas de entrenamiento e hipoxia.

Para ello deben considerarse la dosis de hipoxia, la duración de las sesiones, la intensidad del ejercicio, la frecuencia semanal, las semanas de tratamiento y el número de sesiones. Además, deben contemplarse los aspectos dietéticos y nutricionales, así como la administración de los nutrientes necesarios.

Agradecimientos

Al instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCYL) por su apoyo y colaboración en todo el proceso de elaboración del estudio**.**

Referencias

1. **De Smet S, van Herpt P, D'Hulst G, Van Thienen R, Van Leemputte M, Hespel P.** Physiological adaptations to hypoxic vs. normoxic training during intermittent living high. Front Physiol. 2017;8:347. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00347
2. **Cordova-Martínez A, Pascual-Fernández J, Fernández-Lázaro D, Álvarez-Mon M.** Muscular and heart adaptations of execise in hypoxia. Is training in slow hypoxy healthy? Med Clin (Barc). 2017;148:469-74. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.013
3. **Pascual-Oliva E.** Efecto de la hipoxia intermitente en atletas de élite (tesis). Soria: Universidad de Valladolid; 2012.
4. **Egan B, Zierath JR.** Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab. 2013;17:162-84. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012
5. **Fernández-Lázaro CI.** Adherencia (sic) al tratamiento farmacológico en personas con patologías crónicas en grupos de población vulnerable (tesis). Salamanca: Universidad de Salamanca; 2017.
6. **Urdampilleta A.** Fisiologia de la hipoxia y entrenamientos en altitud. Primera edición. San Sebastian, España: Elikasport Publicaciones; 2015.
7. **Lundby C, Calbet JA, Robach P.** The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. Cell Mol Life Sci. 2009;66:3615-23. https://doi.org/10.1007/s00018-009-0146-8
8. **Cabalet JA.** Fisiologia de la altitud y entrenamiento físico. Fisiología del ejercicio. Primera edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2006.
9. **Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP.** The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: A systematic review of crossover trials. Extrem Physiol Med. 2015;4:2. https://doi.org/10.1186/s13728-014-0021-6
10. **Humphreys S, Deyermond R, Bali I, Stevenson M, Fee JP.** The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. Anaesthesia. 2005;60:458-60. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04124.x
11. **Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP.** Combining hypoxic methods for peak performance. Sports Med. 2010;40:1-25. https://doi.org/10.2165/11317920-000000000-00000
12. **Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, De Schutter A, Arena R, Milani RV, *et al*.** Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60:103-14.https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.07.002
13. **Phillips SM.** A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. Sports Med. 2014;44:S71-7. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0152-3
14. **Farup J, Rahbek SK, Riis S, Vendelbo MH, Paoli F, Vissing K.** Influence of exercise contraction mode and protein supplementation on human skeletal muscle satellite cell content and muscle fiber growth. J Appl Physiol (1985). 2014;117:898-909. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00261.2014
15. **Caneva JO, Rabec CA, De Salvo MC, Mazzei JA.** Physiopathology, diagnosis and treatment of severe chronic hypoxemia. Role of residential chronic oxygen therapy. Medicina (B Aires). 2001;61:453-69.
16. **Hoppeler H, Klossner S, Vogt M.** Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. Scand J Med Sci Sports. 2008;18:38-49. https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2008.00831.x
17. **Semenza GL, Shimoda LA, Prabhakar NR.** Regulation of gene expression by HIF-1. Novartis Found Symp. 2006;272:2-8.
18. **Hoppeler H, Fluck M.** Normal mammalian skeletal muscle and its phenotypic plasticity. J Exp Biol. 2002;205:2143-52.

19. **Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW.** Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: Its protein stability and biological functions. Exp Mol Med. 2004;36:1-12. https://doi.org/10.1038/emm.2004.1

20. **Hoppeler H, Vogt M.** Muscle tissue adaptations to hypoxia. J Exp Biol. 2001;204:3133-9.

21. **Friedmann B, Kinscherf R, Borisch S, Richter G, Bartsch P, Billeter R.** Effects of low-resistance/high-repetition strength training in hypoxia on muscle structure and gene expression. Pflugers Arch. 2003;446:742-51. https://doi.org/10.1007/s00424-003-1133-9

22. **Kon M, Ohiwa N, Honda A, Matsubayashi T, Ikeda T, Akimoto T, *et al.*** Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. Physiol Rep. 2014;2. https://doi.org/10.14814/phy2.12033

23. **Kurobe K, Huang Z, Nishiwaki M, Yamamoto M, Kanehisa H, Ogita F.** Effects of resistance training under hypoxic conditions on muscle hypertrophy and strength. Clin Physiol Funct Imaging. 2015;35:197-202. https://doi.org/10.1111/cpf.12147

24. **Manimmanakorn A, Hamlin MJ, Ross JJ, Taylor R, Manimmanakorn N.** Effects of low-load resistance training combined with blood flow restriction or hypoxia on muscle function and performance in netball athletes. J Sci Med Sport. 2013;16:337-42. https://doi.org/10.1016/j.jsams.2012.08.009

25. **Manimmanakorn A, Manimmanakorn N, Taylor R, Draper N, Billaut F, Shearman JP, *et al.*** Effects of resistance training combined with vascular occlusion or hypoxia on neuromuscular function in athletes. Eur J Appl Physiol. 2013;113:1767-74. https://doi.org/0.1007/s00421-013-2605-z

26. **Nishimura A, Sugita M, Kato K, Fukuda A, Sudo A, Uchida A.** Hypoxia increases muscle hypertrophy induced by resistance training. Int J Sports Physiol Perform. 2010;5:497-508. https://doi.org/10.1123/ijspp.5.4.497

27. **McLean BD, Gore CJ, Kemp J.** Application of 'live low-train high' for enhancing normoxic exercise performance in team sport athletes. Sports Med. 2014;44:1275-87. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0204-8

28. **Feriche B, García-Ramos A, Morales-Artacho AJ, Padial P.** Resistance training using different hypoxic training strategies: A basis for hypertrophy and muscle power development. Sports Med Open. 2017;3:12. https://doi.org/10.1186/s40798-017-0078-z

29. **Schroeder ET, Villanueva M, West DD, Phillips SM.** Are acute post-resistance exercise increases in testosterone, growth hormone, and IGF-1 necessary to stimulate skeletal muscle anabolism and hypertrophy? Med Sci Sports Exerc. 2013;45:2044-51. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000147

30. **Brocherie F, Girard O, Faiss R, Millet GP.** Effects of repeated-sprint training in hypoxia on sea-level performance: A meta-analysis. Sports Med. 2017;47:1651-60. https://doi.org/10.1007/s40279-017-0685-3

31. **Chaudhary P, Suryakumar G, Prasad R, Singh SN, Ali S, Ilavazhagan G.** Chronic hypobaric hypoxia mediated skeletal muscle atrophy: Role of ubiquitin-proteasome pathway and calpains. Mol Cell Biochem. 2012;364:101-13. https://doi.org/ 10.1007/s11010-011-1210-x

32. **Vogt M, Hoppeler H.** Is hypoxia training good for muscles and exercise performance? Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:525-33. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.02.013

33. **Meeuwsen T, Hendriksen IJ, Holewijn M.** Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. Eur J Appl Physiol. 2001;84:283-90. https://doi.org/10.1007/s004210000363

34. **Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P.** Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. Int J Sports Med. 1990;11:S10-4. https://doi.org/10.1055/s-2007-1024847

35. **Michalczyk M, Czuba M, Zydek G, Zajac A, Langfort J.** Dietary recommendations for cyclists during altitude training. Nutrients. 2016;8:377. https://doi.org/10.3390/nu8060377

36. **Hympanova L, Mori da Cunha M, Rynkevic R, Zundel M, Gallego MR, Vange J, *et al.*** Physiologic musculofascial compliance following reinforcement with electrospun polycaprolactone-ureidopyrimidinone mesh in a rat model. J Mech Behav Biomed Mater. 2017;74:349-57. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.06.032

37. **Córdova A, Escanero JF, Giménez M.** Magnesium distribution in rats after maximal exercise in air and under hypoxic conditions. Magnes Res. 1992;5:23-7.

CARTAS AL EDITOR

Bogotá, D.C., 19 de septiembre de 2018
Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Recientemente se publicó en *Biomédica* un reporte de caso titulado "Toxoplasmosis aguda diseminada fatal en una paciente adulta inmunocompetente proveniente del Pacífico colombiano" (1), cuya lectura me ha suscitado algunas observaciones en torno al concepto de inmunocompetencia. Los autores del artículo en mención presentan el caso de una mujer de 72 años negativa para HIV, con un cuadro clínico de características infecciosas de rápida evolución que desembocó en una falla orgánica múltiple, disfunción respiratoria y, por último, la muerte de la paciente. En la autopsia se encontraron los signos de una infección por *Toxoplasma gondii* en múltiples órganos. Mi reflexión se orienta a establecer cuál debe ser la evaluación clínica y cuáles los criterios mínimos para considerar a una persona como inmunocompetente.

En la literatura médica es frecuente encontrar presentaciones de casos o series de casos en las cuales se describen infecciones graves (2) o manifestaciones poco frecuentes de microorganismos oportunistas (3) en personas que, por ser seronegativas para el HIV, se consideraron inmunocompetentes. Si bien no existe una definición clara, podríamos considerar que la inmunocompetencia es la capacidad de generar una respuesta inmunitaria normal frente a la exposición a un antígeno, sin embargo, lo más usual es definirla como lo opuesto a la inmunodeficiencia, lo cual obliga a descartar las causas inmunitarias y de otro tipo que alteran la respuesta inmunitaria, con la complejidad adicional de que los trastornos relacionados con la respuesta inmunitaria pueden ser cuantitativos (por ejemplo, la linfopenia y la hipogammaglobulinemia) o cualitativos (por ejemplo, las deficiencias específicas de anticuerpos o los defectos en la linfoproliferación). En este caso, para considerar a la paciente como inmunocompetente se deberían haber evaluado causas importantes de inmunodeficiencia secundaria como la inmunosenescencia, las infecciones crónicas, las enfermedades metabólicas o malignidades hematológicas e, incluso, causas primarias como las inmunodeficiencias consideradas fenocopias de los errores innatos de la inmunidad.

La inmunosenescencia es el proceso normal de envejecimiento del sistema inmunitario, el cual puede considerarse como uno de los elementos que contribuye al desarrollo de las enfermedades propias de la edad geriátrica. En el caso de esta paciente no se menciona el número de linfocitos totales y se desconoce la indemnidad de la respuesta inmunitaria innata o su ausencia (por ejemplo, el número absoluto de granulocitos y monocitos) que, en conjunto, son factores predictores de la capacidad de la respuesta inmunitaria adecuada en personas con infecciones oportunistas graves, como fue el caso de esta paciente.

Entre los agentes infecciosos que deben descartarse es fundamental la evaluación de la presencia de la infección por el virus linfotrópico humano (HTLV 1-2) en habitantes de la costa pacífica colombiana, pues es una

zona endémica para esta infección y, específicamente en el departamento del Chocó, se ha registrado una seroprevalencia de 6,28 % del HTLV 1-2 en donantes de sangre, es decir, más de 20 veces superior a la media de Colombia (0,3 %) (4). La infección por el HTLV-1 no solo produce manifestaciones hematológicas malignas (leucemia, linfoma de células T del adulto) o neurológicas (paraparesia espástica tropical-mielopatía asociada con el HTLV-I, PET/MAH), sino que también se traduce en la disfunción de la respuesta inmunitaria.

Las enfermedades crónicas, como la falla renal y la diabetes mellitus, son causas importantes de inmunosupresión secundaria, por lo que hubiera sido importante aclarar que la paciente no tenía ninguna de estas condiciones debilitantes de la respuesta inmunitaria y mostrar los resultados de las pruebas de hemoglobina 'glucosilada' o de la función renal.

La presencia de una infección oportunista obliga a hacer una evaluación exhaustiva de la respuesta inmunitaria adaptativa celular, pues hay enfermedades, como la linfopenia idiopática de linfocitos T CD4+ (5), que predisponen al desarrollo de infecciones diseminadas por *T. gondii* (6). Sin embargo, una cantidad absoluta de linfocitos T CD4+ y de linfocitos T CD8+ normal (lo cual no se evaluó en este reporte de caso), no es suficiente para considerar a una persona como inmunocompetente. La evaluación de la respuesta inmunitaria también incluye la determinación funcional de las células T mediante, por ejemplo, los ensayos de linfoproliferación frente a mitógenos, así como la evaluación cuantitativa y funcional de las células B y de las células asesinas naturales (NK).

Las infecciones oportunistas en pacientes adultos también pueden ser la primera manifestación de autoanticuerpos anticitocinas, entre los que se han descrito principalmente los anticuerpos contra el interferón gamma (anti-IFN-γ), que dan origen a un cuadro clínico a veces indiferenciable de una enfermedad avanzada por HIV. Este grupo de trastornos se reconocen como fenocopias de inmunodeficiencias primarias o trastornos adquiridos del sistema inmunitario mediados por autoanticuerpos (7).

Considero que los reportes de casos de infecciones graves por microrganismos oportunistas son de mucho valor para el clínico, pues alertan sobre posibilidades diagnósticas que podrían pasarse por alto, sin embargo, quiero llamar la atención sobre el concepto de inmunocompetencia que, en ocasiones, no se utiliza de forma precisa.

Andrés Felipe Zea-Vera
Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle

Referencias

1. **Cortés AD, Aguirre N.** Toxoplasmosis aguda diseminada fatal en una paciente adulta inmunocompetente proveniente del Pacifico colombiano. Biomédica. 2018;38:19-23. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.4087

2. **Osorio N, López Y, Jaramillo JC.** Histoplasmosis of the central nervous system in an immunocompetent patient. Biomédica. 2014;34:506-13. https:doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2135

3. **Vázquez-Osorio I, García-Rodino S, Rodríguez-Rodríguez M, Labandeira J, Suárez-Peñaranda JM, Sánchez-Aguilar M, *et al.*** Criptococosis cutánea primaria en paciente inmunocompetente. Dermatology Online Journal. 2016;22:11.

4. **Bermúdez-Forero M, Berrío-Pérez M, Herrera-Hernández A, Rodríguez-Rodríguez M, García-Blanco S, Orjuela-Falla G, *et al.*** Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico

de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-2014: implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. Biomédica. 2016;36:194-200. https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2943

5. **Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C.** Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119:374-8. https://doi.org. 10.1016/j.anai.2017.07.021

6. **Plonquet A, Bassez G, Authier FJ, Dray JM, Farcet JP, Gherardi RK.** Toxoplasmic myositis as a presenting manifestation of idiopathic CD4 lymphocytopenia. Muscle Nerve. 2003;27:761-5. https://doi.org.10.1002/mus.10376

7. **Chruewkamlow N, Mahasongkram K, Pata S, Chaiwarith R, Salee P, Supparatpinyo K, *et al.*** Immune alterations in patients with anti-interferon-gamma autoantibodies. PloS one. 2016;11:e0145983. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145983

CARTAS AL EDITOR

Lima, 13 de noviembre de 2018
Señores Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá

Estimados editores:

Hemos leído con gran interés el artículo publicado por Ruiz, *et al*., acerca de las características de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes también infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Resaltamos la importancia de investigar sobre este tema ya que, como se menciona en el artículo, es causa importante de mortalidad (1). Por ello hemos querido comparar los resultados de esta investigación con los descritos en el artículo "Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TB en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012", publicado por Gamboa, *et al*. Este artículo contiene variables de estudio muy similares al realizado en Colombia y, por lo tanto, creemos que la comparación de sus datos enriquecería ambos estudios.

Colombia y Perú son países con un elevado número de casos de tuberculosis. En el 2015, en Perú se notificaron 30.988 casos, de los cuales el 4,9 % correspondía a la proporción de infectados también con HIV (2). En el mismo año en Colombia se reportaron 15.000 casos de tuberculosis, con una proporción de infección concomitante con HIV de 14 % (1).

En el cuadro 1 se presenta una comparación de las características sociodemográficas y clínicas, y en el cuadro 2, las características clínicas de la tuberculosis.

Los resultados de ambos estudios en cuanto a las características demográficas fueron similares en las variables de edad (mediana) y de personas de sexo masculino con 34 y 38 años: 78,1 y 77 % en los estudios de Gamboa, *et al*., y Ruiz, *et al*., respectivamente. Asimismo, los resultados de las variables correspondientes a la presencia de hepatitis C, criptococosis

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas

Variable	Gamboa, *et al.* (n=315) n (%)	Ruiz, *et al.* (n=178) n (%)
Edad (mediana) (años)	34	38
Sexo masculino	246 (78,1)	137 (77)
CD4 (células/mm3) <200	195 (61,9)	148 (84)
Infecciones no oportunistas		
Hepatitis B	12 (3,8)	47 (33,3)
Hepatitis C	10 (3,2)	4 (2,6)
Sífilis	23 (7,3)	NA(56,6)
Ninguna	269 (85,4)	ND
Infecciones oportunistas		
Toxoplasmosis	9 (2,9)	NA (10)
Criptococosis	9 (2,9	NA (4,5)
Numocistosis	14 (4,4)	NA (3,4)
Histoplasmosis	ND	NA (5,6)
Ninguna	282 (89,6)	ND

NA: no aplica; ND: sin dato

Fuente: basado en los artículos originales de Gamboa, *et al.* (3), y de Ruiz, *et al.* (1)

Cuadro 2. Características de la tuberculosis

Variable	Gamboa, *et al.* (n=315) n (%)	Ruiz, *et al.* (n=178) n (%)
Tipo de tuberculosis		
Pulmonar	196 (62,2)	50 (28)
Ganglionar	30 (9,6)	NA
Pleural	21 (6,7)	NA
Meníngea	23 (7,3)	NA
Otras	45 (14,3)	NA
Extrapulmonar	ND	41 (23)
Diseminada	ND	87 (49)
Radiografía de tórax		
Normal	119 (37,8)	NA
Infiltrado apical	9 (2,9)	NA
Infiltrado cavitario	12 (3,8)	20 (11,6)
Infiltrado miliar	4 (1,3)	40 (23,3)
Otros hallazgos indicativos de tuberculosis	72 (22,9)	111 (64,2)
Linfadenopatías hiliares o paratraqueales	ND	68 (39,3)
No se disponía del informe	99 (31,4)	NA

Fuente: basado en los artículos originales de Gamboa, *et al.* (3) y Ruiz, *et al.* (1); NA: no aplica; ND: sin dato

y neumocistosis también fueron similares: 3,2 y 2,6 %; 2,9 y 4,5 %, y 4,4 y 3,4 %, respectivamente. Para el caso del recuento de CD4, el 61,9 % tuvo un recuento menor de 200 en el estudio de Gamboa, *et al*., en tanto que en el estudio de Ruiz, *et al*., fue de 84 %. La infección oportunista más frecuente en el estudio colombiano fue la toxoplasmosis, con 10 %, y en el estudio peruano fue la neumocistosis, con 4,4 %. En los dos estudios, la infección no oportunista más frecuente fue la sífilis (1,3).

Con respecto a las características de la tuberculosis, el tipo más frecuente fue la pulmonar en el estudio de Gamboa, *et al*., con 62,2 %, y la diseminada en el estudio de Ruiz, *et al*., con 49 %. Los hallazgos en la radiografía de tórax difieren en los dos estudios: en el de Gamboa, *et al*., lo más frecuente fueron las radiografías de tórax catalogadas como normales, en tanto que en el de Ruiz, *et al*., lo fueron otros hallazgos indicativos de tuberculosis (64,2 %), tales como la efusión pleural, la consolidación y las opacidades intersticiales, entre otros (1,3).

Esperamos que esta información sirva para complementar los dos estudios, los cuales enriquecen la discusión sobre este problema en ambos países. Asimismo, felicitamos el interés en investigar la infección concomitante de HIV y tuberculosis, pues las características clínicas de los pacientes pueden diferir de las de aquellos sin infección con HIV (4).

Atentamente,

José Eduardo Delgado-Raygada
Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú; Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (SOCIEMUPC), Lima, Perú

Marjorie Sarmiento-Chía
Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú; Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (SOCIEMUPC), Lima, Perú

Aldo Lucchetti-Rodríguez
Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

Referencias

1. **Ruiz L, Maya M, Rueda Z, López L, Vélez L.** Current characteristics of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in a cohort of hospitalized patients in Medellín, Colombia. Biomédica. 2018;38:59-67. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3862
2. **Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A.** Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2017;34:299-310. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384
3. **Gamboa B, Guillén R, Lizzetti G, Soto A, Lucchetti A.** Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012. Rev Chil Infectol. 2018;35:41-48. https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100041
4. **Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S.** Integrated therapy for HIV and tuberculosis. AIDS Res Ther. 2016;13:22. https://doi.org/10.1186/s12981-016-0106-y

***

Medellín, 4 de febrero de 2019
Señores
Comité Editorial *Biomédica*
Bogotá

Respetados editores:

Con bastante agrado hemos leído la carta al editor enviada a la revista por Delgado-Raygada, *et al.*, en la cual hacen una interesante comparación de nuestro artículo (1) con el de Gamboa-Acuña, *et al.* (2). Compartimos con nuestros hermanos peruanos la importancia de investigar sobre el tema para conocer mejor el comportamiento de la infección concomitante de tuberculosis y HIV en la región, ahora que contamos con antirretrovirales muy eficaces, así como para caracterizarla detalladamente y determinar los principales factores de riesgo frente a las complicaciones y la mortalidad, con el fin de prevenirla, diagnosticarla y tratarla tempranamente.

En la comparación de los dos estudios citados notamos un denominador común: el avanzado estado de inmunosupresión de nuestros pacientes, con niveles de CD4 menores de 200 (62 % entre los peruanos y 84 % entre nosotros) y el hecho de que, al menos en nuestro estudio, cerca de la mitad de ellos fueron diagnosticados simultáneamente con tuberculosis y HIV, lo cual sugiere claramente que el diagnóstico de la infección simultánea fue tardío.

Si a ello sumamos el dato de que en nuestro hospital solo el 43 % de quienes tenían diagnóstico previo de HIV había recibido tratamiento antirretroviral, estamos hablando de una población muy vulnerable, desfavorecida social y económicamente, y con acceso restringido a los servicios de salud, integrada a menudo por habitantes de calle y consumidores de sustancias psicoactivas, quienes constituyen el grueso de la población atendida en instituciones como la nuestra. Son ellos los más expuestos a las infecciones oportunistas propias de los estadios avanzados del síndrome de inmunodeficiencia adquirido quienes, además, a menudo consultan tardíamente.

En este sentido, llama la atención la diferencia entre el porcentaje de infecciones oportunistas adicionales a la tuberculosis observada en la población peruana (alrededor del 10 %) y el reportado en nuestro estudio (cercano al 23,5 % si sumamos los casos de toxoplasmosis, histoplasmosis, criptococosis y neumocistosis). Gran parte de dicha diferencia pudiera

explicarse por la inclusión de pacientes ambulatorios en el estudio peruano, mientras que en nuestro estudio todos estaban hospitalizados.

Sin embargo, es claro que el diagnóstico adecuado de estas infecciones, propias del estado de extrema inmunosupresión de los pacientes, exige el estudio sistemático y protocolizado de todas las muestras pertinentes según la sintomatología y las manifestaciones clínicas de cada caso en particular, por lo que es fundamental contar con los recursos necesarios y la disciplina diagnóstica debida, para poder detectarlas y tratarlas apropiadamente, conducta institucionalizada en nuestro servicio hospitalario desde hace ya cerca de 20 años.

Además de que las características de los pacientes y el nivel de atención pueden diferir en algunos aspectos, gran parte de las diferencias observadas entre ambos estudios tiene que ver, también, con las definiciones empleadas por los autores. Por ejemplo, los distintos porcentajes de tuberculosis pulmonar o diseminada reportados por Delgado-Raygada, *et al.*, podrían explicarse fácilmente por tal discrepancia. En nuestro caso, se definió la tuberculosis pulmonar como aquella que solo afectaba el pulmón, la diseminada como la que comprometía dos o más órganos –estuviese o no afectado el pulmón– y la extrapulmonar como la que solo afectaba aisladamente otros órganos. En los casos extrapulmonares, el compromiso se consideró ganglionar en el 55 % de los casos, peritoneal o gastrointestinal en el 36 %, meníngeo en 19 %, y pleural en 9 %, en tanto que los otros descritos en el texto se registraron en menor proporción.

La Organización Mundial de la Salud, en cambio, estableció desde el 2015 la definición de tuberculosis pulmonar como aquella que, independientemente de si hay o no otros órganos comprometidos, afecta el pulmón, y la extrapulmonar, como la que únicamente compromete otros órganos. En su artículo, Gamboa-Acuña, *et al.*, (2) separan de forma excluyente los pacientes con tuberculosis pulmonar (62 %) de aquellos con formas extrapulmonares (38 %), y no especifican los criterios con los que llevaron a cabo dicha clasificación. En ese mismo sentido, es muy posible que algunas de las diferencias radiológicas descritas se deban más a los criterios de interpretación empleados y al tipo de imágenes analizadas, que a formas de presentación verdaderamente diferentes.

Por último, compartimos con Delgado-Raygada, *et al.,* la importancia de seguir haciendo investigaciones clínicas que reporten las características de la tuberculosis en pacientes infectados con HIV, pues estas varían según las regiones y los países, el acceso a los servicios de salud y los programas de atención, entre otras variables. En países con alta prevalencia de esta infección concomitante, los médicos tratantes tenemos la obligación de conocerla a fondo y estar familiarizados con ella.

Lázaro Vélez
Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia; Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Zulma Vanessa Rueda
Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

María Angélica Maya
Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia; Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, Facultad de

Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Lucelly López
Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Lina Ruiz
Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Referencias

1. **Ruiz L, Maya MA, Rueda ZV, López L, Vélez LA.** Current characteristics of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in a cohort of hospitalized patients in Medellín, Colombia. Biomédica. 2018;38:59-67. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3862

2. **Gamboa-Acuña B, Guillén-Zambrano R, Lizzetti-Mendoza G, Soto A, Lucchetti-Rodríguez A, Gamboa-Acuña B, *et al.*** Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012. Rev Chil Infectol. 2018;35:41-8. https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100041

3. **Vélez L, Correa LT, Maya MA, Mejía P, Ortega J, Bedoya V, *et al.*** Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: Analysis of a protocol. Respir Med. 2007;101:2160-7.

4. **Schneider E, Whitmore S, Glynn M, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M.** Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years --- United States, 2008. MMWR. 2008;57(RR10):1-8.

CARTAS AL EDITOR

Lima, 18 de noviembre de 2018
Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

En el número 1 del volumen 38 de su revista, se publicó un artículo original con el título de “Prevalencia y factores asociados a la tuberculosis y las micobacteriosis en pacientes positivos para HIV en Bogotá”, de Beltrán-León, *et al*., el cual amerita algunos comentarios (1).

En Perú, el tratamiento quimioprofiláctico de la tuberculosis está establecido para los contactos domiciliarios y extradomiciliarios de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar, sin antecedentes de enfermedad activa, y con comorbilidad asociada (por ejemplo, infección por HIV) o sin esta, en tanto que los pacientes con enfermedad tuberculosa activa, se tratan con los esquemas vigentes.

Sin embargo, no en todos los establecimientos de atención se cumple con esta norma, lo que implica que hay un grupo de contactos con infección que, muy frecuentemente, no son diagnosticados ni tratados (2-4). Además, dado que el riesgo de infección y de enfermedad de los contactos es mayor durante los primeros meses, la intervención quimioprofiláctica debe hacerse lo antes posible, priorizando los contactos domiciliarios y sin descuidar por ello los contactos extradomiciliarios (2).

En este contexto surgen algunas inquietudes en torno a si es necesario ampliar la cobertura quimioprofiláctica antituberculosa en Perú, y si debe mejorarse dicha cobertura en pacientes con comorbilidades como la infección por HIV, con el fin de combatir la alta prevalencia y los factores de riesgo.

En el “Plan global para detener la tuberculosis, 2006-2015”, la Organización Mundial de la Salud planteó la meta de contar con una prueba de diagnóstico concomitante de tuberculosis latente e infección por el HIV, así como actividades que permitieran focalizar apropiadamente la quimioprofilaxis (3). Tal como ustedes lo reportan para Bogotá, en Perú también han aumentado los casos de esta coinfección, lo que implica una mayor carga de la enfermedad y la aparición de un nuevo foco de infección que perpetúa el círculo de múltiples factores (4).

Anthony Rojas-Tesen
Universidad de San Martín de Porres, Filial Norte-Chiclayo, Perú

Víctor Soto-Cáceres
Oficina de Inteligencia Sanitaria, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lima, Perú

Cristian Díaz-Vélez
Oficina de Inteligencia Sanitaria, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lima, Perú

Referencias

1. **Beltrán M, Pérez F, Sánchez L, Parra C, Navarrete M, Sánchez R, *et al.*** Prevalencia y factores que se asocian a la tuberculosis y las micobacteriosis en pacientes positivos para HIV en Bogotá. Biomédica. 2018;38:120-7. doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3410
2. **Vidal DJR.** Situación de tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de acción). Ministerio de Salud; 2017.
3. **Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud.** Análisis de situación de la salud del Perú; 2013. Fecha de consulta: 30 de octubre de 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/intsan/asis2012.pdf.
4. **Mendoza A.** Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2012;29:5.

***

Bogotá, 31 de enero de 2019
Señores
Comité Editorial
Revista Biomédica

Estimados señores:

En concordancia con los aspectos epidemiológicos y programáticos, la tuberculosis en Colombia se considera una situación de salud pública de gran prioridad, dado que en el 2017 se reportaron en el país 14.480 casos, con una tasa de cerca de 24 casos por cada 100.000 habitantes (1), lo que lo ubica como el quinto país de las Américas con mayor carga de enfermedad según el reporte regional de 2018 emitido por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (2).

Debe señalarse que Bogotá es el centro de mayor densidad poblacional y la tercera entidad territorial con más casos de tuberculosis (1.475 reportados en el 2018). Esta situación está determinada por factores sociales, como el hacinamiento, el tipo de vivienda y el empleo, entre otros, así como por la presencia de poblaciones con mayor vulnerabilidad frente al contagio y el desarrollo de la enfermedad, como las personas con HIV/sida, los menores de 15 años en contacto con personas afectadas por tuberculosis pulmonar, y aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores.

En este contexto, y con base en las orientaciones técnicas nacionales y la evidencia científica disponible en el mundo, en el 2015 se establecieron en Colombia el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en poblaciones propensas en consideración a su gran costo-efectividad para disminuir el riesgo de la activación de la enfermedad (3). Por lo tanto, a diferencia de Perú, en el país solo se aplica el tratamiento quimioprofiláctico: (i) a personas con HIV, los contactos de pacientes con tuberculosis activa y las personas en quienes esta se ha descartado independientemente del resultado de la prueba cutánea de PPD, y (ii) a los niños menores de 12 meses con HIV en quienes se haya descartado la tuberculosis activa y que sean contactos de un paciente con tuberculosis.

Atendiendo a los interrogantes planteados por los autores de la carta, lo ideal es descartar la tuberculosis activa en los pacientes priorizados y, luego, hacerles una prueba cutánea de PPD, la cual es la más ampliamente utilizada a nivel mundial y en Colombia, pese a sus limitaciones en cuanto a los falsos positivos relacionados con la vacunación con BCG, la exposición a micobacterias no tuberculosas (4), su poca sensibilidad en pacientes con un

conteo bajo de linfocitos CD4+ (como los pacientes con HIV) (5), la necesidad de observadores con experiencia y el requisito de que el paciente regrese para una lectura a los dos o tres días de su aplicación (6). También puede recurrirse a pruebas basadas en la medición del IFN-γ liberado por los linfocitos T CD4+ en sangre total tras una exposición a los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, como las IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) (7), las cuales son mucho más específicas que la PPD.

Los resultados positivos en alguna de estas dos pruebas deben conducir a aplicar la profilaxis con isoniacida. La detección temprana y oportuna de la tuberculosis latente (ITBL) mediante las pruebas IGRA en población de alto riesgo (como lo son los individuos con HIV) y su posterior tratamiento profiláctico con isoniacida pueden prevenir y reducir notablemente la mortalidad por tuberculosis activa en este importante grupo de población (8,9).

Martha Isabel Murcia
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. **Instituto Nacional de Salud.** Informe de evento tuberculosis, Colombia, 2017. Fecha de consulta: 10 de enero de 2019. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf
2. **Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud.** Tuberculosis en las Américas, 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Fecha de consulta: 10 de enero de 2019. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
3. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Circular 007 de 2015. Fecha de consulta: 10 de enero de 2019. Disponible en: http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/circular_externa_0007_de_2015.pdf
4. **Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM.** A meta-analysis of the effect of Bacille-Calmette-Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002:57:804-9. https://doi.org/ 10.1136/thorax.57.9.804
5. **Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW.** Tuberculin skin testing in patients with VIH infection: Limited benefit of reduced cutoff values. Clin Infect Dis. 2006;43:634-9. https://doi.org/10.1086/506432
6. **Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile JM, Vinceneuxet P.** Reliability of tuberculin skin test measurement. Ann Intern Med.1997;126: 210-4. https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00005
7. **Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Papeet JW.** Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in VIH-1-infected individuals: A randomised trial. Lancet. 2000;356:1470-4. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02870-1
8. **Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, *et al.*** Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in VIH infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS.1999;13:501-7. https://doi.org/10.1097/00002030-199903110-00009